Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van	Uw kenmerk	Datum
3 april 2006	Farmatec/P 2673867	31 mei 2006
Ons kenmerk	**Behandeld door**	**Doorkiesnummer**
PAK/26054130	J.P. Verduijn	(020) 797 87 69

Onderwerp
CFH-rapport 06/13: ibandroninezuur i.v. (Bondronat®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 3 april 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot ibandroninezuur concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie (Bondronat®). De Commissie Farmaceutische hulp (CFH) heeft deze toetsing inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/13, dat als bijlage is toegevoegd.

Ibandroninezuur intraveneuze infusie (i.v.) 1 mg/ml (Bondronat®) is bestemd voor de preventie van 'skeletal related events' (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen en voor de behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie met of zonder metastasen.

Volgens CFH-rapport 06/13 zijn er verschillen in gebruiksgemak tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten, deze zijn echter niet klinisch relevant. Daarnaast lijkt ibandroninezuur i.v. op basis van indirecte vergelijking bij de vermelde indicaties vergelijkbaar met zoledroninezuur i.v. Ook de bijwerkingen komen grotendeels overeen. Naar het oordeel van de Commissie is ibandroninezuur i.v. dan ook onderling vervangbaar met zoledroninezuur 5 mg i.v. (Aclasta®) en zoledroninezuur 4 mg i.v. (Zometa®). Ibandroninezuur i.v. 1 mg/ml kan dan ook samen met zoledroninezuur i.v. 5 mg en zoledroninezuur 4 mg worden geplaatst in op bijlag 1A, cluster 0M05BABP V. Als standaarddosering kan 4 mg worden gehanteerd. Dit oordeel over plaats in het GVS komt overeen met de claim van de fabrikant.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

Rapport

CFH-rapport 06/13

ibandroninezuur i.v. (Bondronat ®)

Op 31 mei 2006 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
Volgnummer	26036862
Afdeling	Pakket
Auteur	W.G.M. Toenders
Doorkiesnummer	Tel. (020) 797 75 50
Bestellingen	CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1 1. Inleiding

1 2. Nieuwe chemische verbinding

1 2.a. ibandroninezuur i.v. (Bondronat ®)

1 2.a.1. Voorstel fabrikant

1 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

1 2.a.3. Beoordeling critera onderlinge vervangbaarheid

3 3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 3 april 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Bondronat®

1. Inleiding

In de brief van 3 april 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Bondronat®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. ibandroninezuur i.v. (Bondronat ®)

Samenstelling

Ibandroninezuur(als Na-zout-1-water). Concentraat voor infusievloeistof 1mg/ml; flacon 6 ml.

Geregistreerde indicatie

Preventie van 'skeletal related events' (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen. Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie met of zonder metastasen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor ibandroninezuur i.v. te plaatsen in cluster 0M05BABP V op bijlage 1a met zoledroninezuur (Aclasta®, Zometa®).

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met parenterale bisfosfonaten die reeds in het GVS zijn opgenomen:
Cluster 0M05BABP V: zoledroninezuur i.v. (Aclasta®, Zometa®)
Cluster 0M05BAAP V: clodroninezuur i.v. (Bonefos®).
Pamidroninezuur i.v. is niet opgenomen in het GVS en is dus voor de vaststelling van de onderlinge vervangbaarheid niet relevant.

De onderlinge vervangbaarheid wordt getoetst aan de hand van de volgende vier criteria. Voor achtergrond informatie wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van ibandroninezuur i.v.

2.a.3. Beoordeling critera onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Alle bisfosfonaten leiden door hun werkingsmechanisme tot apoptosis van de osteoclast waardoor de botresorptie wordt geremd. Deze middelen kunnen in principe worden toegepast bij ziekten waarbij een overmatige botresorptie optreedt, zoals behandeling van osteoporose, de ziekte van Paget, tumor-geïnduceerde hypercalciëmie en preventie van door botmetastasering veroorzaakte ziekteverschijnselen.

Ibandroninezuur i.v. is geregistreerd voor

- preventie van door botmetastasering veroorzaakte problemen (SRE's) bij mammacarcinoom
- tumor-geïnduceerde hypercalciëmie

Zoledroninezuur i.v. is geregistreerd voor
- preventie van SRE's
- tumor-geïnduceerde hypercalciëmie
- de ziekte van Paget.

Clodroninezuur i.v. is geregistreerd voor
-tumor-geïnduceerde hypercalciëmie

Ibandroninezuur is eveneens werkzaam gebleken bij de ziekte van Paget en bij de preventie van SRE's bij prostaatkanker [1,2]. In diverse andere landen is clodroninezuur voor de indicatie ziekte van Paget geregistreerd en is voor de preventie van SRE's onderzocht (zie onder het criterium klinische relevante verschillen in eigenschappen).
Concluderend kan worden gesteld dat het indicatiegebied van ibandroninezuur, clodroninezuur en zoledroninezuur gelijksoortig is.

Gelijke toedieningsweg

Ibandroninezuur, zoledroninezuur en clodroninezuur worden alle parenteraal toegediend.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Bisfosfonaten zijn niet geregistreerd voor toepassing bij kinderen. De leeftijdscategorie waarbij de i.v. bisfosfonaten kunnen worden toegepast, verschilt niet.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Er zijn geen direkt vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen ibandroninezuur, clodroninezuur en zoledroninezuur bij de bovengenoemde indicaties.

Al eerder is gesteld dat tussen zoledroninezuur en clodroninezuur een verschil in effectiviteit bestaat bij de indicatie preventie van door botmetastasering veroorzaakte problemen [3]. Clodroninezuur i.v. is namelijk in klinisch onderzoek niet werkzaam gebleken bij de preventie van SRE's bij mannen met gemetastaseerd prostaatcarcinoom [4,5,6].

Ibandroninezuur lijkt op basis van indirekte vergelijking bij de preventie van SRE's en tumor-geïnduceerde hypercalciëmie even werkzaam als zoledroninezuur. Definitieve uitspraken over de vergelijkbaarheid van de diverse intraveneuze bisfosfonaten zijn echter vooralsnog niet mogelijk doordat de onderzoeken niet zondermeer vergelijkbaar zijn, door bijvoorbeeld een verschil in inclusiecriteria, de definitie van SRE's en de individuele componenten van het primaire eindpunt die zijn gebruikt bij de analyse.

De bijwerkingen van ibandroninezuur komen grotendeels overeen met die van zoledroninezuur. Bij gebruik van ibandroninezuur i.v. is geen significant renale toxiciteit waargenomen. Bij intraveneus zoledroninezuur bleek de renale toxiciteit afhankelijk van de dosis (8 mg) en de infusieduur (< 15 minuten). Met dagelijks gebruik van oraal calcium (500 mg)

en vitamine D (300 tot 400IU) werden geen significante nierstoornissen of hypocalciëmie waargenomen indien 4 mg zoledroninezuur werd toegediend in 15 minuten.

Er bestaan verschillen in gebruiksgemak tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten, deze zijn echter niet klinisch relevant. Zoledroninezuur heeft het voordeel van een korte infuusduur en een klein infuusvolume ten opzichte van ibandroninezuur. Anderzijds dient de nierfunctie strikter te worden gecontroleerd dan bij toepassing van ibandroninezuur.

3. Conclusie

Ibandroninezuur is onderling vervangbaar met zoledroninezuur 5 mg i.v. (Aclasta®) en zoledroninezuur 4 mg i.v. (Zometa®) en kan samen met deze middelen worden geplaatst op bijlage 1a met een standaarddosering van 4 mg.

De Voorzitter van de Commissie Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

Plv. secretaris van de Commissie Farmaceutische Hulp

J.P. Verduijn, arts

[1] Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH et al. Guidelines on the management of Paget's disease of bone. Bone 2002 (31): 10-19.
[2] Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2002;5:231-5.
[3] CFH-rapport 05/26 zoledroninezuur (Aclasta). www.cvz.nl
[3]Saad F. Bisphosphonates in prostate cancer: where were we and where should we go? J Natl Cancer Inst 2003;(95):1262-3.
[4] Dearnaley dp, Sydes MR, Mason MD et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 trial). J Natl Cancer Inst 2003;95:1300-11.
[5] Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone refractory prostate cancer and pain. J Clin Oncol 2003;21:3335-42.

Farmacotherapeutisch rapport ibandroninezuur i.v. (Bondronat®) bij de indicatie SRE

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ibandroninezuur (Bondronat®) voor intraveneuze infusie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met pamidroninezuur (90 mg, IV – bereiding ziekenhuisapotheek of Aredia®). Tevens is, aangezien pamidroninezuur niet is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingensysteem, vergeleken met zoledroninezuur intraveneus. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Ibandroninezuur intraveneus is een bisfosfonaat dat is geregistreerd voor de preventie van skeletgebeurtenissen ('skeletal related events' [SRE]) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen en voor tumor-geïnduceerde hypercalciëmie. De intraveneuze standaardbehandeling hierbij is pamidroninezuur.
De werkzaamheid van ibandroninezuur i.v. bij de indicatie *preventie van skeletgebeurtenissen* bij patiënten met borstkanker en botmetastasen is onderzocht in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase 3 onderzoek met een duur van 96 weken. Ibandroninezuur is niet direct vergeleken met pamidroninezuur in klinisch onderzoek bij deze indicatie.
Op basis van een historische vergelijking tussen ibandroninezuur (6 mg i.v. elke 4 weken) en pamidroninezuur (90 mg i.v. elke 4 weken) ten aanzien van het effect op de skeletal morbidity rate (SMR; aantal skeletgebeurtenissen/jaar) lijkt de werkzaamheid vergelijkbaar: een 33% reductie van de SMR met pamidroninezuur (incl. hypercalciëmie) versus 39% reductie met intraveneus ibandroninezuur. De werkzaamheid van intraveneus pamidroninezuur (90 mg) lijkt eveneens vergelijkbaar met zoledroninezuur (4 mg) bij de preventie van SRE's (zie Farmacotherapeutisch rapport zoledroninezuur (Zometa®)). Definitieve uitspraken over de vergelijkbaarheid tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten zijn echter niet mogelijk doordat de onderzoeken niet zondermeer vergelijkbaar zijn, door bijvoorbeeld een verschil in inclusiecriteria, de definitie van SRE's en de individuele componenten van het primaire eindpunt die zijn gebruikt bij de analyse.
Op basis van indirekte vergelijking en een directe vergelijking met pamidroninezuur in een open onderzoek lijkt de werkzaamheid van ibandroninezuur bij *tumor-geïnduceerde hypercalciëmie* eveneens vergelijkbaar met pamidroninezuur en zoledroninezuur. Definitieve conclusies zijn niet mogelijk, omdat niet duidelijk is in hoeverre de onderzoekspopulatie vergelijkbaar is (tumortype, mate van hypercalciëmie) in de diverse onderzoeken.
Een positief effect op de overleving is voor bisfosfonaten niet vastgesteld.
Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor een klinisch relevant verschil in bijwerkingen tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten. De voornaamste bijwerkingen na intraveneuze toediening van ibandroninezuur zijn een griepachtig syndroom, diarree, myalgie, asthenie, hoofdpijn en een tijdelijke toename in botpijn, proteïnurie en hypocalciëmie.
Het verschil in toepasbaarheid tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten is niet klinisch relevant, aangezien het slechts kleine patiëntengroepen betreft.
Er bestaan verschillen in gebruiksgemak tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten, deze zijn echter eveneens niet klinisch relevant: zoledroninezuur heeft het voordeel van een korte infuusduur en een klein infuusvolume ten opzichte van ibandroninezuur. Anderzijds dient bij gebruik van zoledroninezuur de nierfunctie strikter te worden gecontroleerd dan bij toepassing van ibandroninezuur.

Eindconclusie therapeutische waarde
Bij de behandeling van SRE en tumor-geïnduceerde hypercalciëmie heeft ibandroninezuur i.v. een gelijke therapeutische waarde als de standaardbehandeling pamidroninezuur intraveneus. Dit geldt eveneens voor de vergelijking met zoledroninezuur i.v.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Bondronat

Samenstelling	Ibandroninezuur(als Na-zout-1-water). Concentraat voor infusievloeistof 1mg/ml; flacon 6 ml.
Geregistreerde indicatie	Preventie van 'skeletal related events' (pathologische fracturen, botcomplicaties die radiotherapie of chirurgie vereisen) bij patiënten met borstkanker en botmetastasen. Behandeling van door tumor veroorzaakte hypercalciëmie met of zonder metastasen.
Dosering	Preventie van 'skeletal related events' : *Volwassenen*: i.v. infusie, toegediend in 1 uur in 500 ml NaCl- (9 g/l) of glucose-oplossing (50 g/l): 6 mg elke 3–4 weken. Bij een creatinineklaring < 30 ml/min.: 2 mg elke 3–4 weken. Hypercalciëmie: *Volwassenen en ouderen*: i.v. infusie, toegediend in 2 uur in 500 ml NaCl- (9 g/l) of glucose-oplossing (50 g/l): *ernstige hypercalciëmie* (albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentratie ≥ 3 mmol/l): 4 mg eenmalig. *Matige hypercalciëmie* (albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentratie < 3 mmol/l): 2 mg eenmalig. De maximale dosis in klinische studies is 6 mg eenmalig. Bij hernieuwd optreden van hypercalciëmie of bij onvoldoende effectiviteit de behandeling zo nodig herhalen.
Werkingsmechanisme	Bisfosfonaat. Heeft een remmend effect op de botresorptie door chemische adsorptie aan hydroxyapatietkristallen en/of rechtstreeks effect op de osteoclasten. Door remming van door tumor veroorzaakte osteoclastische botresorptie wordt de progressie van de botafwijkingen vertraagd en het risico op het ontstaan van breuken, botpijn, zenuwbeklemming en hypercalciëmie verkleind.
Bijzonderheden	

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De stikstofbevattende bisfosfonaten (alendroninezuur, ibandroninezuur, pamidroninezuur, risedroninezuur en zoledroninezuur) remmen farnesylpyrofosfaatsynthase. In osteoclasten leidt remming van dit enzym tot verminderde productie van lipiden die worden gebruikt voor de prenylering van signaaltransductie-eiwitten. Door de verstoorde cellulaire signaaltransductie worden osteoclasten inactief. Van de niet-stikstofbevattende bisfosfonaten (clodroninezuur, etidroninezuur en tiludroninezuur) is aangetoond dat ze intracellulair omgezet worden tot niet-hydrolyseerbare ATP-metabolieten. Beide mechanismen leiden tot apoptosis van de osteoclast waardoor de botresorptie wordt geremd.
De bisfosfonaten worden ook wel onderverdeeld in gewone bisfosfonaten (clodroninezuur en etidroninezuur), aminobisfosfonaten (alendroninezuur, ibandroninezuur en alendroninezuur) en cyclische bisfosfonaten (risedroninezuur, tiludroninezuur en zoledroninezuur).

Bisfosfonaten worden toegepast bij ziekten waarbij een overmatige botresorptie optreedt, zoals de behandeling van osteoporose, de ziekte van Paget, tumorgeïnduceerde hypercalciëmie en preventie van door botmetastasering veroorzaakte ziekteverschijnselen.

Ibandroninezuur intraveneus is geregistreerd voor toepassing bij de preventie van 'skeletal related events' en door tumor geïnduceerde hypercalciëmie.

Door metastasering van een maligne aandoening naar het bot kunnen botproblemen (SRE= skeletal related events) optreden. Botmetastasen zijn de oorzaak van onder meer botpijn, fracturen, hypercalciëmie, beknelling van zenuwen en afname van de mobiliteit.
In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 11.500 vrouwen de diagnose mammacarcinoom gesteld. Per jaar ontwikkelt een op de drie vrouwen met borstkanker metastasen. Bij 85% van de patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt metastasering naar het bot op. De prognose van patiënten met gemetastaseerde ziekte is slecht. De mediane overleving is 1,5 tot 2 jaar. Na vijf jaar is nog slechts 20% van deze patiënten in leven.[1]

Door tumor veroorzaakte hypercalciëmie (TIH =tumour-induced hypercalcemia) uit zich meestal in het eindstadium van kanker met skeletmetastasering. De secretie van cytokinen en hormonen (onder meer het parathormoon gerelateerde peptide [PTHrP]) door zich in het bot bevindende tumorcellen leidt tot een verhoogde osteoclastische activiteit. De groei van tumorcellen wordt hierbij verder gestimuleerd door de vrijzetting van botgebonden cytokinen en groeifactoren. Deze cirkelgang leidt uiteindelijk tot het stijgen van de serumcalciumwaarde boven de 2,7 mmol/l. De stijging veroorzaakt polyurie en een verminderde vochtopname uit het maagdarmkanaal. Naast misselijkheid, braken, vermoeidheid en verwardheid zijn dehydratie en een afgenomen glomerulaire filtratie hiervan de voornaamste gevolgen. Door de toegenomen renale resorptie van calcium en de voortgaande activiteit van tumorcellen en osteoclasten kan het proces zichzelf versterken en kan een levensbedreigende situatie ontstaan. De toegenomen secretie van hormonen en cytokinen kan ook bij patiënten zonder botmetastasen een TIH veroorzaken.[2]
De behandeling van een levensbedreigende TIH is gericht op het herstel van de nierfunctie en het verminderen van de calciumspiegel.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Toepassing van bisfosfonaten (oraal of intraveneus toegediend) in combinatie met hormonale of chemotherapie bij patiënten met botmetastasen van een mammacarcinoom geeft een verlenging van de symptoomvrije periode en een afname van *skeletcomplicaties* zoals fracturen, pijn of hypercalciëmie. Onbekend is nog wat de optimale dosis en duur van behandeling met bisfosfonaten is.[3] [4] De behandeling met bisfosfonaten heeft geen invloed op de overleving. De tegenwoordig gangbare opinie is dat een ondersteunende behandeling met bisfosfonaten begint op het moment dat metastasen radiologisch zijn gediagnosticeerd en niet pas als er zich een SRE voordoet. De behandeling wordt voortgezet totdat deze niet langer zinvol is.

Voor een ondersteunende behandeling met bisfosfonaten komen als eerste de oraal te gebruiken preparaten in aanmerking. Hiervoor kunnen zowel clodroninezuur als ibandroninezuur worden gebruikt. Met het laatste middel is echter nog weinig ervaring opgedaan.
De verschillen tussen de parenteraal te gebruiken bisfosfonaten hebben voornamelijk betrekking op het gebruiksgemak. Gezien de kosten van de behandeling gaat de voorkeur uit naar pamidroninezuur.[5]

Omdat het resultaat van rehydratie gecombineerd met lisdiuretica onvoldoende is, worden bij een ernstige of levensbedreigende *tumorgeïnduceerde hypercalciëmie* parenteraal toegediende bisfosfonaten gebruikt. Gezien de kosten gaat ook hierbij de voorkeur uit naar pamidroninezuur.[6]

Ibandroninezuur intraveneus dient voor de geregistreerde indicaties te worden vergeleken met pamidroninezuur intraveneus.
In het kader van de opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem is tevens vergeleken met zoledroninezuur intraveneus.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 9 maart '06 . De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ibandronic acid, bisphosphonates, zoledronic acid, pamidronate, clodronate, hypercalcemia of malignancy,

tumour-induced hypercalcemia, skeletal related events). Dit leverde geen relevante aanvullende gegevens op ten opzichte van de literatuur die in het dossier van de fabrikant aanwezig was.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ibandroninezuur i.v. is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a.1. Werkzaamheid/effectiviteit

Criteria
De effectivititeit bij de preventie van SRE's wordt beoordeeld op de afname of het uitstel van skeletcomplicaties (SRE) door botmetastasen en op een afname van de mortaliteit..
De werkzaamheid bij tumor-geïnduceerde hypercalciëmie wordt beoordeeld op het bereiken van normocalciëmie, de effectiviteit op een afname van de mortaliteit.

Preventie van skeletcomplicaties door botmetastasen bij borstkanker.

De effectivititeit van ibandroninezuur bij de indicatie preventie van skeletgebeurtenissen bij patiënten met borstkanker en botmetastasen is onderzocht in een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase 3 onderzoek met een duur van 96 weken.[7]

In totaal 466 vrouwen met radiologisch vastgestelde botmetastasen werden gerandomiseerd naar een behandeling met placebo (n=158), 2 mg (n=154) of 6 mg (n=154) ibandroninezuur i.v. elke 3 tot 4 weken. Aangezien de geregistreerde dosering 6 mg ibandroninezuur intraveneus is (de 2 mg dosering bleek in deze studie onvoldoende effectief), wordt de 2 mg dosering niet verder besproken. Overigens ontvingen de meeste patiënten (n=283) tevens hormonale therapie of chemotherapie (n=110), terwijl 69 patiënten geen hormonale of chemotherapie ontvingen.

Primair eindpunt was de skelet morbiditeits periode ratio (SMPR), een samengesteld eindpunt dat de volgende SRE's als subcomponenten heeft:
- radiotherapie op het bot voor behandeling van (dreigende) fracturen,
- chirurgie van het bot voor behandeling van fracturen
- (niet-) vertebrale fracturen

Bij de analyse werd uitgegaan van periodes van 12 weken. Het primaire eindpunt was het aantal periodes van 12 weken met een nieuwe botcomplicatie, waarbij rekening werd gehouden met het feit dat een of meerdere gebeurtenissen die voorkwamen in een periode van 12 weken mogelijk gerelateerd kunnen zijn. Tevens werd bij de analyse gecorrigeerd voor de observatieperiode, om het effect van vroege uitvallers uit het onderzoek te verminderen. De mediane observatieduur was in de met ibandroninezuur behandelde groepen (18,1 maanden) significant langer dan in de placebo-arm (13,1 maanden). De belangrijkste redenen voor uitval waren bijwerkingen, sterfte en weigering van behandeling.

De SMPR was in de ibandroninezuur 6 mg groep significant lager dan in de placebogroep: 1.19 versus 1.48 periodes met skeletgebeurtenissen per patient jaar (p=0,004).

Het gemiddelde aantal skeletgebeurtenissen per patiënt was in de ibandroninezuur-arm significant lager dan in de placebo-arm: 2,65gebeurtenissen versus 3,64 gebeurtenissen (p=0,025). De afname lijkt met name te berusten op een reductie van nieuwe skeletgebeurtenissen die radiotherapie vereisen (SMPR 0,91 vs 1,09; p=0,011).
Tevens was de tijd tot het optreden van een eerste gebeurtenis significant langer in de ibandroninezuur-arm versus de placebo-arm: 50,6 weken versus 33,1 week (p=0,018).

Als *secundaire eindpunten* is gekeken naar het optreden van botpijn en analgeticagebruik, alsmede naar de overleving en kwaliteit van leven.[8]

Botpijn werd gescoord op een 5 puntenschaal (van 0 = geen pijn tot 4 = onverdraagbare pijn).

Het analgeticagebruik werd gescoord op een 6 puntenschaal (0= geen analgeticagebruik tot 6=≥ 100 mg morfine/dag [of een equivalent daarvan].

In de groep die behandeld werd met ibandroninezuur werd een snelle daling van de botpijnscores gezien die gedurende de studieduur van 96 weken onder de uitgangswaarde bleven. De gemiddelde verandering in de botpijnscore ten opzichte van de uitgangsscore verschilde significant (p<0,001) tussen de ibandroninezuur 6 mg groep (-0,28±1.11) en de placebogroep (0,21±0,9).
Het analgeticagebruik nam in alle onderzoeksarmen toe gedurende het onderzoek. Echter, de gemiddelde absolute verandering in analgeticagebruik was lager (niet-significant) in de 6 mg ibandroninezuur groep (0,51±1,54) vergeleken met placebo (0,90±1,64).

In het onderzoek van Body et al was de mediane overleving niet-significant verschillend in de 6 mg ibandroninezuur arm versus de placebo-arm (113,3 [95%CI: 104-133] weken vs 106,7 [95%CI: 95-124] weken) bij de preventie van SRE's.

Tabel 1. Effectiviteit bij preventie SRE's ibandroninezuur 6 mg vs placebo na 96 weken.[9]

	Placebo (n=158)	**Ibandroninezuur 6 mg (n=154)**	**<p-waarde>**
Primaire eindpunten			
SMPR (per patiënt jaar)	1,48	1,19	0,004
Totaal aantal SRE's (per patiënt)	3,64	2,65	0,025
Tijd tot eerste gebeurtenis	33,1 weken	50,6 weken	0,018
Risicoreductie vs placebo		0,60 [95%CI: 0,43-0,85]	0,003
Secundaire eindpunten			
Botpijn *	0,21	-0,28	<0,001
Analgeticagebruik *	0,90	0,51	0,083
Kwaliteit van leven *	-45,4	-10,3	0,004

* gemiddelde verandering vanaf baseline tot de laatste bepaling.

Discussie:
Ibandroninezuur is bij de preventie van SRE's niet direct vergeleken met de standaardbehandeling pamidroninezuur.
De werkzaamheid van intraveneus pamidroninezuur (90 mg) en zoledroninezuur (4 mg) bij de preventie van SRE's lijkt vergelijkbaar.[10 11] In een direct vergelijkend onderzoek tussen intraveneus pamidroninezuur en zoledroninezuur bij patiënten met borstkanker of multipel myeloom was er geen significant verschil in het het risico van het ontwikkelen van een SRE (46% vs 44%), de mediane tijd tot het optreden van een eerste SRE (356 vs 376 dagen) en het aantal skeletgebeurtenissen per jaar (1,39 vs 1,04).[12 13 14]
In de EPAR van ibandroninezuur wordt een historische vergelijking gemaakt ten aanzien van het effect op de skeletal morbidity rate (SMR; aantal skeletgebeurtenissen/jaar) tussen ibandroninezuur (6 mg i.v. elke 4 weken) en pamidroninezuur (90 mg i.v. elke 4 weken). De grootte van het effect was vergelijkbaar: een 33% reductie van de SMR met pamidroninezuur (incl. hypercalciëmie) versus 39% reductie met intraveneus ibandroninezuur.
Definitieve uitspraken over de vergelijkbaarheid van de diverse intraveneuze bisfosfonaten zijn echter niet mogelijk doordat de onderzoeken niet zondermeer vergelijkbaar zijn, door bijvoorbeeld een verschil in inclusiecriteria, de definitie van SRE's en de individuele componenten van het primaire eindpunt die zijn gebruikt bij de analyse.

Conclusie:
Op basis van indirekte vergelijking lijkt de effectiviteit van ibandroninezuur i.v. ten aanzien van het verminderen van botcomplicaties en pijn vergelijkbaar met de standaardbehandeling pamidroninezuur i.v., alsmede met zoledroninezuur i.v. Een positief effect op de overleving is voor bisfosfonaten niet vastgesteld.[15]

Tumor-geïnduceerde hypercalciëmie.

In een dubbelblind onderzoek bij 147 patiënten met ernstige tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium ≥ 3 mmol/l na adequate rehydratie) werden 131 evalueerbare patiënten gerandomiseerd naar een behandeling met 2 mg (n=45), 4 mg (n=44) of 6 mg (n=42) ibandroninezuur via een 2 uur durend intraveneus infuus.
Het aantal patiënten dat een serumcalcium waarde <2,7 mmol/l bereikte na behandeling was 50% in de 2 mg groep, vergeleken met 75,6% in de 4 mg groep en 77,4% in de 6 mg groep (p<0,05; 2 mg vs overige). De mediane tijd tot het bereiken van normocalciëmie bij deze patiënten en deze doseringen, bedraagt 4 tot 7 dagen. De mediane tijd tot recidief (toename van albumine-gecorrigeerd serumcalcium boven 3,0 mmol/l) bedroeg 18 tot 26 dagen. De respons op ibandroninezuur was duidelijk dosisafhankelijk. Andere factoren die bijdragen aan de respons zijn tumortype en ernst van de hypercalciëmie bij het begin van de behandeling.

In een open, gerandomiseerd onderzoek werden 67 patiënten (ITT populatie) met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerd serumcalcium > 2,7 mmol/liter) behandeld met een eenmalige infusie van ibandroninezuur (2 of 4 mg) of pamidroninezuur (15, 30, 60 of 90 mg). De dosering was afhankelijk van de ernst van de hypercalciëmie. De meest frequent toegediende dosering was 4 mg ibandroninezuur (78,4%) en 60 mg pamidroninezuur (50,0%). Het gemiddelde verschil in de daling van het serumcalciumgehalte 4 dagen na toediening was 0,09 mmol/l en lag binnen de vooraf gestelde grens van non-inferiority. Het aantal patiënten dat een serumcalcium waarde <2,7 mmol/l bereikte na eenmalige infusie was 76,5% in de ibandroninezuur arm en 75,8% in de pamidroninezuur arm. De mediane tijd tot aan een recidief (toename serumcalcium boven 2,7 mmol/l) was langer voor ibandroninezuur (14 dagen) dan pamidroninezuur (4 dagen).
De toegepaste gemiddelde dosering van pamidroninezuur in dit onderzoek is overigens lager dan gebruikelijk. De studie-opzet kan in het voordeel van ibandroninezuur zijn, omdat twee doseringen ibandroninezuur werden vergeleken met vier mogelijke doseringen van pamidroninezuur.

Discussie:

Gerandomiseerde, dubbelblinde vergelijkende onderzoeken van ibandroninezuur i.v. met pamidroninezuur of zoledroninezuur ontbreken bij tumor-geïnduceerde hypercalciëmie.
In een gepoolde analyse van 2 dubbelblinde, vergelijkende onderzoeken tussen pamidroninezuur (90 mg i.v.) en zoledroninezuur (4 mg) bij tumor-geïnduceerde hypercalciëmie bereikte resp. 88,4% en 69,7% normocalciëmie. De mediane duur tot recidief (toename van albumine-gecorrigeerd serumcalcium boven 2,9 mmol/l) bedroeg resp. 32 en 18 dagen.[16] Op basis van deze analyse wordt in het farmacotherapeutisch rapport van zoledroninezuur geconcludeerd dat bij de behandeling van TIH zoledroninezuur door de snellere daling van de calciumspiegel en de langere duur van dit effect mogelijk iets effectiever is dan de standaardbehandeling met pamidroninezuur.[17]

Conclusie:
In de klinische onderzoeken bij tumor-geïnduceerde hypercalciëmie is alleen gekeken naar de intermediaire effectmaat normalisatie van het calciumgehalte. Op basis van indirekte vergelijking en een klein, open vergelijkend onderzoek met pamidroninezuur lijkt de werkzaamheid van ibandroninezuur bij tumor-geïnduceerde hypercalciëmie vergelijkbaar met pamidroninezuur en zoledroninezuur. Definitieve conclusies zijn niet mogelijk, omdat niet duidelijk is in hoeverre de onderzoekspopulatie vergelijkbaar is (tumortype, mate van hypercalciëmie) in de diverse onderzoeken.

4.b. Bijwerkingen

In het onderzoek van Body et al werden in de met ibandroninezuur behandelde groep vaker bijwerkingen die aan de medicatie werden toegeschreven geconstateerd dan in de placebogroep. Asthenie, koorts, op influenza lijkende ziekte, botpijn (meer patiënten in de placebogroep), hoofdpijn, misselijkheid en diarree traden bij < 7% van de met ibandroninezuur behandelde patiënten op. Op basis van de bijwerkingen, vooral stoornissen in het maagdarmkanaal, staakten 2 patiënten in de placebo-arm en 3 patiënten in de met 6 mg intraveneus ibandroninezuur behandelde arm de behandeling. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor renale toxiciteit bij behandeling met ibandroninezuur intraveneus.

De voornaamste bijwerkingen na intraveneuze toediening van ibandroninezuur die in de 1b-tekst worden genoemd zijn een griepachtig syndroom, diarree, myalgie, asthenie, hoofdpijn en een tijdelijke toename in botpijn, proteïnurie en hypocalciëmie.

In totaal 34 patiënten overleden gedurende het onderzoek (15 in de placebo-arm, 2 in de ibandroninezuur 2 mg en 8 in de ibandroninezuur 6 mg arm), met name ten gevolge van tumorprogressie.

Discussie:
De bijwerkingen van ibandroninezuur komen grotendeels overeen met die van pamidroninezuur en zoledroninezuur.[18 19]
In het Cochrane Review over gebruik van bisfosfonaten bij mammacarcinoom wordt geconcludeerd dat gebruik van bisfosfonaten met weinig bijwerkingen gepaard gaat.
De belangrijkste bijwerking van een parenterale behandeling met bisfosfonaten is het ontstaan van nierfunctiestoornissen als gevolg van het neerslaan van onoplosbare calciumbisfosfonaat-complexen in de tubuli. De bloedconcentratie en de bisfosfonaatbelasting van de nieren is daarbij een bepalende factor. Bij gebruik van pamidroninezuur en ibandroninezuur intraveneus is geen significant renale toxiciteit waargenomen. Bij intraveneus zoledroninezuur bleek de renale toxiciteit afhankelijk van de dosis (8 mg) en de infusieduur (< 15 minuten).[20] Met dagelijks gebruik van oraal calcium (500 mg) en vitamine D (300 tot 400IU) werden geen significante nierstoornissen of hypocalciëmie waargenomen na een 15 minuten durende infusie van 4 mg zoledroninezuur intraveneus vergeleken met 90 mg pamidroninezuur intraveneus.[21]
Osteonecrose van het kraakbeen is gemeld bij pamidroninezuur en zoledroninezuur, veelal geassocieerd met tandheelkundige ingrepen bij kankerpatiënten die ook corticosteroïden en oncolytica gebruiken. Veel van deze patiënten vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis.

Conclusie:
Er zijn geen duidelijke aanwijzingen voor een klinisch relevant verschil in bijwerkingen tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten.

4.c. Kwaliteit van leven

In het onderzoek van Body et al is als secundair eindpunt tevens gekeken naar de kwaliteit van leven met behulp van de gevalideerde QLQ-C30 schaal van de EORTC. De gemiddelde afname van de kwaliteit van leven scores was over de vijf functionele domeinen in de ibandroninezuur arm (-10,3) significant minder dan in de placebo-arm (-45,4).[22]

Discussie:
Tot nu toe is een directe relatie tussen de reductie van skeletproblemen en een verbeterde kwaliteit van leven tijdens behandeling met de overige bisfosfonaten niet aangetoond in klinisch onderzoek.
Bij gebruik van ibandroninezuur lijkt de kwaltiteit van leven in klinisch onderzoek minder snel achteruit te gaan. Aangezien het onderzoek naar de kwaliteit van leven met ibandroninezuur intraveneus een secundaire parameter is, is het niet mogelijk om harde conclusies te trekken.

Conclusie:
Bisfosfonaten verminderen het optreden van SRE's en pijn. Een verbetering van de kwaliteit van leven is nog niet door adequaat onderzoek aangetoond.

4.d. Ervaring

Sinds het verschijnen op de markt zijn meer dan 350.000 patiënten behandeld met ibandroninezuur intraveneus voor tumorgeïnduceerde hypercalciëmie. De ervaring met ibandroninezuur intraveneus is voldoende.
Met pamidroninezuur en zoledroninezuur is de ervaring eveneens voldoende.

4.e. Toepasbaarheid

Het gebruik van ibandroninezuur is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Het is niet bekend of bisfosfonaten overgaan in de moedermelk.
Ibandroninezuur intraveneus mag niet bij kinderen worden gebruikt, omdat klinische ervaring op dit gebied ontbreekt.
Een doseringsadvies voor gebruik bij ernstige leverfunctiestoornissen ontbreekt, omdat er geen klinische gegevens hierbij beschikbaar zijn.
Tot nu toe is bij langdurig gebruik van ibandroninezuur intraveneus geen verslechtering van de nierfunctie opgetreden. Desalniettemin wordt op geleide van de klinische beoordeling van de individuele patiënten aanbevolen dat nierfunctie, serumcalcium, fosfaat en magnesium gecontroleerd moeten worden. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring<30 ml/ min.) dient de dosis voor preventie van skeletgebeurtenissen verlaagd te worden tot 2 mg iedere 3 tot 4 weken.

Discussie:
Voor de overige intraveneuze bisfosfonaten geldt eveneens dat ervaring bij kinderen ontbreekt en bij leverfunctiestoornissen beperkt is.
Bij ernstige nierfunctiestoornissen wordt bij de overige intraveneuze bisfosfonaten terughoudendheid aanbevolen wegens het ontbreken van gegevens en wordt aanbevolen tijdens gebruik de nierfunctie te controleren. Bisfosfonaten kunnen wel worden gebruikt indien de nierfunctiestoornis wordt veroorzaakt door een ernstige hypercalciëmie; toediening na rehydratie geeft een verbetering van de nierfunctie.
Op grond van de farmacologische werkzaamheid is schadelijkheid bij gebruik van bisfosfonaten tijdens de zwangerschap mogelijk.
Bij patiënten met risicofactoren voor osteonecrose (zoals kanker, gebruik van corticosteroïden en/of oncolytica en gebrekkige mondhygiëne) wordt aanbevolen voorafgaand aan de behandeling met zoledroninezuur of pamidroninezuur tandheelkundige controle te doen en tijdens de behandeling tandheelkundige ingrepen te vermijden. In de 1b-tekst van ibandroninezuur intraveneus wordt hiervan geen melding gemaakt.

Conclusie:
Er is geen klinisch relevant verschil in toepasbaarheid tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten.

4.f. Gebruiksgemak

Ibandroninezuur wordt bij de preventie van SRE bij patiënten met mammacarcinoom elke drie tot vier weken toegediend met een infuusduur van 1 uur, pamidroninezuur van 2 uur en zoledroninezuur van 15 minuten.
Vanwege de noodzakelijke toevoeging van voldoende vocht per infuus is bij de indicatie tumor-geïnduceerde hypercalciëmie de duur van een behandeling van de diverse intraveneuze bisfosfonaten onderling vergelijkbaar.

Discussie:
Bij de preventie van SRE's kunnen een kortere infuusduur (ibandroninezuur, zoledroninezuur) en een geringer infuusvolume (zoledroninezuur) als voordelen worden aangemerkt. Hierdoor kan de drempel voor het instellen van extramurale behandeling worden verlaagd.
Voor ibandroninezuur wordt aanbevolen de nierfunctie tijdens behandeling te controleren op geleide van de klinische beoordeling van de individuele patiënt. Voor pamidroninezuur wordt geadviseerd de nierfunctie tijdens behandeling te controleren. In de 1b-tekst van zoledroninezuur wordt controle van het serumcreatinine vóór iedere toediening aanbevolen; overigens lijkt de kans op nierproblemen bij een lagere dosering en korte infusieduur beperkt.

Conclusie:
Er bestaan verschillen in gebruiksgemak tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten, deze zijn echter niet klinisch relevant.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€) per flacon	Dosering (DDD)	Kosten (€) per <tijdseenheid>
Ibandroninezuur 6 mg/6 ml	297,28	4 mg	
Pamidroninezuur inf.vloeistof 90mg/10ml	247,75	60 mg	
Zoledroninezuur 4 mg/5ml	297,28	4 mg	

5.b. Bijzonderheden

Door de langere infuusduur en het niet beschikbaar zijn van voldoende faciliteiten is het aantal extramurale behandelingen met parenteraal toegediend pamidroninezuur tot dusver beperkt gebleven.
In Nederland is een trend aanwezig daarvoor in aanmerking komende patiënten met parenterale medicatie thuis te behandelen. Het gaat hierbij vooral om ernstig ziekte, immobiele of terminale patiënten. Hoewel de faciliteiten die noodzakelijk zijn voor de parenterale toediening van de verschillende bisfosfonaten niet verschillend zijn, kunnen een kortere infuusduur en een geringer volume van de infusievloeistof factoren zijn die de drempel voor de extramurale behandeling met zoledroninezuur, en in mindere mate ibandroninezuur, verlagen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van ibandroninezuur i.v.

6.a. Claim van de fabrikant

Volgens de fabrikant is ibandroninezuur onderling vervangbaar met zoledroninezuur. Ibandroninezuur is breder toepasbaar dan zoledroninezuur, het betreft echter slechts kleine patiëntengroepen (borstvoedende vrouwen, ernstige nierinsufficiëntie). Het gebruiksgemak van ibandroninezuur is groter dan van zoledroninezuur, omdat niet vóór iedere dosis een bepaling van het serum creatinine noodzakelijk is. Daarnaast is voor ibandroninezuur een positief effect op de kwaliteit van leven aangetoond.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is evenals de fabrikant van mening dat de verschillen in toepasbaarheid tussen ibandroninezuur en zoledroninezuur, vanwege de kleine patiëntengroepen, niet klinisch relevant zijn.
Er bestaan verschillen in gebruiksgemak tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten, deze zijn echter eveneens niet klinisch relevant: zoledroninezuur heeft het voordeel van een korte infuusduur en een klein infuusvolume ten opzichte van ibandroninezuur. Anderzijds dient bij gebruik van zoledroninezuur de nierfunctie strikter te worden gecontroleerd dan bij toepassing van ibandroninezuur.
In onderzoek lijkt ibandroninezuur de achteruitgang van de kwalititeit van leven te beperken.[23]

7. CFH-advies

7.a. Achtergrond

In de preparaattekst van ibandroninezuur in het Farmacotherapeutisch Kompas 2006 zijn naast het concentraat voor infusievloeistof tevens de tablet omhuld 50 mg (Bondronat tabletten) en 150 mg (Bonviva) opgenomen. De tablet 50 mg is geregistreerd voor de preventie van 'skeletal related events', de tablet 150 mg voor postmenopauzale osteoporose.

7.b. CFH Advies

Bij de preventie van door botmetastasering veroorzaakte problemen bij patiënten met borstkanker komen oraal te gebruiken bisfosfonaten als eerste in aanmerking. Hiervoor kunnen zowel clodroninezuur als ibandroninezuur worden gebruikt. Met dit laatste middel is echter nog weinig ervaring opgedaan. De verschillen tussen de parenteraal te gebruiken bisfosfonaten hebben voornamelijk betrekking op het gebruiksgemak. Gezien de kosten van de behandeling gaat de voorkeur uit naar pamidroninezuur.
Als het resultaat van alleen rehydratie onvoldoende is, worden bij een ernstige of levensbedreigende hypercalciëmie parenteraal toegediende bisfosfonaten gebruikt. Gezien de kosten gaat hierbij de voorkeur uit naar pamidroninezuur.

8. Literatuur

•

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 mei 2006.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/F *van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

---

[1] CBO richtlijn 'Behandeling van mammacarcinoom'. CBO, Utrecht, 2002, pp 101-111 (www.cbo.nl/product/richtlijnen).
[2] Roodman DG. Mechanism of bone metastasis. N Engl J Med 2004:350:1655-64.
[3] CBO richtlijn 'Behandeling van mammacarcinoom'. CBO, Utrecht, 2002, pp 101-111 (www.cbo.nl/product/richtlijnen).
[4] Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3.
[5] Loenen AC. Farmacotherapeutisch Kompas 2006.
[6] Loenen AC. Farmacotherapeutisch Kompas 2006.
[7] Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003;14:1399-1405.
[8] Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronat in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. Eur J Cancer 2004(40): 1704-12.
[9] Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003;14:1399-1405.
[10] CFH-rapport 04/21 zoledroninezuur (Zometa), herzien rapport.
[11] Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. The Cochrane Database of Systemetic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD003474.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD003474.pub2.
[12] 1b-tekst Zometa zoledroninezuur CBG
[13] Rosen L, Gordon D, Kaminsky M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer of osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J 2001;7:377-87.

[14] Rosen L, Gordon D, Kaminsky M et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal metastases in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. Cancer 2003a 98:1735-44.
[15] Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. The Cochrane Database of Systemetic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD003474.pub2. DOI: 10.1002/14651858. CD003474.pub2.
[16] Major P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 2001;19:558-67.
[17] CFH-rapport 04/21 zoledroninezuur (Zometa®), herzien rapport
[18] Samenvatting van productkenmerken Bondronat concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 6 mg/ml.
[19] Samenvatting van productkenmerken zoledroninezuur.
[20] EPAR Zometa, EMEA, London, 2003 (www.emea.eu.int/index/index 1.htm)
[21] Rosen L, Gordon D, Kaminsky M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer of osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J 2001;7:377-87.
[22] Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronat in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. Eur J Cancer 2004(40): 1704-12.
[23] CBO richtlijn 'Behandeling van mammacarcinoom'. CBO, Utrecht, 2002, pp 101-111 (www.cbo.nl/product/richtlijnen).