



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 juli 2011
EMA/288359/2011Ver. 1
EMA/H/A-31/1279

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van bisfosfonaten en atypische stressfracturen

Uitkomst van negen procedures krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en van een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG zoals gewijzigd¹

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de beoordeling van bisfosfonaatbevattende geneesmiddelen afgerond op verzoek van het Verenigd Koninkrijk en de Europese Commissie naar aanleiding van rapporten over een verhoogd risico op atypische stressfracturen aan het dijbeen die worden geassocieerd met deze geneesmiddelen. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA heeft geconcludeerd dat de voordelen van bisfosfonaten groter zijn dan de risico's ervan, maar dat een waarschuwing voor atypische dijbeenfracturen moet worden opgenomen in de voorschrijfinformatie voor alle bisfosfonaatbevattende geneesmiddelen in de Europese Unie (EU).

Wat zijn bisfosfonaten?

Bisfosfonaten zijn geneesmiddelen die worden gebruikt om botaandoeningen te behandelen en te voorkomen. Bisfosfonaten zijn sinds het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw in de Europese Unie (EU) geregistreerd voor de behandeling van hypercalciëmie (verhoogde calciumconcentratie in het bloed) en de preventie van botklachten bij kankerpatiënten. Sinds halverwege de jaren negentig zijn bisfosfonaten ook beschikbaar voor de behandeling van osteoporose (botontkalking, waardoor de botten breekbaar worden) en de ziekte van Paget (een aandoening waarbij botafwijkingen ontstaan door een abnormale botvorming). Zij remmen de werking van osteoclasten, de cellen die betrokken zijn bij de afbraak van botweefsel.

¹ Procedurenummers: 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 en EMA/H/A-31/001279



Tot de bisfosfonaten behoren alendroninezuur, clodroninezuur, etidroninezuur, ibandroninezuur, neridroninezuur, pamidroninezuur, risedroninezuur, tiludroninezuur en zoledroninezuur. Deze zijn in de EU verkrijgbaar in de vorm van tabletten en oplossingen voor infusie (intraveneuze druppelinfusie) onder diverse merknamen en als generieke geneesmiddelen².

Waarom zijn bisfosfonaten beoordeeld?

In 2008 merkte de werkgroep Geneesmiddelenbewaking (PhVWP) van het Europees Geneesmiddelenbureau op dat alendroninezuur in verband werd gebracht met een verhoogd risico op atypische dijbeenfracturen ondanks weinig of geen trauma. Dientengevolge werd een waarschuwing toegevoegd aan de productinformatie van alendroninezuurhoudende geneesmiddelen in Europa. Het PhVWP concludeerde op dat moment tevens dat men de mogelijkheid niet kon uitsluiten dat het effect een mogelijk klasse-effect was (een effect dat bij alle bisfosfonaten kan optreden), en besloot om de zaak nauwkeurig te volgen.

In april 2010 merkte het PhVWP op dat aanvullende gegevens van zowel de gepubliceerde literatuur als post-marketingrapporten beschikbaar waren gekomen, waaruit bleek dat atypische stressfracturen aan het dijbeen een klasse-effect konden zijn. De werkgroep concludeerde dat er behoefte bestond aan een beoordeling om te bepalen of eventueel regulerende maatregelen nodig waren.

De regelgevende instantie van het Verenigd Koninkrijk vroeg op 20 september 2010 dan ook aan het CHMP om een advies uit te brengen over bisfosfonaatbevattende geneesmiddelen en atypische stressfracturen en over de vraag of de handelsvergunning voor deze geneesmiddelen binnen de EU moest worden gehandhaafd, gewijzigd of ingetrokken. Tezelfdertijd vroeg de Europese Commissie het CHMP dezelfde beoordeling uit te voeren voor de middelen die via de gecentraliseerde procedure waren toegelaten.

Welke gegevens heeft het CHMP beoordeeld?

Het CHMP heeft alle casussen beoordeeld van stressfracturen bij patiënten die met bisfosfonaten werden behandeld, relevante gegevens uit de gepubliceerde literatuur en gegevens die zijn voorgelegd door de bedrijven die bisfosfonaten produceren. Het Comité heeft tevens gekeken naar epidemiologische onderzoeken (onderzoeken naar de oorzaak en verspreiding van ziekten binnen een populatie).

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het Comité stelde vast dat het aantal gerapporteerde gevallen van atypische fracturen aan het dijbeen bij gebruikers van bisfosfonaten sinds de beoordeling in 2008 was toegenomen. Het CHMP merkte tevens op dat deze fracturen op röntgenfoto's een duidelijk patroon vertoonden en mogelijk kunnen worden gerelateerd aan het gebruik van bisfosfonaten, vooral bij langdurig gebruik voor osteoporose. Het Comité was het erover eens dat dit kon worden gerelateerd aan de werkingswijze van bisfosfonaten die mogelijk leidt tot een vertraagd herstel van natuurlijk optredende stressfracturen. Het precieze mechanisme is echter nog niet bekend.

² Bisfosfonaten kunnen nationaal of centraal worden goedgekeurd. De centraal goedgekeurde bisfosfonaatbevattende geneesmiddelen waarop deze verwijzingen betrekking hebben zijn Aclasta en Zometa (zoledroninezuur), Bondenza, Bonviva, Bondronat en Ibandronic acid Teva (ibandroninezuur), en Adavance en Fosavance (alendroninezuur en vitamine D3).

Op basis van de beoordeling van de beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, heeft het CHMP geconcludeerd dat atypische dijbeenfracturen waarschijnlijk een klasse-effect zijn van bisfosfonaten, maar dat dergelijke fracturen slechts zelden optreden en dat de voordelen van bisfosfonaatbevattende geneesmiddelen nog altijd opwegen tegen de risico's ervan. Desondanks dient de productinformatie te worden gewijzigd met een waarschuwing voor dit risico. Voorts moet voor de bisfosfonaatbehandeling van osteoporose worden toegevoegd, dat artsen de behandeling regelmatig moeten toetsen, vooral na een behandeling van vijf jaar of langer.

De gewijzigde informatie voor artsen en patiënten is beschikbaar op de website van het Geneesmiddelenbureau.

Wat zijn de aanbevelingen voor voorschrijvende artsen en patiënten?

- Artsen die bisfosfonaatbevattende geneesmiddelen voorschrijven dienen zich er bewust van te zijn dat in zeldzame gevallen atypische dijbeenfracturen kunnen optreden, vooral na langdurig gebruik. Bij verdenking van een atypische fractuur in een been, dient ook het andere been te worden onderzocht.
- Artsen die deze geneesmiddelen voorschrijven voor de preventie of behandeling van osteoporose dienen de noodzaak voor de voortzetting van de behandeling regelmatig te toetsen, in het bijzonder na vijf of meer jaar.
- Patiënten die bisfosfonaatbevattende geneesmiddelen nemen, moeten zich bewust zijn van het risico op atypische dijbeenfracturen. Zij moeten eventuele pijn, zwakte of pijnklachten in het dijbeen of in de lies aan hun arts melden omdat dit een indicatie voor een mogelijke fractuur kan zijn.
- Patiënten die vragen hebben, moeten contact opnemen met hun arts of apotheker.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 13 juli 2011 gepubliceerd.

De huidige Europese openbare beoordelingsrapporten voor de negen centraal goedgekeurde bisfosfonaatbevattende geneesmiddelen waarop deze verwijzingen betrekking hebben (Aclasta, Adrovanse, Bondenza, Bondronat, Bonviva, Fosavance, Ibandronic acid Teva, Vantavo en Zometa) zijn beschikbaar op de website van het Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).