

EFFICACITÉ ANTI-FRACTURAIRE DE L'IBANDRONATE ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE :

de la complexité des études épidémiologiques interventionnelles à la pratique quotidienne

A. NEUPREZ (1), M. HILIGSMANN (2), O. BRUYÈRE (3), J.Y. REGINSTER (4)

RÉSUMÉ : De nombreuses approches épidémiologiques, explicatives ou pragmatiques, permettent d'étayer la démonstration de l'efficacité d'un nouvel agent thérapeutique. Dans l'ostéoporose post-ménopausique, la démonstration de l'effet anti-fracturaire d'un médicament peut découler d'études prospectives, de méta-analyses ou encore d'analyses de bases de données. Une formulation intraveineuse d'ibandronate a été récemment mise sur le marché, permettant d'optimiser l'absorption du médicament et l'adhérence des patients au traitement. Elle évite également les effets secondaires, gastro-intestinaux, et les contraintes importantes découlant de la prise orale de ce médicament. L'efficacité anti-fracturaire vertébrale de la formulation intraveineuse d'ibandronate a été démontrée par sa non-infériorité, objectivée sur des critères d'évaluation intermédiaires, par rapport à la formulation orale enregistrée pour le traitement de l'ostéoporose. A partir de méta-analyses, concordantes, une efficacité anti-fracturaire aux sites non vertébraux, comparable à celle des autres bisphosphonates oraux, semble suffisamment étayée pour être considérée comme acquise. L'efficacité spécifique du médicament au niveau de la hanche semble également comparable à ce qui est observé lors de l'administration orale hebdomadaire d'alendronate ou de risédronate. Ces résultats, découlant de l'analyse des événements fracturaires décrits dans une large banque de données américaine, devront probablement être confirmés à l'échelle européenne, avant de pouvoir être extrapolés, en clinique quotidienne, à la population belge.

MOTS-CLÉS : *Epidémiologie - Etudes pragmatiques - Ibandronate - Ostéoporose - Fractures non vertébrales*

INTRODUCTION

La mise sur le marché d'une nouvelle entité chimique, quelle que soit l'indication considérée, présuppose la démonstration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de ce médicament. Dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) requiert la démonstration d'une réduction, sous traitement et par rapport à une population de référence recevant un placebo, du calcium et de la vitamine D, des fractures vertébrales et non-vertébrales, dans le groupe de patients exposés

ANTI-FRACTURE EFFICACY OF INTRAVENOUS IBANDRONATE :
HOW TO TRANSLATE EPIDEMIOLOGICAL STUDIES INTO
DAILY CLINICAL PRACTICE

SUMMARY : Numerous epidemiological approaches are used to demonstrate the efficacy of a new chemical entity. In postmenopausal osteoporosis, anti-fracture efficacy can be assessed through prospective, randomized controlled trials, meta-analyses or real-life setting studies. Intravenous ibandronate was recently marketed, with the aim of optimizing drug absorption and adherence to treatment. Furthermore, this new formulation avoids gastrointestinal side effects and constraints linked to the oral intake of the medication. Spinal anti-fracture efficacy of IV ibandronate derives from a non-inferiority bridging study, using surrogate endpoints, i.e. bone mineral density and biochemical markers of bone turnover, compared to the oral daily formulation, previously registered for the treatment of osteoporosis in Europe. Coherent results from two separate meta-analyses have suggested that the non-vertebral anti-fracture efficacy of IV ibandronate is similar to that observed with oral, daily and weekly bisphosphonates. Similarly, a recent real-life setting study, based on claims from an US database, suggests that hip fractures are reduced, with IV ibandronate, to the same extent as they are with oral bisphosphonates. Notwithstanding, those results should probably be confirmed in an European setting, before being extrapolated, in daily practice, to the Belgian population.

KEYWORDS : *Osteoporosis - Epidemiology - Real life setting studies - Ibandronate - Nonvertebral fractures*

au traitement sollicitant l'enregistrement. Cette démonstration d'efficacité doit se faire dans le cadre d'un essai thérapeutique d'épidémiologie interventionnelle, prospectif et en double-insu, respectant les standards méthodologiques des essais explicatifs. Au cas où un nouveau médicament n'apporterait la preuve de son efficacité anti-fracturaire que sur les fractures vertébrales ou sur les fractures non vertébrales, et non sur l'ensemble de ces fractures, un enregistrement limité est prévu, impliquant l'incorporation, dans la notice du médicament, d'un avertissement aux praticiens les informant de l'efficacité incomplète de ce nouveau traitement.

Cependant, étant donné la taille (plusieurs milliers de malades) et la durée (2 à 3 ans) considérables des essais cliniques réalisés dans le domaine de l'ostéoporose post-ménopausique, pour atteindre les objectifs fixés par l'Agence pose problème. Dès lors, la dernière version des recommandations pour l'enregistrement

(1) Elève-Chercheur, (3) Chargé de Cours adjoint, (4) Professeur Ordinaire, Département des Sciences de la Santé Publique, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Faculté de Médecine, Université de Liège.

(2) Assistant, Département d'Economie, HEC-ULg, Université de Liège.

des médicaments utilisés dans le traitement de l'ostéoporose (1) permet, aux industriels, de recourir à une procédure allégée, lorsqu'ils souhaitent obtenir l'enregistrement d'une nouvelle forme, d'un nouveau dosage ou d'une nouvelle voie d'administration d'un médicament précédemment enregistré dans cette même indication. L'applicant peut alors réaliser une étude de pontage «bridging study» démontrant la non-infériorité de la nouvelle forme, du nouveau dosage ou de la nouvelle voie d'administration du médicament enregistré et ce, sur base d'un critère d'évaluation intermédiaire «surrogate endpoint», en l'occurrence et dans cette indication spécifique, la densité minérale osseuse.

Des extensions d'indication peuvent être demandées par l'applicant, dans le cas où des résultats, obtenus postérieurement à la première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), apportent des éléments convaincants permettant de réévaluer, de manière positive, le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament. Dans ce contexte, d'autres techniques d'épidémiologie évaluative ou interventionnelle sont souvent utilisées, comme, de manière non exhaustive, les essais pragmatiques «real life setting» ou les méta-analyses.

Si toutes ces procédures sont parfaitement codifiées, et leur évaluation réalisée de manière rigoureuse et standardisée par les experts statisticiens des agences réglementaires, il est parfois difficile, pour le praticien, de saisir l'implication clinique découlant de résultats obtenus par des techniques tellement différentes. En conséquence, il est également difficile d'en retirer la seule information réellement pertinente, à savoir le bénéfice clinique d'un nouveau traitement, par rapport aux traitements de références, pour un patient individuel, suivi en pratique quotidienne.

Nous avons souhaité illustrer cette difficulté, née de la complexité du développement d'un nouveau médicament dans l'ostéoporose, par une analyse critique des données scientifiques évaluant l'efficacité anti-fracturaire d'un nouveau médicament de référence de l'ostéoporose, l'ibandronate (Bonviva®) dans sa forme la plus récemment commercialisée, c'est-à-dire administrable par voie intraveineuse à la dose de 3 mg tous les 3 mois.

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'observance et la persistance thérapeutique, celles-ci restant 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 des formulations de bisphosphonates, permettant d'espacer les prises de plus d'une semaine. Dans cette perspective, l'ibandronate, puissant amino-bisphosphonate, a été évalué dans une formulation orale, administrable mensuellement, à la dose de 150 mg. Par la suite, de manière à offrir une alternative aux patients qui ne pouvaient ou ne voulaient pas recourir à une formulation orale, une formulation intraveineuse (injection directe), trimestrielle, à la dose de 3 mg a été développée (3).

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES ET INTÉRÊT D'UNE FORME INTRAVEINEUSE

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_{max}) 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 (autres que de l'eau) sont absorbés dans un délai inférieur à 60 minutes suivant la prise de l'ibandronate (4). La formulation orale des bisphosphonates restera, probablement, la thérapeutique la plus appropriée pour la majorité des patients, car elle permet une auto-administration. Toutefois, une voie intraveineuse pourrait être une option de choix pour des patients alités ou encore pour ceux qui, pour d'autres raisons, ne peuvent adhérer aux exigences posturales liées à la prise orale des bisphosphonates. De plus, une forme intraveineuse peut également être considérée comme plus appropriée, pour les patients qui ne tolèrent pas ou ne peuvent avaler les bisphosphonates oraux. Il y a également de nombreux autres avantages à une formulation intraveineuse par rapport à une formulation orale; par exemple, son administration par un professionnel de la santé assure une compliance optimale; elle permet d'éviter le risque d'effets secondaires au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur ou encore les contraintes liées à la prise orale de cette classe thérapeutique.

L'ibandronate étant un inhibiteur particulièrement puissant de la résorption ostéoclastique (4), il est également possible de l'administrer sous la forme d'une injection directe intraveineuse, d'une durée de 15 à 30 secondes, en espaçant les intervalles entre les prises thérapeutiques. La formulation qui a été développée, pour la prise en charge de l'ostéoporose, utilise une posologie de 3 mg, administrée, tous les 3 mois, par voie intraveineuse. Les résultats préliminaires obtenus avec cette formulation ont montré un effet significatif, dose-dépendant et cliniquement pertinent, d'inhibition des marqueurs biochimiques reflétant le remodelage osseux et d'accroissement de la densité minérale osseuse, chez la femme ménopausée souffrant d'ostéoporose (5, 6).

Comme il s'agit d'une nouvelle voie d'administration et d'une nouvelle posologie d'un médicament précédemment enregistré pour le

traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (une formulation orale quotidienne à 2,5 mg) sur base d'une étude fracturaire cruciale (7) aucune étude anti-fracturaire spécifique n'a été conduite avec la formulation intraveineuse d'ibandronate. Cette formulation a été enregistrée et commercialisée, sur base d'études de «bridging», explicitées ci-dessus utilisant la densitométrie osseuse (BMD) et le concept de non-infériorité, par analogie avec la formulation précédemment enregistrée (orale quotidienne à 2,5 mg).

Il est donc important, pour le praticien amené à traiter l'ostéoporose postménopausique, d'apprécier, par une analyse critique de la littérature, les éléments permettant de considérer l'existence, ou l'absence, d'efficacité anti-fracturaire de la formulation intraveineuse d'ibandronate (IBIV : ibandronate intraveineux).

Trois hypothèses peuvent être envisagées, pour établir l'efficacité anti-fracturaire de l'IBIV.

EFFICACITÉ ANTI-FRACTURAIRE DE L'IBIV, PAR ANALOGIE AVEC L'ÉTUDE PIVOTALE DE LA FORMULATION ORALE (BONE)

L'IBIV ayant été enregistrée, sur base d'une «bridging study» (DIVA) (8) de non-infériorité, prenant la BMD comme critère d'évaluation, par rapport à BONE, il peut être logique de considérer l'efficacité anti-fracturaire d'IBIV, comme non inférieure à celle de la formulation orale quotidienne d'ibandronate (2,5 mg). Dans ce cas, les réductions fracturaires observées dans l'étude BONE pour la formulation orale quotidienne sont de 62 % pour les fractures morphométriques vertébrales et de 49 % pour les fractures vertébrales cliniques; elle sont non significatives pour les fractures non vertébrales (+ 10 %) et non communiquées pour les fractures de hanche. Il faut toutefois noter que le risque de fractures non-vertébrales a été réduit de 69 % dans le cadre d'une étude *post-hoc* réalisée dans un groupe de patientes à haut risque (T-score de densité osseuse au niveau du col fémoral < -3,0) (7). Une autre étude *post-hoc*, réalisée chez des patientes présentant un T-score de densité minérale osseuse lombaire inférieure à -2,5 et une histoire de fracture clinique prévalente dans les cinq dernières années suggérait quant à elle une réduction des fractures non-vertébrales de 62 % (9). Il s'agit, cependant, d'une approche très conservatrice. En effet, bien que l'étude ait été planifiée et construite sur base d'une hypothèse de non-infériorité, les résultats de densitométrie osseuse (BMD), mesurés au niveau de la colonne lombaire et du fémur proximal, se sont révélés supérieurs (statistiquement) pour la formulation IV par rapport à la formula-

tion orale quotidienne. Cette observation a été faite après 1 an (10) et 2 ans (8) de traitement. Etant donné qu'il existe certaines données suggérant un effet dose-dépendant de l'ibandronate sur la densité osseuse et sur les fractures vertébrales et non vertébrales (11), l'hypothèse d'un effet anti-fracturaire supérieur de la formulation intraveineuse à 3 mg par rapport à la formulation orale quotidienne à 2,5 mg ne peut être exclue. Ceci est conforté, de manière indirecte, par la comparaison directe de la formulation orale mensuelle (150 mg) d'ibandronate avec la formulation orale hebdomadaire (70 mg) d'alendronate ayant abouti à une conclusion de non-infériorité, pour l'ibandronate, en ce qui concerne la BMD de la colonne lombaire et de la zone totale de la hanche (12). La formulation mensuelle (150 mg d'ibandronate) avait engendré, par rapport à la formulation quotidienne (2,5 mg) orale d'ibandronate, dans le cadre d'une autre étude de «bridging» basée sur la BMD, des résultats similaires à ceux qui ont été observés dans l'étude DIVA pour la formulation intraveineuse (13).

EFFICACITÉ ANTI-FRACTURAIRE DE L'IBIV BASÉE SUR DEUX MÉTA-ANALYSES

Ces deux méta-analyses, référencées dans une récente revue (9), ont été réalisées en utilisant des méthodologies légèrement différentes.

La première méta-analyse (SCIENCE) a utilisé les données des patients individuels des études MOBILE (13) et DIVA (8) pour évaluer l'efficacité de différentes doses d'ibandronate sur les fractures non vertébrales (146). Les différentes doses utilisées dans les deux études ont été regroupées, sur base de l'exposition annuelle cumulative (ACE). Cette analyse a montré une réduction du risque relatif des fractures non vertébrales de 38 % lorsque les doses combinées de la formulation orale mensuelle à 150 mg, de la formulation trimestrielle IV à 3 mg et de la formulation IV à 2 mg, tous les 2 mois (non commercialisée), c'est-à-dire les formulations correspondant à une ACE supérieure à 10,8 mg, étaient comparées à la formulation orale quotidienne à 2,5 mg (ACE de 5,5 mg) (9, 14).

Une seconde méta-analyse, ayant utilisé les données individuelles des patients ayant participé à quatre études pivotales de phase III (BONE (7), MOBILE (13), DIVA (8) et une étude négative utilisant de faibles doses d'ibandronate administrées par voie intraveineuse (7)) s'est basée sur une méthodologie comparable, c'est-à-dire séparant les groupes thérapeutiques en fonction de l'ACE. Dans le cadre de cette étude, plutôt que de comparer les résultats des

groupes à ACE élevées aux groupes à ACE basses (comme dans l'étude susmentionnée (14)), les auteurs ont comparé les résultats aux groupes placebo, issus des études BONE (1) et de l'étude IV négative (7). Dans cette analyse (9, 15), le groupe à ACE élevée (> à 10,8 mg) a montré une réduction significative du risque relatif des fractures non vertébrales majeures (clavicule, humérus, poignet, bassin, hanche et jambe) (34,4%), de l'ensemble des fractures non-vertébrales (29,9%) et des fractures cliniques vertébrales et non vertébrales (28,8 %) par rapport au placebo. Si on accepte le concept d'effet dose-dépendant de l'ibandronate IV et si on tient compte du fait que l'exposition annuelle cumulée à l'ibandronate, lors de l'injection intraveineuse de 3 mg tous les trimestres est à peu près double de celle observée lors de l'administration orale quotidienne de 2,5 mg, une réduction de 29,9 % (15) à 38 % (14) des fractures non vertébrales peut être retenue. Il n'y a toutefois aucune donnée spécifique relative à la fracture de hanche.

EFFICACITÉ ANTI-FRACTURAIRE DE L'IBIV BASÉE SUR L'ANALYSE D'UNE BASE DE DONNÉES AMÉRICAINE

Lors de récents congrès, une étude pragmatique a été présentée, qui comparait, au cours d'une période de 12 mois, les éléments de la base de données d'une compagnie d'assurance américaine, comprenant 7.345 patients ayant reçu de l'ibandronate oral mensuel et 56.837 patients ayant reçu du risédronate ou de l'alendronate, par voie orale de façon hebdomadaire (16). En comparant ces deux groupes, les auteurs ont conclu à une réduction similaire du risque relatif de fractures non vertébrales et de fractures de hanche avec l'ibandronate oral mensuel et avec les bisphosphonates oraux hebdomadaires (RR = 0,88 pour les fractures non vertébrales et RR = 1,06 pour les fractures de hanche). Une extrapolation entre l'ibandronate IV trimestriel et l'ibandronate oral mensuel pourrait être faite, sur base des effets identiques observés en termes de densité osseuse.

CONCLUSION

Aucune étude prospective, double aveugle, contre placebo n'a été menée avec l'ibandronate, dans sa formulation intraveineuse, en utilisant une réduction de l'incidence fracturaire comme critère d'évaluation principal. L'étude ayant permis l'enregistrement de cette formulation, soit une «bridging study» utilisant la densité minérale osseuse comme critère d'évaluation principal a, *sensu stricto*, démontré une non-infériorité

de la formulation IV par rapport à la formulation orale quotidienne. Une première évaluation peut donc être réalisée en prenant les chiffres de l'étude BONE (10) comme chiffres de réduction fracturaire obtenus avec la formulation IV à 3 mg, trimestriellement. Toutefois il existe, d'une part, un certain nombre de données suggérant une relation dose-efficacité de l'ibandronate, sur la réduction fracturaire et d'autre part, l'exposition cumulative annuelle observée suite à l'administration trimestrielle de 3 mg d'ibandronate par voie IV est proche du double de celle observée lors de l'administration orale quotidienne de 2,5 mg. Dès lors, les chiffres de réductions fracturaires non vertébrales des méta-analyses canadiennes (16) et américaines (17) peuvent être raisonnablement considérés comme le reflet de la réalité. Enfin, en cumulant les extrapolations à partir d'études pragmatiques, comparant une formulation orale mensuelle d'ibandronate aux bisphosphonates oraux hebdomadaires, un chiffre de réduction de fractures de hanche comparable à celui obtenu, suite à la prise hebdomadaire d'alendronate ou de risédronate, pourrait être considéré. En pratique, il semble donc qu'il n'y ait guère de différence entre la prise hebdomadaire d'alendronate ou de risédronate, par voie orale et la prise trimestrielle d'ibandronate, par voie intraveineuse, en termes de réduction de l'incidence des fractures vertébrales ou non vertébrales. A ce jour, toutefois, la démonstration d'une efficacité spécifique au niveau de la fracture de hanche, sous ibandronate intraveineux, n'est pas établie. Tout porte à croire, cependant, qu'elle devrait confirmer les résultats extrapolés à partir de l'analyse pragmatique réalisée chez des patients nord, américains.

COMMENTAIRE

Ce travail a été réalisé dans le cadre du mandat d'Elève-chercheur octroyé par la Faculté de Médecine à Mademoiselle A. Neuprez.

BIBLIOGRAPHIE

1. EMEA.— <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf> consultation du 28 août 2008.
2. Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A.— Adherence, patient preference and dosing frequency : understanding the relationship. *Bone*, 2006, **38**, S2-6.
3. Reginster JY.— Le Médicament du mois. L'ibandronate (Bonviva®), dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 793-786.
4. Reginster JY.— Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis : a comprehensive review. *Curr Pharm Des*, 2005, **11**, 3711-3728.
5. Thiebaud D, Bruckhardt P, Kriegbaum H, et al.— Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*, 1997, **103**, 298-307.
6. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH III, et al.— Insufficiently dosed i.v. ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 2004, **34**, 890-899.
7. Chesnut 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**, 1241-1249.
8. Elsmann JA, Civitelli R, Adami S, et al.— Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis : 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol*, 2008, **35**, 488-489.
9. Reginster JY, Neuprez A, Bruyere O.— Ibandronate in profile : drug characteristics and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, **4**, 941-951.
10. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al.— Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis : one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*, 2006, **55**, 1838-1846.
11. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd, et al.— Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 2004, **34**, 890-899.
12. Miller PD, Epstein S, Sedarati F, et al.— Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**, 207-213.
13. 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.
14. Cranney A, Wells G, Adachi J.— Non-vertebral fracture reduction with high- versus low-dose ibandronate: a meta-analysis of individual patient data. *Ann Rheum Dis*, 2007, **66**, 681.
15. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD.— Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis : results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**, 237-245.
16. Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al.— Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates : the eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone*, 2009, **44**, 758-765.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.Y. Reginster, Service de Santé publique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.