

## **Annexe II**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit et des notices, présentés par l'EMA**

## Conclusions scientifiques

### Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant des bisphosphonates (voir Annexe I)

Les bisphosphonates sont des médicaments qui sont utilisés pour le traitement et la prévention de troubles osseux, notamment l'hypercalcémie, la prévention de problèmes osseux chez les patients atteints d'un cancer, ainsi que pour le traitement de l'ostéoporose et de la maladie de Paget.

Suite à un examen du groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) réalisé en 2008, il a été conclu qu'une mise en garde concernant les fractures atypiques de contrainte de la région proximale du col du fémur serait ajoutée dans toute l'Europe aux informations sur le produit pour les médicaments contenant de l'acide alendronique. Cette question a été reconsidérée par le PhVWP en avril 2010, car des cas associés à d'autres bisphosphonates ont été signalés, étayant le point de vue que les fractures atypiques de contrainte constituent un effet de classe des bisphosphonates.

Suite aux discussions du PhVWP et aux données émergentes issues de la littérature publiée, ainsi qu'aux rapports post-commercialisation, qui suggèrent que les fractures atypiques de contrainte pourraient être un effet de classe des bisphosphonates, le Royaume-Uni a demandé au CHMP en septembre 2010 de rendre un avis au titre de l'article 31 de la directive 2001/83 CEE, telle que modifiée, sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des bisphosphonates doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Le CHMP a examiné les données disponibles issues d'études non cliniques et histologiques, d'essais cliniques pertinents, d'études épidémiologiques, de rapports post-commercialisation et de la littérature publiée.

#### *Données non cliniques*

Bien que des études pré-cliniques aient fourni des informations limitées relatives au risque de fractures atypiques avec les bisphosphonates, certaines d'entre elles ont démontré que la suppression du remodelage osseux par les bisphosphonates peut augmenter l'accumulation de microlésions et de produits finals de glycosylation avancée, entraînant des modifications des propriétés biomécaniques de l'os (Brennan *et al.*, 2011, Hofstaetter *et al.*, 2010, Mashiba *et al.*, 2000, O'Neal *et al.*, Tang *et al.*, 2009<sup>1</sup>). Cependant, les études pré-cliniques n'ont pas toutes mis en évidence des effets indésirables de l'acide alendronique sur l'os (Burr *et al.*<sup>2</sup>).

---

<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

(Effets de la carence en oestrogènes et du traitement par les bisphosphonates sur la minéralisation et la rigidité des tissus dans un modèle ovin d'ostéoporose.)

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

(Effets du traitement à haute dose et de longue durée par l'alendronate sur la micro-architecture et la densité minérale osseuse de l'os compact et trabéculaire dans la région proximale du fémur de lapins adultes mâles.)

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

(La suppression du remodelage osseux par les bisphosphonates augmente l'accumulation de microlésions et diminue certaines propriétés biomécaniques dans les côtes du chien.)

O'Neal JM *et al.* One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation. *Bone* 2010; 47: 241-247

(Une année de traitement par l'alendronate diminue les contraintes sur la microstructure, associées à l'apparition de microlésions trabéculaires.)

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

(Modifications de la glycosylation non enzymatique et son lien avec une modification des propriétés mécaniques à la suite d'un traitement d'un an par le risédronate ou l'alendronate.)

<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

### *Définition de la fracture atypique du fémur*

Le groupe de travail de la Société américaine pour la recherche minérale et osseuse (ASBMR, *American Society for Bone and Mineral Research*) sur les fractures atypiques subtrochantériennes et diaphysaires du fémur a défini des caractéristiques majeures et mineures de la fracture atypique du fémur (Shane *et al.*, 2010<sup>3</sup>) et a recommandé que pour qu'un cas soit considéré comme une fracture atypique du fémur, il faut que toutes les caractéristiques majeures soient présentes, alors que des caractéristiques mineures ont fréquemment été décrites dans les cas de fractures atypiques du fémur, mais ne sont pas présentes chez tous les patients.

Au vu du faible nombre de signalements spontanés de fractures atypiques comminutives du fémur, associées aux bisphosphonates, d'une étude de cas publiée (Schneider, 2006<sup>4</sup>), ainsi que des données préliminaires présentées lors de la réunion de l'ASBMR du mois d'octobre (Nitché *et al.*, 2010<sup>5</sup>), le CHMP a accepté, aux fins de son évaluation, une définition de cas modifiée, qui classe le qualificatif «non comminutive» dans les caractéristiques mineures et non dans les caractéristiques majeures de la fracture atypique du fémur.

### *Mécanisme des fractures atypiques*

Les mécanismes du développement de fractures atypiques chez les patients prenant des bisphosphonates ne sont pas connus. Toutefois, plusieurs mécanismes possibles de la fracture atypique associée à l'utilisation de bisphosphonates ont été avancés. Le mécanisme principal proposé est la suppression du remodelage osseux aboutissant indirectement au vieillissement de l'os et retardant ou empêchant la réparation des fractures de contrainte survenant naturellement, bien que les preuves ne soient pas concluantes.

### *Études épidémiologiques*

Alors que certaines études épidémiologiques suggèrent que les fractures subtrochantériennes et du col du fémur pourraient être des fractures ostéoporotiques normales (Abrahamsen *et al.*, 2009<sup>6</sup>, Abrahamsen, 2010<sup>7</sup>, Vestergaard *et al.*, 2010<sup>8</sup>), d'autres études suggèrent qu'une utilisation de longue

---

(Effets d'un à trois ans de traitement par l'alendronate sur les propriétés mécaniques du col du fémur dans un modèle canin: implications pour le risque de fracture fémorale subtrochantérienne.)

<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

(Fractures atypiques subtrochantériennes et diaphysaires du fémur: rapport du groupe de travail de la Société américaine de recherche minérale et osseuse.)

<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

(Faut-il poursuivre le traitement par les bisphosphonates indéfiniment? Une fracture inhabituelle chez une femme en bonne santé sous traitement de longue durée par l'alendronate.)

<sup>5</sup> **Nitché 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>. Accessed 5 April 2011

(Fractures de contrainte subtrochantériennes et diaphysaires du fémur chez des patients sous traitement de longue durée par des bisphosphonates: une série de cas. Disponible à l'adresse:

<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=223582c5-f5bb-4d66-bd16-d073267b2a47>. Dernier accès le 5 avril 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

(Fractures subtrochantériennes et diaphysaires du fémur chez des patients traités par l'alendronate: une étude nationale de cohorte sur la base des registres.)

<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

(Dose cumulée d'alendronate et risque absolu à long terme de fractures subtrochantériennes et diaphysaires du fémur: une analyse nationale de cohorte sur la base des registres.)

<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

durée de bisphosphonates est susceptible d'augmenter le risque de fractures subtrochantériennes et du col du fémur (Park-Wyllie *et al.*, 2011<sup>9</sup>, Wang & Bhattacharyya, 2011<sup>10</sup>). Toutefois, ces études ne concernent pas spécifiquement la fracture atypique du fémur, car elles ne contiennent pas d'informations sur le profil radiographique des fractures.

Des éléments de preuves provenant d'études qui fournissent des informations spécifiques sur des fractures atypiques du fémur, identifiées sur des radiographies, suggèrent que ces fractures pourraient avoir un lien causal avec l'utilisation de bisphosphonates. Des études de cas ont mentionné une association significative entre le profil de fracture atypique du fémur et l'utilisation de bisphosphonates (Lenart *et al.*, 2009<sup>11</sup>, Isaacs *et al.*, 2010<sup>12</sup>). D'autres études avec des preuves radiographiques ont également fait état d'une augmentation de l'incidence des fractures atypiques du fémur chez des patients traités par des bisphosphonates, par comparaison avec des patients non exposés, qui peut s'amplifier avec la durée du traitement par des bisphosphonates (Dell *et al.*, 2010<sup>13</sup>, Schilcher *et al.*, 2009<sup>14</sup>).

#### *Rapports post-commercialisation*

Le nombre de rapports post-commercialisation relatifs à une fracture atypique fémorale possible, suspectée d'être associée aux bisphosphonates, a augmenté depuis l'examen du PhVWP en 2008. Bien que le nombre le plus élevé de fractures atypiques fémorales possibles continue à être signalé en liaison avec l'utilisation de l'acide alendronique pour l'ostéoporose, les rapports post-commercialisation ont également mentionné des cas pour d'autres bisphosphonates utilisés pour l'ostéoporose (acide étidronique, acide ibandronique, acide risédronique et zolédronate), ainsi que pour la maladie de Paget (zolédronate) et des indications en oncologie (acide ibandronique, acide pamidronique et zolédronate), suggérant que ces fractures pourraient constituer un effet de classe des bisphosphonates. L'absence de rapports concernant les autres bisphosphonates, acide clodronique, acide nérédronique et acide tiludronique, peut être liée à la faible exposition à ces médicaments par rapport à celle des autres bisphosphonates et une absence de lien ne peut être exclue.

---

(Risque de fractures du col du fémur et subtrochantériennes chez les utilisateurs de bisphosphonates et de raloxifène.)

<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

(Utilisation de bisphosphonates et risque de fractures subtrochantériennes ou du col du fémur chez les femmes âgées.)

<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

(Tendances de l'incidence des fractures de fragilité subtrochantériennes et utilisation de bisphosphonates chez les personnes âgées des États-Unis.)

<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

(Association entre des fractures fémorales à basse énergie et l'utilisation prolongée de bisphosphonates: une étude de cas.)

<sup>12</sup> **Isaacs JD *et al.*** Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 3384-3392

(Association entre des fractures du fémur par insuffisance osseuse et un traitement prolongé par des bisphosphonates.)

<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; Available at

<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Accessed 15 February 2011

(Une analyse rétrospective de toutes les fractures atypiques du fémur observées dans une vaste organisation pour le maintien en bonne santé de Californie entre 2007 et 2009. Disponible à l'adresse:

<http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>. Dernier accès le 15 février 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

(Incidence des fractures de contrainte du col du fémur chez des femmes traitées par des bisphosphonates.)

Pour le moment, il n'y a que peu de preuves issues de la littérature et des rapports spontanés pour étayer un lien entre les bisphosphonates et une fracture atypique au niveau de sites autres que le fémur. Le manque de preuves peut être dû à l'absence de reconnaissance et de signalement de fractures atypiques autres que fémorales lors de l'utilisation de bisphosphonates; il est également possible que les caractéristiques uniques du fémur en tant que principal os supportant le poids du corps signifient que les fractures atypiques ne surviennent qu'au niveau de ce site. Le risque potentiel de fractures atypiques en des sites autres que celui du fémur continuera à être examiné.

#### *Facteurs de risque*

Plusieurs facteurs de risque ont été proposés pour les fractures atypiques du fémur associées à l'utilisation de bisphosphonates. L'usage de longue durée de bisphosphonates est considéré comme étant le principal facteur de risque pour les fractures atypiques du fémur. Cependant, la durée optimale d'utilisation de bisphosphonates pour l'ostéoporose n'est pas connue. Il n'y a actuellement pas de preuves solides concernant la valeur de l'interruption du traitement par les bisphosphonates. Les glucocorticoïdes et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été identifiés comme représentant d'importants facteurs de risque possibles pour les fractures atypiques du fémur. Des traitements concomitants par d'autres médicaments antirésorptifs, comme le traitement hormonal de substitution et le raloxifène, ont également été proposés comme facteurs de risque possibles. À part l'ostéoporose, les états co-morbides les plus prévalents chez les patients présentant une fracture atypique du fémur se sont avérés être la bronchopneumopathie obstructive chronique ou l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète.

#### *Conclusion générale*

Prenant en compte l'ensemble des preuves disponibles, le CHMP a conclu que l'utilisation des bisphosphonates peut être associée à un risque de fractures atypiques du fémur; par conséquent, il a recommandé que les informations suivantes soient incluses dans les informations sur le produit de tous les bisphosphonates:

- ajout d'une mise en garde dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du RCP, pour indiquer ce risque, les caractéristiques principales de ces fractures et la nécessité éventuelle d'interrompre le traitement en cas de suspicion de fracture;
- ajout de la fracture atypique du fémur dans la rubrique 4.8 (Effets indésirables) du RCP, en précisant que cet effet indésirable constitue un effet de classe de tous les bisphosphonates.

De plus, étant donné l'absence de preuves en ce qui concerne la durée optimale du traitement par les bisphosphonates pour l'ostéoporose et compte tenu du fait que la durée de traitement est un facteur de risque pour les fractures atypiques du fémur, le CHMP a également recommandé que des informations doivent être ajoutées dans la rubrique 4.2 des informations sur le produit pour les bisphosphonates autorisés pour l'ostéoporose, concernant l'obligation d'évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement par des bisphosphonates, en particulier après 5 ans de traitement, pour chaque patient individuel.

Le CHMP a estimé que les résultats du présent examen ne modifient pas le rapport bénéfices/risques global des bisphosphonates individuels dans leurs indications autorisées.

#### **Motifs de la modification des résumés des caractéristiques du produit et des notices**

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant des bisphosphonates;

- le comité a pris en considération toutes les données disponibles présentées (études pré-cliniques, cliniques, épidémiologiques, rapports post-commercialisation, littérature publiée) relatives au risque de fractures atypiques du fémur associées aux bisphosphonates;
- se fondant sur les preuves disponibles, provenant essentiellement des études épidémiologiques et des rapports post-commercialisation, le comité a conclu que l'utilisation de bisphosphonates peut être associée au risque de fractures atypiques du fémur. Le CHMP a également estimé que le facteur de risque principal lié à ces fractures s'avère être le traitement de longue durée par des bisphosphonates;
- le comité a conclu que les informations sur le produit de tous les bisphosphonates doivent comprendre une mise en garde dans la rubrique 4.4 concernant le risque de fractures atypiques du fémur et que cette réaction indésirable doit également figurer dans la liste des effets indésirables dans la rubrique 4.8 des RCP. Le comité a également estimé que des indications doivent être ajoutées dans la rubrique 4.2 des informations sur le produit pour les bisphosphonates autorisés pour l'ostéoporose, concernant l'obligation d'évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre le traitement par des bisphosphonates, en particulier après 5 ans de traitement, pour chaque patient individuel,

le CHMP, au vu des éléments ci-dessus, a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant des bisphosphonates (voir Annexe I) pour lesquels les rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit et les notices figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'annexe IV du présent avis.