

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## L'ibandronate (Bonviva®), dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique

J-Y. REGINSTER (1)

**RÉSUMÉ :** L'ibandronate est un amino-bisphosphonate puissant dont l'efficacité sur les fractures vertébrales a été démontrée, tant en administration quotidienne que dans le cadre d'un schéma intermittent. Une réduction des fractures non-vertébrales a été observée, dans une analyse post-hoc, étudiant spécifiquement des patients présentant un risque accru de fracture non vertébrale (densité minérale osseuse faible au niveau du col fémoral). La formulation orale mensuelle (150 mg) d'ibandronate entraîne une augmentation de la densité minérale osseuse statistiquement supérieure à celle observée après la prise quotidienne du médicament, au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral et de la zone totale de la hanche. Cette formulation mensuelle présente également une tolérance identique à celle de la formulation quotidienne. L'adhérence des patients au traitement par bisphosphonates, en administration mensuelle, semble améliorée par rapport à celle observée lors de l'administration de ces médicaments, en schéma quotidien ou hebdomadaire.

**MOTS-CLÉS :** Ostéoporose - Bisphosphonates - Fractures - Ibandronate

### INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette, caractérisée par une diminution du contenu minéral et une altération de la microarchitecture osseuse, résultant en une fragilité et un risque fracturaire accru. Dans les pays européens, le risque, pour une femme caucasienne, de présenter, au cours de sa vie, une fracture ostéoporotique peut atteindre 30 à 40%. Ces fractures, touchant principalement la colonne vertébrale, l'avant-bras et l'extrémité supérieure du fémur sont associées à une mortalité et une morbidité importante. On estime, au sein de l'Union Européenne, qu'une fracture ostéoporotique survient toutes les 30 secondes. Dans une perspective sociétale, la charge financière associée aux problèmes de l'ostéoporose est lourde, cette maladie engendrant, par exemple, plus de nuitées d'hospitalisation, chaque année, que d'autres maladies chroniques graves comme l'infarctus du myocarde, le cancer du sein ou les pathologies pulmonaires chroniques obstructives (1).

(1) Professeur, Service de Santé Publique, Épidémiologie, Économie de la Santé, CHU Sart Tilman, Liège - Chef de clinique, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Centre Ville - Brull, Université de Liège.

### IBANDRONATE (BONVIVA®) IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

**SUMMARY :** Ibandronate is a nitrogen-containing bisphosphonate which has been shown to reduce vertebral fracture rates, when given orally either daily or intermittently. Non-vertebral antifracture efficacy of ibandronate has been derived from a post-hoc analysis focusing on patients at high risk of developing non-vertebral fractures (low bone mineral density at the femoral neck). Once-monthly administration of oral ibandronate has been linked to significantly greater increases in bone mineral density, at the spine, hip and femoral neck, compared to daily formulation. This monthly formulation has a safety profile similar to the one observed with the daily administration of the compound. Adherence to monthly bisphosphonates appears to be significantly higher than for daily or weekly administration.

**Keywords :** Osteoporosis - Bisphosphonates - Fractures - Ibandronate

### BISPHOSPHONATES ET OSTÉOPOROSE

Les bisphosphonates sont considérés, aujourd'hui, dans de nombreux pays, comme le traitement de première ligne de l'ostéoporose postménopausique. Dans le marché mondial global de l'ostéoporose, les prescriptions de bisphosphonates correspondent à environ 70% de l'ensemble des traitements. Les bisphosphonates sont des inhibiteurs de la résorption ostéoclastique. Le marché est actuellement dominé par deux molécules, l'alendronate (Fosamax®) et, dans une moindre mesure, le risédronate (Actonel®). L'administration orale de bisphosphonates, du fait de la faible absorption gastro-intestinale du médicament et de sa toxicité potentielle, par contact, au niveau de la muqueuse œsophagienne, s'accompagne d'un certain nombre de contraintes, parfois mal supportées par le patient. Ainsi, il est recommandé d'absorber le médicament, à jeun, et à distance (30 minutes à 60 minutes) de toute ingestion alimentaire, de l'accompagner d'un grand verre d'eau et de rester en position orthostatique, pour au moins une demi-heure, après l'ingestion de bisphosphonates, de manière à éviter tout contact avec la muqueuse œsophagienne. De ce fait, les bisphosphonates administrés, quotidiennement, par voie orale sont grevés d'une adhérence faible, parfois inférieure à 30% au bout de la première année de traitement (2). Pour pallier ce problème, des formulations hebdomadaires de bisphosphonates ont été développées. Elles ont permis d'améliorer significativement l'ob-

servance et la persistance thérapeutique, celles-ci restent toutefois suboptimales. Un des déterminants, clairement identifié, de l'adhérence au traitement, dans les maladies chroniques, est la fréquence d'administration du médicament. Il semblait donc logique de développer une formulation de bisphosphonates, permettant d'espacer les prises de plus d'une semaine. Dans cette perspective, l'ibandronate (Bonviva®, Roche) puissant amino-bisphosphonate, a été évalué dans une formulation orale, administrable mensuellement, à la dose de 150 mg.

### PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Comme les autres bisphosphonates, l'ibandronate, oral, est faiblement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Dans la population caucasienne, la biodisponibilité de l'ibandronate est de l'ordre de 0,7%. Son absorption est rapide, avec une concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) obtenue aux alentours de la première heure suivant l'ingestion. La demi-vie sérique de l'ibandronate, après prise unique, correspond à 72 heures et la liaison aux protéines, dans le sérum humain est de 87,5 à 99,5%. Après absorption, l'ibandronate se fixe au niveau du squelette (40 à 50% de la dose circulante) ou est excrété, sans métabolisation, par les urines. La partie du médicament liée au squelette est libérée, au cours d'une période pouvant atteindre plusieurs années et éliminée par les reins. L'absorption de l'ibandronate, oral, est drastiquement altérée par la prise concomitante de toute forme d'alimentation. Lorsque l'ibandronate est ingéré durant un repas, la biodisponibilité orale peut être réduite de près de 90% par rapport à celle observée, lorsque le médicament est administré à jeun. Il en est de même lorsque des aliments ou des boissons (autre que de l'eau) sont absorbés dans un délai inférieur à 60 minutes suivant la prise de l'ibandronate (3).

### EFFICACITÉ ANTIFRACTURAIRE

L'ibandronate, oral, a d'abord été évalué dans le cadre d'un essai multicentrique, randomisé, en double-aveugle, contre placebo dans lequel un schéma continu (2,5 mg/jour) était comparé à un schéma intermittent (20 mg, 1 jour sur 2, pendant 12 jours, tous les 3 mois). Le but de ce dernier schéma thérapeutique, pour le moins difficile à défendre, dans une perspective d'optimisation de l'adhérence du patient au traitement, était de vérifier la capacité de l'ibandronate à réduire l'incidence des fractures vertébrales ostéoporotiques, lorsqu'un intervalle prolongé séparait les prises du médicament.

Dans cette étude pivotale (2.946 femmes ostéoporotiques suivies pendant 3 ans), les schémas continu et intermittent ont entraîné une réduction statistiquement significative du risque relatif de fracture vertébrale, par rapport au placebo, de, respectivement 62% (RR = 0,38; 95% CI = 0,25-0,59) et 50% (RR = 0,50 ; 95% CI = 0,34-0,74) (4). Dans l'ensemble de cette population, dont l'incidence des fractures non vertébrales était faible par rapport à celle observée dans d'autres essais de médicaments antiostéoporotiques, la différence entre les trois bras thérapeutiques (placebo, ibandronate continu et intermittent), en ce qui concerne ces sites fracturaires était non significative. Une analyse réalisée a posteriori, chez des patientes présentant un risque accru de fractures non vertébrales (T-score < -3 pour la densité minérale osseuse mesurée au niveau du col fémoral) a montré une réduction de 69% des fractures non vertébrales, dans le groupe traité quotidiennement par ibandronate (RR = 0,30; 95% CI = 0,12-0,70). Dans une étude préliminaire, destinée à évaluer les propriétés pharmacodynamiques et la sécurité d'utilisation de la formulation mensuelle, cette dernière a montré une réduction du remodelage osseux, appréciée par les marqueurs de la dégradation squelettique (fragments de dégradation du collagène I) comparable à celle suivant la prise orale journalière d'ibandronate. Sur le plan gastro-intestinal et en termes de sécurité générale, aucune différence significative n'a été observée lors de l'administration quotidienne ou mensuelle d'ibandronate (5). Une étude de non-infériorité a alors été mise en place, sur une durée de 2 ans, comparant trois régimes à prise mensuelle (50 mg par jour, pendant 2 jours consécutifs chaque mois, 100 mg et 150 mg en une prise mensuelle) et la dose (2,5 mg/jour) qui avait démontré son efficacité anti-fracturaire. Tous les régimes de prise mensuelle se sont révélés au moins aussi efficace, sur les marqueurs du remodelage osseux et sur la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et du col fémoral, que la dose quotidienne. La dose de 150 mg par mois s'est révélée, quant à elle, statistiquement supérieure à la dose quotidienne de 2,5 mg pour ce qui concerne les variations de densité minérale osseuse de la colonne lombaire, de la zone totale de la hanche et de la zone propre du col fémoral. Un effet comparable a été observé pour la réduction du C-telopeptide du Collagène de type I (Crosslaps®), après 2 ans, tant par rapport à la prise mensuelle de 100 mg qu'à la prise quotidienne de 2,5 mg. L'incidence des effets secondaires observés lors de la prise mensuelle d'ibandronate ne s'est pas différen-

ciée des effets secondaires engendrés par la prise quotidienne de 2,5 mg (6).

#### INFLUENCE DU DOSAGE MENSUEL SUR L'ADHÉRENCE AU TRAITEMENT

L'efficacité anti-fracturaire de l'ibandronate semblant assez superposable à celle observée, dans les différentes études cliniques réalisées avec l'alendronate ou le risédronate, l'intérêt potentiel de cette formulation mensuelle réside, bien évidemment, dans une possible amélioration de l'adhérence thérapeutique des patientes ostéoporotiques. Les préférences des patientes, face au traitement mensuel (ibandronate) ou hebdomadaire (alendronate), ont été évaluées au cours d'un essai croisé de 6 mois au cours duquel les patients recevaient, en séquences alternées, les deux types de traitement. Dans cette étude, 71,4% des patientes déclaraient préférer la prise mensuelle d'ibandronate par rapport à 28,6%, qui choisissaient la préparation hebdomadaire d'alendronate (7). Dans le même ordre d'idée, une étude ouverte, multicentrique, de 6 mois a comparé la persistance des deux mêmes schémas thérapeutiques (alendronate hebdomadaire et ibandronate mensuel). Cette étude a été réalisée dans des conditions proches de celles rencontrées dans les structures de soins de santé primaire, au Royaume Uni. La persistance dans le groupe de patientes traitées par ibandronate était statistiquement supérieure à celle observée dans le groupe recevant de l'alendronate (56,6% vs 38,6%), après 6 mois (8).

#### COMMENTAIRES

L'ibandronate (Bonviva®) est un amino-bisphosphonate, dont les propriétés d'inhibition de la résorption ostéoclastique ont été largement démontrées (9). Au cours d'une étude de méthodologie non critiquable, ce médicament a démontré, dans un schéma de prise quotidienne et dans un schéma de prise intermittente, sa capacité à réduire de manière statistiquement significative l'incidence des fractures vertébrales. L'amplitude de cette réduction est équivalente à celle précédemment décrite pour les autres médicaments de cette classe thérapeutique (alendronate et risédronate), dans des populations présentant une ostéoporose de sévérité comparable (10). L'absence de démonstration directe de réduction de l'incidence des fractures non vertébrales, dans l'ensemble de la population, a déjà été observée dans d'autres études menées avec des bisphosphonates, que ce soit pour l'alendronate, chez des patientes présentant une masse osseuse basse sans fracture

vertébrale prévalente (11) ou, pour le risédronate, chez des patientes présentant, à l'inclusion, une masse osseuse basse et au minimum deux fractures vertébrales prévalentes (12). La réduction des fractures vertébrales et des marqueurs du remodelage squelettique ainsi que l'augmentation de la densité minérale osseuse, au niveau de la colonne lombaire et du col fémoral, dans des proportions comparables à celles observées pour les autres bisphosphonates tend à suggérer que l'effet anti-fracturaire des bisphosphonates, et ce, quel que soit le site considéré, est probablement reliée à un effet de classe. Il semble difficile aujourd'hui, en l'absence d'études comparatives directes entre ces médicaments, de conclure à l'efficacité antifracturaire préférentielle de l'un ou l'autre médicament de cette classe thérapeutique. L'intérêt de l'ibandronate se situe au niveau de sa fréquence d'administration. D'après les premières études publiées, une large majorité de patientes ostéoporotiques préfère la prise mensuelle aux schémas hebdomadaires, ce qui semble logique lorsque l'on connaît les contraintes reliées à la prise orale des bisphosphonates et le risque d'irritation œsophagienne qui y est relié. L'impact, à long terme, sur l'adhérence thérapeutique ne pourra toutefois être démontré de manière formelle qu'en situation réelle de prescription et lorsqu'un recul suffisant permettra de porter un regard éclairé sur le niveau d'observance et de persistance, à long terme, des patientes traitées par ibandronate mensuel.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Lippuner K, Golder M, Greiner R.— Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, S8-S17.
2. Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A.— Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship. *Bone*, 2006, **38**, S2-6.
3. Reginster JY.— Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: a comprehensive review. *Curr Pharm Des*, 2005, **11**, 3711-3728.
4. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al.— Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 792-798.
5. Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, et al.— Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 5018-5024.
6. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al.— Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 654-661.

7. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al.— Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin*, 2005, **21**, 1895-1903.
8. Cooper A, Drake J, Brankin E, the PERSIST Investigators. — Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*, 2006, **60**, 896-905.
9. Reginster JY.—Oral Ibandronate: a less frequently administered therapeutic option for postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, **6**, 2301-2313.
10. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, et al.— Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 239-254.
11. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al.— Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Interventional Trial. *JAMA*, 1998, **280**, 2077-2082.
12. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al.— Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 83-91.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur Jean-Yves Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux, C.H.U. Brull, 45 quai Godefroid Kurth, 4020 Liège, Belgique.  
E-mail : jyreginster@ulg.ac.be