

*Rapport*

## **CFH-rapport 06/26**

**ibandroninezuur i.v. (injectie 3 mg/3 ml)  
(Bonviva®)**

Op 26 oktober 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***

26081630

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	ibandroninezuur i.v. (Bonviva®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Literatuur

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 september 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Bonviva®

## 1. Inleiding

In de brief van 5 september 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Bonviva® (ibandroninezuur 3 mg/3 ml injectie intraveneus).

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. ibandroninezuur i.v. (Bonviva®)

#### *Samenstelling*

(als Na-zout-1-water) Injectievloeistof 1 mg/ml; wegwerpspuit 3 ml.

#### *Geregistreerde indicatie*

Behandeling van postmenopauzale osteoporose ter verkleining van het risico van vertebrale fracturen.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor ibandroninezuur i.v. te plaatsen in het bestaande GVS-cluster OM05BABP op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp 1996, waarin opgenomen zoledroninezuur 5 mg i.v. (Aclasta®), zoledroninezuur 4 mg i.v. (Zometa®) en ibandroninezuur concentraat voor infusievloeistof 1 mg/ml; flacon 6 ml (Bondronat®).

#### *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 reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor vergelijking van ibandroninezuur i.v. komen de overige parenterale bisfosfonaten in aanmerking, die zijn geplaatst in GVS-cluster OM05BABP, waaronder ibandroninezuur als intraveneuze infusie (Bondronat®).

De onderlinge vervangbaarheid wordt getoetst aan de hand van de volgende vier criteria. Voor achtergrondinformatie wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van ibandroninezuur i.v. (Bonviva®).

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### *Gelijksoortig indicatiegebied*

Al eerder is geconcludeerd dat ibandroninezuur i.v. infusie en zoledroninezuur i.v. een gelijksoortig indicatiegebied hebben. Deze middelen zijn in principe toepasbaar bij ziekten waarbij een overmatige botresorptie optreedt: de ziekte van Paget, tumor-geïnduceerde hypercalciëmie en preventie van door botmetastasering veroorzaakte ziekteverschijnselen (CFH-rapport 06/13 ibandroninezuur i.v. infusie (Bondronat®)). Inmiddels is intraveneus ibandroninezuur geregistreerd voor postmenopauzale osteoporose. Zoledroninezuur intraveneus is

niet geregistreerd voor gebruik bij postmenopauzale osteoporose, maar is hierbij wel onderzocht [1].

*Conclusie:* Het indicatiegebied is gelijksoortig.

***Gelijke toedieningsweg***

Ibandroninezuur en zoledroninezuur worden intraveneus toegediend.

*Conclusie:* De toedieningsweg is gelijk.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

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

*Conclusie:* De leeftijdscategorie is gelijk.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken uitgevoerd tussen ibandroninezuur en zoledroninezuur bij de genoemde indicaties.

Op grond van de eigenschappen werkzaamheid en bijwerkingen kan ibandroninezuur i.v. als vergelijkbaar worden beschouwd met zoledroninezuur i.v. bij ziekten waarbij een overmatige botresorptie optreedt, zoals de ziekte van Paget, tumor-geïnduceerde hypercalciëmie en preventie van door botmetastasering veroorzaakte ziekteverschijnselen. Hierbij is afgegaan op een indirecte vergelijking tussen deze middelen op basis van het beschikbare onderzoek ([1, 2, 3, 4]). Zoledroninezuur als i.v. infusie (in 5 min.) met intervallen tot 1 jaar toegediend in een placebo-gecontroleerd onderzoek met de duur van een jaar bij postmenopauzale vrouwen (n=351) met een verlaagde botdichtheid (gem. T-score -2,9), had een vergelijkbare positieve invloed op de botdichtheid als dagelijkse orale toediening van een bisfosfonaat [1, 5]. De toename van de botdichtheid in de lumbale wervelkolom ten opzichte van placebo (tot 5%) was vergelijkbaar met alendroninezuur 10 mg oraal/dag (5%) en risedroninezuur 5 mg oraal per dag (3%) [6, 7]. Ibandroninezuur i.v. (3 mg/3 maanden) heeft op basis van indirecte vergelijking eveneens een vergelijkbare invloed op de botdichtheid als de oraal toegepaste bisfosfonaten [5]. Het bijwerkingenprofiel en de toepasbaarheid van intraveneus zoledroninezuur en ibandroninezuur in de onderzoeken bij postmenopauzale osteoporose is vergelijkbaar [1, 5].

Er bestaan verschillen in gebruiksgemak tussen de diverse intraveneuze bisfosfonaten, deze zijn echter niet klinisch relevant [2].

Definitieve uitspraken over de vergelijkbaarheid van de diverse intraveneuze bisfosfonaten zijn vooralsnog niet mogelijk doordat de onderzoeken niet zondermeer vergelijkbaar zijn.

*Conclusie:* Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat een verschil in klinisch relevante verschillen in eigenschappen niet is aangetoond.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Ibandroninezuur i.v. 3 mg/3 ml is onderling vervangbaar met zoledroninezuur i.v. 5 mg/100 ml (Aclasta®), zoledroninezuur i.v. 4 mg/5 ml (Zometa®) en ibandroninezuur concentraat voor infusievloeistof 1 mg/ml (Bondronat®) en kan samen met deze middelen worden geplaatst op bijlage 1A met een standaarddosering van 3 mg eenmaal per drie maanden.

#### *2.a.5. Literatuur*

- [1] Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346(9):653-61. Comment in: *N Engl J Med* 2002;346(26):2088-9; author reply 2088-9.
- [2] CFH-rapport 06/13 ibandroninezuur i.v. infusie (Bondronat®).
- [3] CFH-rapport 05/26 zoledroninezuur (Aclasta®).
- [4] CFH-rapport 02/21 zoledroninezuur (Zometa®).
- [5] Farmacotherapeutisch rapport ibandroninezuur 3 mg/3 ml (Bonvia®)
- [6] Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
- [7] Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

# Farmacotherapeutisch rapport ibandroninezuur i.v. [3mg/3ml] (Bonviva®) bij de indicatie postmenopauzale osteoporose

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ibandroninezuur i.v. [3 mg/3ml] (Bonviva®) bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de orale bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur. Daarnaast is vergeleken met ibandroninezuur oraal. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Ibandroninezuur 3mg intraveneus eenmaal per 3 maanden toegediend, is het eerste intraveneuze bisfosfonaat dat is geregistreerd voor toepassing bij postmenopauzale osteoporose. Ibandroninezuur is voor deze indicatie wel al op de markt als tablet 150 mg eenmaal per maand. Voor toepassing bij postmenopauzale osteoporose zijn bisfosfonaten niet in één effectiviteitsonderzoek met elkaar vergeleken. Op basis van de overeenkomstige toename in de botmineraaldichtheid na behandeling met oraal ibandroninezuur 2,5 mg per dag en ibandroninezuur 3 mg i.v. elke drie maanden en indirecte vergelijking lijkt de effectiviteit van intraveneus ibandroninezuur, als gebaseerd op het gebruik van 2,5 mg oraal per dag, ten aanzien van het verminderen van osteoporotische wervelfracturen vergelijkbaar te zijn met die van oraal toegediend alendroninezuur en risedroninezuur in dag- en weekdosering. In tegenstelling tot alendroninezuur en risedroninezuur is niet aangetoond dat het gebruik van ibandroninezuur het aantal heupfracturen doet verminderen.

Er lijken geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingenprofiel tussen ibandroninezuur intraveneus en de oraal toegediende bisfosfonaten te bestaan. Griepachtige symptomen treden vooral na eerste intraveneuze toediening op, maar vereisen meestal geen behandeling. Bij een zorgvuldige inname kunnen de bijwerkingen op het maagdarmkanaal bij orale toediening worden beperkt.

De toepasbaarheid van de bisfosfonaten is vergelijkbaar. Intraveneuze toediening kan een alternatief zijn, indien de inname instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd (zoals een ½ uur rechtop zitten/staan na inname) of orale bisfosfonaten niet worden verdragen. Het merendeel van de patiënten kan echter met orale toediening uitkomen. Een grotere effectiviteit op basis van een hogere therapietrouw als gevolg van de driemaandelijke toediening door een arts is niet aangetoond. De ervaring met ibandroninezuur 3mg per 3 maanden is beperkt, met alendroninezuur en risedroninezuur is daarentegen ruime ervaring opgedaan.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose ter verkleining van het risico van vertebrale fracturen heeft ibandroninezuur i.v. een therapeutische waarde die vergelijkbaar is met de orale bisfosfonaten.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Bonviva®
<b>Samenstelling</b>	(als Na-zout-1-water) Injectievloeistof 1 mg/ml; wegwerpspuit 3 ml.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Behandeling van postmenopauzale osteoporose ter verkleining van het risico van vertebrale fracturen.
<b>Dosering</b>	I.v. injectie (in 15–30 sec.): 3 mg elke 3 maanden. Bij vergeten van een dosis, de injectie zodra het past alsnog toedienen. Vervolgens de injecties elke 3 maanden na de datum van de laatste injectie

	toedienen.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Bisfosfonaat. Remt de botresorptie door chemische adsorptie aan hydroxyapatietkristallen en/of heeft een rechtstreeks effect op de osteoclasten.
<b>Bijzonderheden</b>	Ibandroninezuur intraveneus is een toevoeging aan de eerder geregistreerde dagelijkse (2,5mg per dag) en maandelijkse (150 mg per maand) orale toedieningsvormen van ibandroninezuur voor dezelfde indicatie. Ibandroninezuur tabletten 2,5 mg (Bondenza®) zijn in ons land niet in de handel.

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

Osteoporose is een vooral bij vrouwen voorkomende aandoening van het skelet. Tijdens het continue proces van botbouw neemt als gevolg van een overheersende resorptie de botmassa af en gaat de kwaliteit van de botweefselstructuur achteruit. Door de toenemende broosheid van het bot neemt het risico op wervel- en heupfracturen progressief toe. Vooral heupfracturen zijn de oorzaak van immobiliteit, pijn en aanmerkelijke oversterfte. Osteopenie (botmineraaldichtheid [BMD] < -1 SD onder de referentiewaarde [T score]) en osteoporose (T score < -2,5) treden vooral op bij vrouwen na de menopauze wanneer de oestrogenspiegel sterk is gedaald. Bij ernstige osteoporose is er sprake van tenminste één al bestaande osteoporotische fractuur. Het verlies van botmassa is het sterkst in de jaren kort na de menopauze. Daarna gaat het proces in een langzamer tempo verder. Risicofactoren zijn onder meer een hoge leeftijd, een lage initiële BMD en het chronische gebruik van corticosteroiden. Lichaamsbeweging en de inname van voldoende calcium en vitamine D hebben een sterk vertragend effect op de ontwikkeling van osteoporose (CBO Richtlijn Osteoporose 2002 <sup>1</sup>; NHG standaard osteoporose 2005 <sup>2</sup>).

Medicamenteuze preventie van osteoporotische fracturen dient alleen te worden overwogen bij (ernstige) osteoporose en een belangrijk verhoogd fractuurrisico. Het resultaat van een behandeling wordt afgemeten aan het effect op de BMD (als individuele risicofactor) en op groepsniveau aan de afname van het aantal heup- en wervelfracturen over een periode van tenminste drie jaar.<sup>1,2</sup>

Op basis van indirecte vergelijking lijken de orale bisfosfonaten (alendroninezuur, ibandroninezuur, risedroninezuur), de selectieve oestrogeen receptor modulator (SERM) raloxifene en strontiumrelaet even effectief in het voorkómen van osteoporotische wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen. Voor alendroninezuur en risedroninezuur en strontiumrelaet is ook effectiviteit ten aanzien van het voorkómen van heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose aangetoond. Aanbevolen wordt de duur van een behandeling met een bisfosfonaat tot maximaal vijf jaar te beperken. Strontiumrelaet mag alleen worden gebruikt door vrouwen die niet eerder met een bisfosfonaat zijn behandeld. De keuze van de behandeling wordt verder bepaald door de verschillen in bijwerkingen, toedieningsgemak en contra-indicaties tussen de diverse middelen. Met strontiumrelaet is beperkte ervaring opgedaan en er bestaat onbekendheid met het mogelijke optreden van bijwerkingen die zelden voorkomen en pas op de lange termijn tot uiting komen.<sup>3 4</sup>

Teriparatide heeft een beperkte plaats bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen met twee of meer osteoporotische wervelfracturen. Het betreft vrouwen die ondanks behandeling met bisfosfonaten, raloxifene of strontiumrelaet verdere fracturen ontwikkelen, of die deze middelen

niet kunnen verdragen of een contra-indicatie hebben voor gebruik ervan. Nadeel vormt de subcutane toediening en de prijs. Daarnaast is de toepassing beperkt tot 18 maanden, omdat gegevens over de veiligheid op lange termijn ontbreken.<sup>5</sup>

Mede om de bekende nadelige effecten van hormonale suppletie therapie wordt (algemene) oestrogeensuppletie bij postmenopauzale vrouwen niet meer aanbevolen. Het gebruik van fluoride leidt tot een toename van de BMD maar doet het aantal wervelfracturen niet afnemen.<sup>2,3</sup>

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Ibandroninezuur i.v. dient vergeleken te worden met de orale bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur. Voor deze middelen is de effectiviteit ten aanzien van het verminderen van osteoporotische wervel- en heupfracturen in de postmenopauze aangetoond. Daarnaast wordt vergeleken met oraal ibandroninezuur. Ibandroninezuur oraal is even effectief als alendroninezuur en risedroninezuur ten aanzien van het voorkómen van osteoporotische wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen, effectiviteit ten aanzien van het voorkómen van heupfracturen is niet aangetoond.<sup>6</sup>

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst<sup>7</sup>, het EPAR en de resultaten van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften. Het EPAR heeft alleen betrekking op de orale dagdosering van ibandroninezuur (2,5 mg).<sup>8</sup> Op het moment van beoordeling was het bijgewerkte EPAR voor de overige ibandroninezuur presentaties (tablet 150 mg/maand [concept beschikbaar] en intraveneus 3mg/3 ml) nog niet gepubliceerd. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 9 september 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ibandronate, postmenopausal osteoporosis. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op. Deze worden echter niet besproken in dit rapport, omdat het gaat om dose-finding studies, waarin een andere dosering dan de geregistreerde is toegepast<sup>9 10 11</sup> en gebruik bij glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose.<sup>12 13</sup>

## **4. Therapeutische waarde**

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

### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid van ibandroninezuur is beoordeeld op een toename van de botmineraaldichtheid (BMD).<sup>14</sup>

#### DIVA (Dosing IntraVenous Administration) onderzoek

Inmiddels zijn de resultaten na 1 jaar onderzoek gepubliceerd.<sup>15</sup> De 2-jaars resultaten zijn slechts als abstract gepubliceerd en worden in de 1B-tekst besproken.

In dit dubbelblinde, non-inferioriteitsonderzoek onderzoek zijn twee doseringen van Ibandroninezuur intraveneus (2 mg/2 maanden en 3 mg/3 maanden [de geregistreerde dosering]) vergeleken met Ibandroninezuur oraal 2,5mg eenmaal per dag bij 1386 postmenopauzale vrouwen (55-80 jaar) met osteoporose (lumbale wervelkolom BMD T-score < -2,5 SD bij aanvang). In alle groepen had ca. 40% een prevalentie fractuur. Als aanvullende behandeling kregen alle patiënten calcium (500 mg/dag) en vitamine D (400 IU/dag).

Primair eindpunt was de verandering in botmineraaldichtheid in de lumbale wervels na 1 jaar ten opzichte van de uitgangswaarde. Secundaire eindpunten waren o.a. het percentage BMD verandering in de lumbale wervels na twee jaar, procentuele BMD veranderingen in de heup (totale



heup, femurhals en heup trochanter) na 1 en 2 jaar en veranderingen in het serumgehalte van het als biochemische marker voor botomzetting gebruikte C-telopeptide (sCTX).

De veranderingen in de BMD van de lumbale wervel op basis van 'per protocol analyse' waren na 1 jaar significant groter bij de intraveneuze injectievormen vergeleken met de dagelijkse orale doseringsvorm (5,1% [95%BI: 4,7-5,5] en 4,8% [95%BI: 4,5-5,2] in resp. de intraveneuze 2 mg/2 maanden [n=353] en de 3mg/3 maanden [n=365] groep en 3,8% [95%BI:3,4-4,2; n=377] in de orale behandelingsgroep;  $p < 0,001$ ). Op dit meetpunt was het effect van de driemaandelijke intraveneuze toediening superieur ( $p < 0,001$ ) aan dat van de orale dagdosering.

De analyse op basis van 'intention to treat' ondersteunde de uitkomsten van de per protocol analyse (gem. verschil in lumbale BMD ten opzichte van de orale behandeling 1,22% [95%BI 0,69-1,75] voor de 2mg/2 maanden groep en 1,05% [95%BI: 0,53-1,57] in de 3 mg/3 maanden groep;  $p < 0,001$  versus orale behandeling voor beide vergelijkingen).

De BMD veranderingen in de heup waren na 1 jaar eveneens significant groter bij de beide intraveneuze injectievormen vergeleken met de dagelijkse doseringsvorm ( $p < 0,05$ ).

De afname in het sCTX gehalte was vergelijkbaar in de drie onderzoeksgroepen. Na 1 jaar waren de mediane relatieve veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde resp. -64,6% [95%BI:-67,2, -62,5], -58,6% [95%BI: -61,5, -55,4] en -62,6% [95%BI: -66,0, -58,9] in de 2 mg/2 maanden, de 3 mg/3 maanden en de orale behandelgroep.

In de 1-B tekst wordt ook de eindpuntanalyse van de DIVA studie na twee jaar behandelen vermeld: op basis van een analyse per protocol bedroeg de gemiddelde toename van de BMD in de lumbale wervelkolom ten opzichte van de uitgangswaarde 6,3% [95%BI: 5,7 -7,8] voor ibandroninezuur 3 mg i.v./3 maanden en 4,8% [95%BI: 4,3-5,4] voor ibandroninezuur oraal 2,5 mg/dag. De BMD veranderingen in de heup bevestigden non-inferioriteit van de behandeling met elke 3 maanden 3 mg per injectie vergeleken met eenmaal daags oraal 2,5 mg.

**Discussie:** De resultaten van de DIVA studie zijn geëvalueerd met non-inferioriteit van de driemaandelijke intraveneuze behandeling ten opzichte van de orale dagbehandeling als uitgangspunt. Deze methode wordt gehanteerd omdat de effectiviteit van de dagdosering ten opzichte van placebo reeds was aangetoond en een vergelijking met placebo ethisch niet meer aanvaardbaar werd geacht.<sup>16</sup> Bij het DIVA onderzoek zijn vrouwen ouder dan tachtig jaar niet onderzocht. Gezien de tegenwoordige omvang van deze patiëntengroep is dit een tekortkoming.

**Conclusie:** De werkzaamheid van 3 mg ibandroninezuur i.v. per drie maanden is tenminste even groot als die van 2,5 mg oraal/dag. Er zijn geen gegevens over patiënten ouder dan 80 jaar.

#### **4.a. Effectiviteit**

De effectiviteit is beoordeeld op een vermindering van het aantal osteoporotische fracturen.

Voor ibandroninezuur intraveneus 3 mg éénmaal per 3 maanden is de effectiviteit op basis van een afname van het aantal osteoporotische fracturen niet direct aangetoond in klinisch onderzoek. De onderbouwing voor de effectiviteit van ibandroninezuur i.v. is mede gebaseerd op het voor ibandroninezuur in dagdosering (2,5 mg) uitgevoerde effectiviteitsonderzoek (het BONE onderzoek).

#### **BONE onderzoek**

In het BONE onderzoek is de effectiviteit van ibandroninezuur op het voorkómen van vertebrale fracturen onderzocht gedurende 3 jaar.<sup>17</sup> Het betreft een dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek waarbij in totaal 2946 vrouwen met postmenopauzale osteoporose ('intention to treat' populatie) variërend in de leeftijd van 55-80 jaar naar drie groepen werden gerandomiseerd. Iedere groep kreeg één van de hieronder genoemde behandelingen:

- Groep 1 : placebo (n=975),
- Groep 2 : ibandroninezuur 2,5 mg/dag oraal (n=977),
- Groep 3 : ibandroninezuur 20 mg/dag om de andere dag (12x), gevolgd door twee maanden zonder medicatie (onderbroken regime, n=977).

De vrouwen waren  $\geq 5$  jaar postmenopausaal (gem. leeftijd: 69 jr). De lumbale BMD T-score (gem. waarde L1-L4) varieerde van -5 tot -2,0 (gem. waarde: -2,8- -2,7). In alle groepen had meer dan 90% één prevalentie wervelfractuur. Minder dan de helft (42-44%) van de vrouwen had twee prevalentie wervelbreuken. Als aanvullende behandeling kregen alle patiënten calcium (500 mg/dag) en vitamine D (400 IU/dag).

Het primaire eindpunt van het BONE onderzoek was de incidentie van nieuwe röntgenologisch vastgestelde vertebrale fracturen na drie jaar. De fracturaanalyse is uitgevoerd voor ITT populatie die bestond uit alle patiënten die ten minste één dosis van de studie medicatie hadden ingenomen en waarvan ten minste éénmaal follow-up gegevens aanwezig waren.

Na drie jaar was de op basis van overlevingstabellen geschatte *incidentie van nieuw optredende wervelfracturen* bij de met ibandroninezuur behandelde patiënten (groep 2: 4,7% [95% BI: 3,2-6,2] respectievelijk 4,9% [groep 3, 95% BI: 3,4-6,4] significant lager dan bij met placebo behandelde patiënten (9,6%; 95% BI: 7,5-11,7), hetgeen resulteert in een NNT van 20. Ten opzichte van placebo bedroeg de relatieve risicoreductie voor wervelfracturen voor de dag- (groep 2) en onderbroken behandeling (groep 3) respectievelijk 62% ( $P=0,0001$ ) en 50% ( $P=0,0006$ ).

Er was geen significant verschil tussen de incidentie van niet-vertebrale fracturen bij met ibandroninezuur en met placebo behandelde patiënten: 8,2%, 9,1% en 8,9% in respectievelijk de groepen 1, 2 en 3. Er zijn geen gegevens over patiënten ouder dan 80 jaar.

#### Effectiviteit ibandroninezuur in vergelijking met alendroninezuur en risedroninezuur

Direct vergelijkend onderzoek met de overige bisfosfonaten die worden toegepast bij postmenopauzale osteoporose ontbreekt.

In een meta-analyse (wervelfracturen: 9 onderzoeken;  $n=9360$ ; niet-wervelfracturen: 7 onderzoeken;  $n=3723$ ) was alendroninezuur effectief bij de vermindering van zowel het aantal wervel- als niet-wervelfracturen.<sup>18</sup> Met een dosering van 5 mg of meer was de relatieve risicoreductie voor wervelfracturen 48% (RR 0,52; 95%BI: 0,43-0,65). De relatieve risicoreductie voor niet-wervelfracturen was bij een dagdosering  $\geq 10$  mg 49% (RR 0,51; 95%BI: 0,38-0,69). Gegevens over de absolute risicoreductie ontbreken in dit overzicht. Het aantal vrouwen dat gedurende twee jaar behandeld moet worden om één wervelfractuur te voorkómen is 72, om één niet-wervelfractuur te voorkómen 24 (om 1 heupfractuur te voorkómen: 237).

Risedroninezuur bleek in een meta-analyse (wervelfracturen: 5 onderzoeken;  $n=2604$ ; niet-wervelfracturen: 7 onderzoeken;  $n=12.985$ ) eveneens effectief bij de vermindering van het aantal wervel- en niet-wervelfracturen.<sup>19</sup> In deze meta-analyse zijn zowel de dosering van 2,5 mg/dag als van 5 mg/dag onderzocht. Met een dagdosering van 5 mg bedroeg de relatieve risicoreductie voor wervelfracturen 38% (RR 0,62; 95%B: 0,51-0,76) en voor niet-wervelfracturen 32% (RR 0,68; 95%BI: 0,53-0,87). Dit betekent dat 16 vrouwen gedurende vier jaar moeten worden behandeld om één wervelfractuur te voorkómen, voor niet-wervelfracturen is dit aantal 35.

Alendroninezuur en risedroninezuur zijn ook beschikbaar in een wekelijkse orale toedieningsvorm. Voor beide middelen werd in een vergelijkend onderzoek gekeken naar effectiviteit, bijwerkingen en veiligheid van deze doseringen. De weekdosering alendroninezuur (70 mg) werd in een placebo-gecontroleerd onderzoek ( $n=1456$ ) gedurende twee jaar vergeleken met de tweemaal-per-week in te nemen dosis (tweemaal 35 mg) en de dagelijkse toedieningsvorm (10 mg). Er was geen verschil in de toename van de BMD (resp. 6,8% [95%BI: 6,4 -7,3]; 7,0% [95%BI: 6,6-7,5]; 7,4% [95%BI: 6,9-7,8]) of in de verlaging van de biochemische markers voor botafbraak en botafbouw.<sup>20</sup> In een vergelijkbare twee jaar durende studie ( $n=1456$ ) naar effectiviteit, bijwerkingenprofiel en veiligheid van risedroninezuur in de dagelijkse en wekelijkse dosering zag men een vergelijkbaar beeld.<sup>21</sup>

*Discussie:* Alendroninezuur en risedroninezuur zijn nooit direct met elkaar vergeleken. In de afzonderlijke onderzoeken zijn de populaties nogal verschillend. Omdat dit een groot effect heeft op de vooraf kans op een fractuur, zijn er geen aanwijzingen dat het ene middel effectiever zou zijn dan het andere. Volgens dezelfde redentie en de beschikbare gegevens over de werkzaamheid kan worden geconcludeerd dat ten aanzien van de vermindering van osteoporotische wervelfracturen de effectiviteit van de dagdosering ibandroninezuur (2,5 mg) op basis van historische vergelijking vergelijkbaar is met die van alendroninezuur en risedroninezuur.

Het in afzonderlijke onderzoeken voor deze drie bisfosfonaten berekende NNT ligt tussen de 9 en 20.

**Conclusie:** De effectiviteit van oraal te gebruiken ibandroninezuur (2,5mg oraal/dag) ten aanzien van het verminderen van osteoporotische wervelfracturen in de postmenopauze lijkt op basis van indirecte vergelijking overeen te komen met die van alendroninezuur en risedroninezuur.

In een direct vergelijkend onderzoek was de werkzaamheid van ibandroninezuur intraveneus (3 mg/3 maanden), gebaseerd op de toename van de BMD in de lumbale wervelkolom, significant groter dan die van ibandroninezuur 2,5 mg/dag. Ibandroninezuur intraveneus lijkt op basis hiervan ten aanzien van het verminderen van osteoporotische wervelfracturen vergelijkbaar effectief te zijn als alendroninezuur en risedroninezuur. Effectiviteit ten aanzien van het verminderen van heupfracturen is voor ibandroninezuur in tegenstelling tot alendroninezuur en risedroninezuur niet aangetoond.

#### **4.b. Bijwerkingen**

Bisfosfonaten kunnen maagdarfstoornissen veroorzaken (bijvoorbeeld misselijkheid, diarree, buikkrampen), vooral bij het begin van de behandeling en bij hoge doseringen, alsmede spierpijnen. Soms worden ernstige bijwerkingen gemeld, zoals ulcera en oesofagitis.<sup>22</sup> Er zijn een aantal meldingen geweest van osteonecrose van de kaak bij gebruik van (m.n. hoge doses intraveneuze) bisfosfonaten, veelal geassocieerd met tandheelkundige ingrepen bij kankerpatiënten die ook corticosteroiden en oncolytica gebruiken. Daarnaast heeft de FDA recent melding gemaakt van het optreden van ernstige bot-, gewrichts- of spierpijn bij gebruik van orale bisfosfonaten.<sup>23</sup>

In het DIVA onderzoek bleken de bijwerkingenprofielen van intraveneus en oraal ibandroninezuur overeen te komen. De incidentie van aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen (33-44%) verschilde niet in de 3 behandelingsgroepen. Meest frequent werden aandoeningen van het maagdarmkanaal en van het skeletspierstelsel gemeld, voornamelijk dyspepsie (3,4-4,1%), bovenbuikpijn (3-3,6%), arthralgie (2,4-3,6%) en griepachtige symptomen. Griepachtige symptomen kwamen in de intraveneuze behandelingsarmen vaker voor dan in de orale behandelingsgroep (5,1% en 4,9% voor de resp. 2 maandelijkse en 3 maandelijkse intraveneuze, versus 1,1% voor de orale behandeling). Griepachtige symptomen treden m.n. na de eerste intraveneuze injectie op (bij >80% keren deze symptomen bij een volgende injectie niet meer op), zijn meestal mild tot matig van ernst en verdwijnen gedurende voortzetting van de behandeling zonder dat medische maatregelen noodzakelijk zijn. De incidentie van renale bijwerkingen was vergelijkbaar (2%, 3% en 2% voor resp. de orale, de 2 en 3 maandelijkse intraveneuze behandeling). Acuut nierfalen is niet gemeld. Er werden in een subset van patiënten (n=244) geen meetbare effecten op het hart gezien. Het totale aantal patiënten dat de behandeling staakte ten gevolge van de bijwerkingen kwam eveneens overeen in de 3 behandelingsgroepen (6,6% en 5,4% in resp. de 3 maandelijkse en 2 maandelijkse intraveneuze vs 4,5% in de orale behandelingsgroep).

**Discussie:** Het totale veiligheidsprofiel van ibandroninezuur 2,5 mg oraal/dag was in 4 placebo gecontroleerde klinische studies bij 1251 patiënten vergelijkbaar met dat van placebo (EPAR). In het DIVA onderzoek bleek het totale veiligheidsprofiel tussen de intraveneuze ibandroninezuur 3 mg, driemaandelijkse toediening en de dagelijkse orale toediening vergelijkbaar. De meerderheid van de bijwerkingen was mild tot matig in intensiteit. Griepachtige symptomen treden vooral na de eerste intraveneuze toediening op, maar vereisen meestal geen behandeling. Bij een zorgvuldige inname lijken de bijwerkingen op het maagdarmkanaal bij orale toediening beperkt. Het bijwerkingenprofiel van alendroninezuur 10 mg/dag en risedroninezuur 5 mg/dag komt eveneens overeen met placebo. Het veiligheidsprofiel van alendroninezuur 70 mg/week komt overeen met alendroninezuur 10 mg/dag. Het profiel van risedroninezuur 35 mg/week is vergelijkbaar met dat van risedroninezuur 5 mg/dag.<sup>24</sup>

**Conclusie:** Op basis van indirecte vergelijking lijken er geen klinisch relevante verschillen te bestaan tussen ibandroninezuur i.v. en de oraal toegediende bisfosfonaten.

#### **4.c. Ervaring**

In Amerika zijn vanaf januari dit jaar inmiddels meer dan 17.000 eenheden ibandroninezuur intraveneus (3mg/3ml) verkocht, in de 4 Europese landen (Duitsland, UK, Oostenrijk en Denemarken) vanaf april meer dan 3500 eenheden. Naar schatting van de fabrikant zullen ongeveer 12.000 patiënten op dit moment de driemaandelijke injecties van 3 mg gebruiken.

Conclusie: De ervaring met intraveneus ibandroninezuur 3 mg/3 maanden is beperkt. Met alendroninezuur en risedroninezuur is daarentegen ruime ervaring opgedaan.

#### **4.d. Toepasbaarheid**

Het gebruik van bisfosfonaten wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min). Voor alle bisfosfonaten geldt een ernstige nierinsufficiëntie als een contra-indicatie voor het gebruik. Voorts dienen deze middelen niet te worden toegepast tijdens zwangerschap en lactatie.

Tijdens behandeling met bisfosfonaten bij postmenopauzale osteoporose wordt een adequate inname van vitamine D en calcium aangeraden. Tevens dient voorafgaande aan de behandeling met bisfosfonaten een aanwezige hypocalciëmie te worden behandeld.

Bij de inname van orale toedieningsvormen dient een interval van 2 uur te worden aangehouden met inname van geneesmiddelen die veel kationen bevatten (calcium, ijzer, magnesium), omdat deze de resorptie kunnen verminderen.

Bij oraal gebruik van bisfosfonaten is voorzichtigheid geboden bij oesophagusaandoeningen in de anamnese die gepaard gaan met vertraging van de passage door de oesophagus en of de lediging ervan.<sup>25</sup> Voor intraveneus ibandroninezuur gelden deze voorzorgen niet.

Conclusie: De toepasbaarheid verschilt niet relevant. Wel worden bij de orale bisfosfonaten eisen gesteld aan een zorgvuldige inname.

#### **4.e. Gebruiksgemak**

Ibandroninezuur 3 mg wordt eenmaal per 3 maanden intraveneus toegediend in 15-30 seconden. Het is het eerste intraveneuze bisfosfonaat dat geregistreerd is voor toepassing bij postmenopauzale osteoporose, waarbij toediening onder begeleiding van de arts is aangewezen.

Indien de intraveneuze injectie wordt ondersteund door een patiënten oproepsysteem kan de therapietrouw worden bevorderd. Een verbeterde therapietrouw zou de effectiviteit van de behandeling kunnen vergroten.<sup>26</sup> In het DIVA onderzoek was het aantal patiënten dat één jaar behandeling voltooide (ca. 85%) overigens gelijk in de intraveneuze en orale behandelingsgroep, met als belangrijkste redenen voor uitval de bijwerkingen en weigeren van de behandeling. Uit een database onderzoek (PHARMO) kwam naar voren dat de duur van het gebruik van orale bisfosfonaten wordt beïnvloed door de frequentie van toediening en het voorkomen van bijwerkingen op het maagdarmkanaal.<sup>27</sup> Na één jaar was 48% van de gebruiksters van wekelijks bisfosfonaat en 70% die het bisfosfonaat dagelijks gebruikten gestopt met de behandeling. Beperking van dit onderzoek is o.a. dat de reden voor staken niet werd gedocumenteerd. Slokdarm- en maagzuurproblemen werden gerelateerd aan gebruik van maagzuurpompremmers en darmmotoriek versterkers. Daarnaast is onduidelijk of de patiënten de medicatie daadwerkelijk innamen, omdat uitgegaan is van prescriptiegegevens. Klinisch onderzoek waarin een verbeterde therapietrouw en daarmee een grotere effectiviteit ten aanzien van een vermindering van osteoporotische fracturen door intraveneuze toediening van een bisfosfonaat wordt onderbouwd, is niet beschikbaar.

Zowel alendroninezuur als risedroninezuur zijn beschikbaar in een dagelijkse (resp. tablet 10 mg en 5 mg) en een wekelijkse orale toedieningsvorm (resp. tablet 70 mg en 35 mg). Ibandroninezuur is tevens beschikbaar in een maandelijks (tablet 150 mg) orale toedieningsvorm.

Door de lage intestinale resorptie dienen de oraal toegediende bisfosfonaten op de nuchtere maag te worden ingenomen. Mede hierdoor vormen maagklachten de belangrijkste bijwerking. Oesophagitis, oesophagus-erosies en -ulcera zijn gemeld. In verband hiermee worden eisen aan de zorgvuldige inname gesteld, zoals inname met ruim water en niet gaan liggen totdat gegeten is. Voor intraveneus ibandroninezuur gelden deze voorzorgen niet. Overigens waren er geen klinisch belangrijke verschillen in bijwerkingen in klinisch onderzoek tussen intraveneus en oraal ibandroninezuur (zie 4b).

**Conclusie:** Intraveneuze toediening kan een alternatief zijn, indien de inname-instructies voor orale bisfosfonaten niet kunnen worden opgevolgd (zoals een ½ uur rechtop zitten/staan na inname) of orale bisfosfonaten niet worden verdragen. Het merendeel van de patiënten zal echter kunnen uitkomen met de orale toediening. Een grotere effectiviteit op basis van een hogere therapietrouw als gevolg van de driemaandelijke toediening door een arts is niet aangetoond.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

Tabel 4. <Apotheekinkoopprijs (ex. btw)>

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
Ibandroninezuur wegwerpspuit 3mg/3ml (Bonviva®)	148,64 per stuk	Standaarddosering 3 mg/3 maanden	49,55
Ibandroninezuur tablet 150 mg (Bonviva®)	36,60 per stuk	Standaarddosering 150 mg/maand	36,60
Alendroninezuur 10 mg (Fosamax®)	30,19 per 30 stuks	DDD (oraal) = 10 mg	28,18
Alendroninezuur 10 mg, generiek	20,66 per 30 stuks	DDD (oraal) = 10 mg	19,28
Alendroninezuur 70 mg (Fosamax®)	32 per 4 stuks	DDD (oraal) = 10 mg	32,00
Alendroninezuur 70 mg, generiek	19,44 per 4 stuks	DDD (oraal) = 10 mg	19,44
Risedroninezuur 5 mg (Actonel®)	29,65 per 28 stuks	DDD (oraal) = 5 mg	29,65
Risedroninezuur 35 mg (Actonel®)	30,55 per 4 stuks	DDD (oraal) = 5 mg	30,55

### 5.b. Bijzonderheden

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

### 6.a. Claim van de fabrikant

Ibandroninezuur i.v. is met name geschikt voor patiënten die orale bisfosfonaten niet kunnen verdragen door bijvoorbeeld slikklachten of wanneer de vereiste om gedurende een periode na inname rechtop te zitten of staan niet kan worden opgevolgd. Daarnaast merkt de fabrikant op dat vanwege de intraveneuze toediening de patiënt op regelmatige basis wordt teruggezien door de behandelende arts, hetgeen de therapietrouw ten goede komt. Het ligt in de lijn van de verwachting dat intraveneus gebruik hierdoor een positieve invloed heeft op het verminderen van het aantal fracturen en daarmee op de kosten binnen de gezondheidszorg.

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

De intraveneuze toediening vormt een alternatief indien orale toediening van een bisfosfonaat niet in aanmerking komt. Voor toediening is begeleiding door een arts noodzakelijk. Het is niet door klinisch onderzoek aangetoond dat door een gecontroleerde toediening eenmaal per drie maanden de therapietrouw en daarmee de effectiviteit van een behandeling met bisfosfonaten wordt vergroot.

## **7. CFH-advies**

### **7.a. Achtergrond**

Onder de preparaattekst van ibandroninezuur staat reeds een advies ten aanzien van de toepassing bij postmenopauzale osteoporose (zie preparaattekst), aangezien ibandroninezuur tablet 150 mg, eenmaal per maand, eveneens voor deze indicatie is geregistreerd. Dit advies is overeenkomstig dat van alendroninezuur, risedroninezuur en raloxifene bij de toepassing van postmenopauzale osteoporose geformuleerd.

### **7.b. CFH Advies**

Medicamenteuze preventie van osteoporotische fracturen dient alleen te worden overwogen bij (ernstige) osteoporose en een belangrijk verhoogd fractuurrisico. Effectiviteit ten aanzien van de reductie van heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose is alleen voor alendroninezuur en risedroninezuur aangetoond; voor ibandroninezuur ontbreken deze gegevens. Op basis van indirecte vergelijkingen lijken bisfosfonaten en de SERM raloxifene even effectief in het voorkómen van osteoporotische wervelfracturen in de postmenopauze. Wel bestaan er verschillen in bijwerkingen, toedieningsgemak en contra-indicaties. Deze kunnen voor de keuze bepalend zijn.

## **8. Literatuur**

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 oktober 2006*

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

---

<sup>1</sup> CBO. Consensus osteoporose: tweede herziene richtlijn. CBO, Utrecht, 2002 ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).

<sup>2</sup> Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC et al. NHG-standaard osteoporose (eerste herziening). Huisarts Wet 2005;48(11):559-70.

<sup>3</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, Diemen, 2006 ([www.cvkompassen.nl](http://www.cvkompassen.nl)).

<sup>4</sup> Farmacotherapeutisch rapport strontiumranelaat (Protelos®). [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

<sup>5</sup> Farmacotherapeutisch rapport teriparatide (Forsteo®). [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

<sup>6</sup> Farmacotherapeutisch rapport ibandroninezuur oraal 150 mg (Bonviva®). [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

<sup>7</sup> 1B-tekst ibandroninezuur. EMEA, London, 2005 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).

<sup>8</sup> EPAR ibandroninezuur, rev. 4. EMEA, London, 2005 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).

<sup>9</sup> Adami S, Felsenberg D, Christiansen C et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. Bone 2004;34(5): 881-9.

<sup>10</sup> Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ et al. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. Ann Rheum Dis 2003;62(10):969-75.

- <sup>11</sup> Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med.* 1997;104(4):298-307.
- <sup>12</sup> Ringe DJ, Dorst A, Faber H et al. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14(10):801-7.
- <sup>13</sup> Croom KF, Scott LJ. Intravenous ibandronate in the treatment of osteoporosis. *Drugs* 2006;66(12):1593-1601.
- <sup>14</sup> Note for Guidance on postmenopausal osteoporosis in women. EMEA, LONDON, 2001 ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).
- <sup>15</sup> Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis. *Arthr & Rheum* 2006;54(6):1838-46.
- <sup>16</sup> EPAR ibandroninezuur, rev. 4. EMEA, London, 2005 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
- <sup>17</sup> Chesnutt III CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
- <sup>18</sup> Cranney A, Tugwell P, Willan A et al. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002a;23:508-16.
- <sup>19</sup> Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002b;23:517-23.
- <sup>20</sup> Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G et al. Two year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988-96.
- <sup>21</sup> Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-111.
- <sup>22</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, Diemen, 2006 ([www.cvzkompassen.nl](http://www.cvzkompassen.nl)).
- <sup>23</sup> Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. *JAMA* 2006;295(24):2833-5.
- <sup>24</sup> 1B-teksten alendroninezuur en risedroninezuur. CBG, Den Haag, 2005/2005 ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)).
- <sup>25</sup> Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, Diemen, 2006 ([www.cvzkompassen.nl](http://www.cvzkompassen.nl)).
- <sup>26</sup> Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.
- <sup>27</sup> Penning van Beest FJA, Goettsch WG, Erkens JA et al. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Therap* 2006;28(2):236-42.