

Oyágüez Martín I¹, Gómez Alonso C², Marqués de Torres M³, García Coscolín T⁴, Betegón Nicolás L⁴, Casado Gómez MA¹

1 Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia - Madrid

2 Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral - HUCA - Oviedo

3 Farmacéutico de Atención Primaria - Area Sanitaria Este de Málaga-Axarquía

4 Departamento Economía de la Salud - Sanofi-Aventis - Madrid

Evaluación de la eficiencia de risedronato 75 mg frente a alendronato genérico 70 mg, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica y fractura vertebral previa en España

Correspondencia: Itziar Oyágüez - Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia - Segundo Mata, 1 - 28224 Pozuelo de Alarcón (Madrid)

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com

Fecha de recepción: 22/06/2010

Fecha de aceptación: 02/08/2010

Resumen

Introducción: Las fracturas de cadera en mujeres con osteoporosis tienen gran impacto clínico y económico. El objetivo es estimar la relación coste-utilidad incremental (RCUI) de risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes *vs.* alendronato genérico 70 mg semanal, durante un año en mujeres mayores de 75 años con osteoporosis postmenopáusica (OPM) y fractura vertebral previa (FVP).

Material y método: Se han evaluado las consecuencias clínicas (prevención de fracturas de cadera y años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) y económicas (€ 2010) con ambos medicamentos, durante 5 años, mediante una evaluación económica. Se ha considerado que los fármacos sólo tienen efecto durante el año de administración. La perspectiva del análisis es la del Sistema Nacional de Salud Español, incluyéndose costes de medicamentos y fracturas. Los datos epidemiológicos, de efectividad y costes, se han obtenido de la literatura y de bases de datos españolas.

Resultados: En una cohorte de 1.000 mujeres de 75 años con OPM y FVP, con risedronato 75 mg *vs.* alendronato se evitan 10 fracturas de cadera, con un coste por fractura de cadera evitada de 9.983€. Además con risedronato se obtienen 4 AVACs adicionales, con un coste incremental de 99,83€, lo que representa una RCUI de 24.957€ por cada AVAC ganado con risedronato 75 mg frente a alendronato.

Conclusiones: En mujeres con OPM y FVP, el tratamiento con risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes, en comparación con alendronato genérico 70 mg semanal, es una alternativa eficiente ya que se encuentra por debajo del umbral aceptado para los medicamentos eficientes en España.

Palabras clave: Osteoporosis, Risedronato, Alendronato, Costes.

Evaluation of the risedronate efficiency 75 mgs versus generic alendronate 70 mgs, in women with post-menopausal osteoporosis and previous vertebral fractures in Spain

Summary

Introduction: The objective is to assess the cost-effectiveness of risedronate 75 mg 2 consecutive days/month vs generic alendronate 70 mg weekly, during one year in 75 years old females with post-menopausal osteoporosis and previous vertebral fracture.

Methods: A cost-effectiveness analysis under Health National System perspective has been developed to assess clinical (hip fracture prevention and quality adjusted life years gained) and economic consequences (€ 2010) during 5 years following one year treatment with both alternatives. Drug effect has been considered during the one year of drug administration. Epidemiology data and unitary costs were derived from Spanish literature.

Results: In a cohort of 1.000 females, (75 years old) with post-menopausal osteoporosis and vertebral fractures, risedronate 75 mg vs alendronate avoid 10 hip fractures, with 9.983€/hip fracture avoided cost. Additional QALY gained are 4 with an incremental cost of 99,83€. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is 24.957€ per QALY gained with risedronate 75 mg vs generic alendronate 70 mg.

Conclusion: In the treatment of females with post-menopausal osteoporosis and previous vertebral fracture, risedronate 75 mg 2 consecutive days/month compared to generic alendronate 70 mg weekly is an efficient strategy in Spain.

Key words: *Osteoporosis, Risedronate, Alendronate, Costs.*

Introducción

La osteoporosis constituye un importante problema de salud pública, con un alto impacto clínico y económico¹. En España, el 25% de las mujeres de edad comprendida entre 60-69 años y el 40% de entre 70-79 años presenta osteoporosis².

En un estudio español realizado a nivel local, se ha encontrado que la prevalencia de la fractura vertebral en personas mayores de 50 años varía entre el 17,4 y el 24,6%, según el criterio radiológico empleado, incrementándose la prevalencia con la edad. De hecho, prácticamente se duplica el número de fracturados por cada 10 años de edad³.

Dentro de las fracturas osteoporóticas, las fracturas de cadera son las de mayor vinculación directa con la osteoporosis, debido a las graves consecuencias clínicas, los mayores requerimientos en días de rehabilitación y los costes de hospitalización^{4,5}. Se estima que se producen 1,6 millones de fracturas de cadera anuales en todo el mundo, que podrían alcanzar los 4,5 millones en el año 2050^{5,6}.

Los bifosfonatos son considerados los medicamentos de primera elección en el tratamiento y prevención de las fracturas osteoporóticas⁷, pero un porcentaje importante de mujeres con osteoporosis discontinúan el tratamiento o no son adherentes al mismo⁸ debido a la dosificación, frecuencia de administración y a la aparición de aconteci-

mientos adversos. La discontinuación y la falta de adherencia están asociadas con un incremento del riesgo de fracturas⁹⁻¹¹ y del gasto sanitario¹². La relación entre el coste de los tratamientos para la osteoporosis y los resultados en salud conseguidos con su utilización (número de fracturas evitadas y supervivencia ajustada por calidad de vida) es un factor relevante en la toma de decisiones en la práctica clínica¹³.

El objetivo de esta evaluación ha sido estimar, desde la perspectiva sanitaria, la relación RCUI entre dos bifosfonatos, risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes *vs.* alendronato genérico 70 mg semana, administrados durante un año en mujeres mayores de 75 años con OPM y FVP.

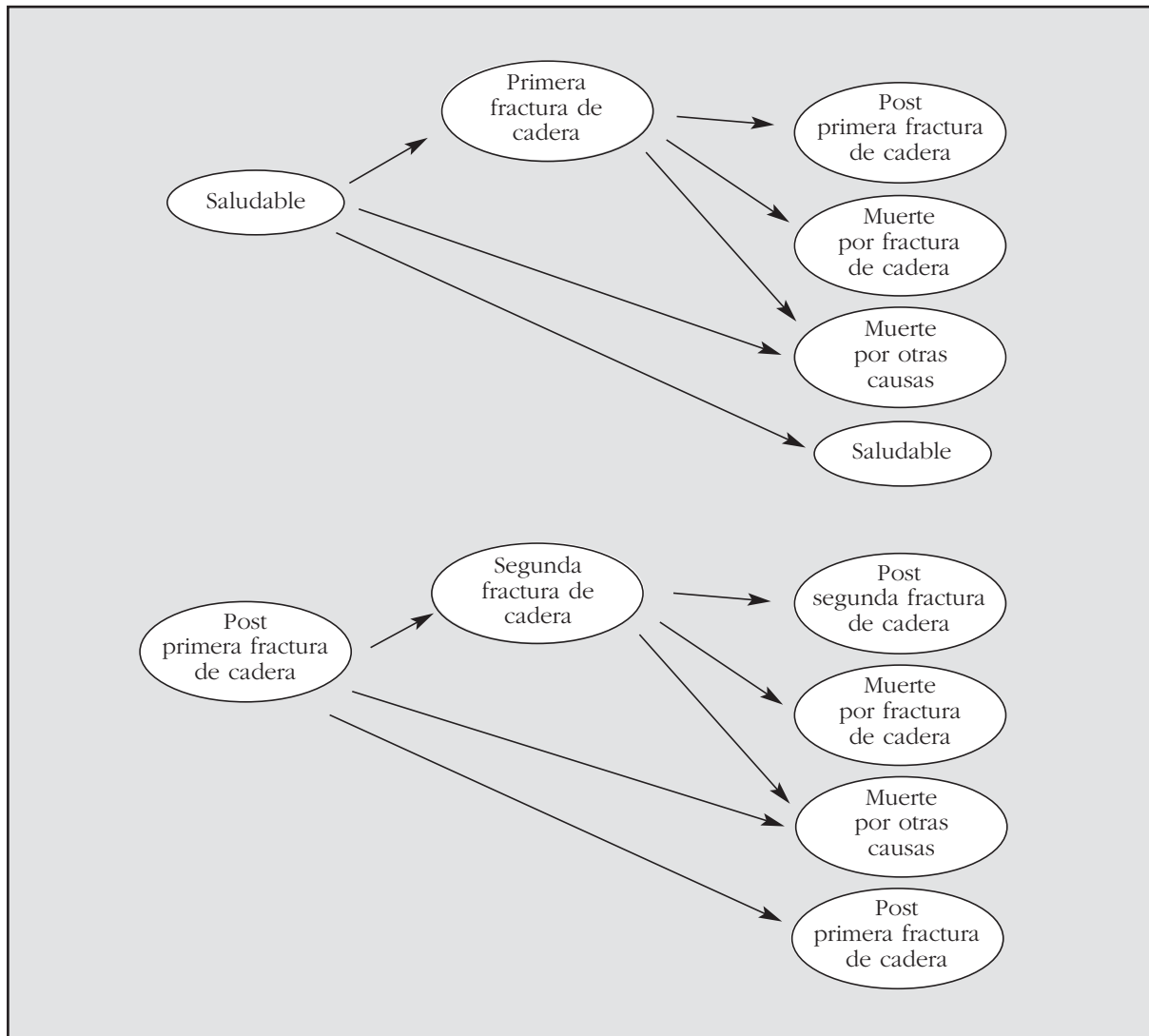
Métodos

Pacientes

El perfil de la población analizada en la presente evaluación económica es: mujeres de 75 años, con una densidad mineral ósea de $\leq -2,5$ DE (*T-score* $< -2,5$) y con FVP.

El caso base del análisis se centra en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, aunque también se realizó un análisis de sensibilidad donde se muestran los resultados aplicados a la población femenina española de 65 a 80¹⁴ sobre la que se ha aplicado la tasa de osteoporosis¹⁵ y ponderada sobre 8 estratos diferentes por la presencia o no de FVP¹⁶.

Figura 1. Descripción del modelo de Markov



Tratamientos comparados

Las alternativas terapéuticas comparadas han sido: risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes durante un año, frente a alendronato genérico 70 mg semanal durante un año.

Efectividad de los medicamentos

La evaluación de la eficiencia de los medicamentos necesita estimaciones de la efectividad de los mismos. En este caso, los datos de efectividad se obtuvieron a partir de un subanálisis del estudio REAL¹⁷ (*the RisedronatE and ALendronate study*). El estudio REAL¹⁸, es un estudio de cohortes observacional retrospectivo donde se comparaba la efectividad de administraciones semanales de alendronato frente a risedronato en la reducción de fracturas vertebrales y de cadera. La efectividad del alendronato genérico incluido en la evaluación económica se ha considerado equivalente al alendronato original que se administraba en el estudio REAL¹⁸.

Análisis económico

El cálculo de la eficiencia entre risedronato y alendronato se ha realizado mediante la relación RCUI¹⁹ entre las dos alternativas a partir de la siguiente fórmula:

$$RCUI = \frac{\text{COSTE RISEDRONATO} - \text{COSTE ALENDRONATO}}{\text{EFECTIVIDAD RISEDRONATO} - \text{EFECTIVIDAD ALENDRONATO}}$$

Los costes de cada una de las terapias incluyen costes totales de tratamientos y de fracturas.

Como medida de efectividad se ha utilizado el número de fracturas de cadera evitadas (a partir de la incidencia de fracturas según la edad y la eficacia de cada medicamento), y los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganados con cada alternativa.

Para determinar si la adopción de una alternativa tiene un coste incremental razonable para el incremento de efectividad ganado, en el análisis coste-uti-

lidad se ha definido un umbral de eficiencia o coste máximo que se está dispuesto a pagar por cada unidad de efectividad adicional lograda con una opción terapéutica frente a las otras. En el presente estudio se ha considerado un umbral de eficiencia de 38.000€ por año de vida ajustado por calidad. Este valor se ha obtenido actualizando al año 2010, utilizando el índice de precios al consumo general²⁰, el valor umbral normalmente aceptado en evaluación económica en España, (30.000€ por año de vida ganado en el año 2000)²¹, y que resulta concordante con las recomendaciones para España de otros autores que sitúan el umbral en un rango entre 30.000 a 45.000€ por cada año de vida ajustado por calidad ganado²². Además, recientemente se ha establecido un umbral en una serie de países, entre los que se encuentra España, para las intervenciones sanitarias con indicación en el tratamiento de la osteoporosis²³. Este valor umbral específico para la interpretación de resultados en osteoporosis en España se ha situado en 47.000 US\$, equivalentes a 34.768€, (considerando un cambio de 1 euro = 1,3518 US\$, 15 de mayo de 2009; ECB)²⁴.

Modelo

El análisis económico de risedronato frente a alendronato se ha realizado a través de un modelo de Markov que ha permitido estimar las consecuencias clínicas y económicas a largo plazo (5 años), de la administración de los dos tratamientos comparados en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes.

Los modelos de Markov se caracterizan por requerir la definición de diferentes estados de salud entre los que los pacientes pueden evolucionar. El modelo utilizado en este estudio incluye 4 estados de salud diferentes:

- Saludable (no haber sufrido ninguna fractura de cadera).
- Fractura de cadera (primera o segunda).
- Postfractura de cadera (primera o segunda).
- Muerte (bien debido a fractura de cadera, bien por otras razones).

En la Figura 1 se muestra una representación esquemática del modelo empleado.

Entre las premisas consideradas por el modelo hay que destacar que no se han tenido en cuenta discontinuaciones del tratamiento, por lo que el coste farmacológico de las terapias evaluadas se refiere al coste farmacológico de un año completo de tratamiento en cada paciente. Además, no se han considerado efectos residuales de los fármacos, sino que se ha asumido que los medicamentos sólo tienen efecto durante el año de administración.

Estimación de costes

Todos los costes incluidos en el análisis se refieren a euros (€, valor 2010). La evaluación se ha realizado con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España, por lo que únicamente se han considerado los costes directos sanitarios asociados a las terapias comparadas.

El coste farmacológico se ha calculado a partir del PVP-IVA de los medicamentos, considerando para alendronato genérico las consideraciones estipuladas

en el Real Decreto Ley 4/2010²⁵. El coste de las fracturas de cadera se ha obtenido de la literatura²⁶.

En la Tabla 1 se incluyen los valores de los parámetros relevantes y de los costes unitarios empleados en el análisis.

En concordancia con las recomendaciones actuales²⁷ se ha aplicado una tasa de descuento del 3% anual sobre costes y beneficios.

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad realizados para comprobar la estabilidad del modelo han sido:

-Obtención de resultados sobre población femenina española de 65-80 años (a partir de 8 estratos diferentes), con OPM ponderada con/sin FVP, y teniendo en cuenta la mortalidad por fractura de cadera²⁸.

-Consideración de eficacia residual durante 1 año posterior a la finalización del año de tratamiento.

Resultados

La administración de risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes durante un año en una cohorte de 1.000 mujeres de 75 años con OPM y FVP, evita 10 fracturas de cadera adicionales que la administración de alendronato genérico 70 mg semanales durante un año.

El coste por cada fractura de cadera adicional evitada con risedronato 75 mg *vs.* alendronato es de 9.983€.

Con risedronato 75 mg en la cohorte de 1.000 mujeres se consiguen 2.919 AVAC, frente a 2.915 con alendronato, lo que supone una ganancia adicional de 4 AVACs con la terapia con risedronato, con un coste incremental total de 99,83€. El coste por cada AVAC ganado con risedronato frente a alendronato es de 24.957,50€ (Tabla 2).

Los resultados sobre población femenina española de 65 a 80 años con OPM, agregada y ponderada en función de 8 estratos diferentes, con y sin FVP, muestran que el coste incremental por AVAC ganado con risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes es coste-efectivo en comparación con alendronato genérico 70 mg semanal, se sitúa en 32.827€ por AVAC.

El coste/AVAC adicional de risedronato frente a alendronato se sitúa en 13.374€/AVAC en la población con FVP, y en 41.481€/AVAC en la población sin FVP.

Cuando se considera eficacia residual de las terapias al finalizar el año de tratamiento, el coste por fractura de cadera evitada con risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes frente a alendronato genérico 70 mg semanal es de 3.226€, y el coste por AVAC ganado es de 8.065€/AVAC con risedronato *vs.* alendronato.

Los resultados sobre población española de 65-80 años ponderada en función de 8 estratos diferentes, con y sin FVP, al considerar existencia de eficacia residual estiman que el coste/fractura de cadera evitada adicional es 12.241€ y el coste/AVAC de 25.488€/AVAC adicional con risedronato 75 mg *vs.* alendronato genérico.

Tabla 1. Variables principales del caso base del modelo

Parámetro	Valor	Referencia
Datos epidemiológicos		
Tasa de osteoporosis en España		(2)
60-69 años	24,29%	
70-80 años	40,00%	
Incidencia de fracturas de cadera (expresado por 10.000 habitantes)		(15)
50-69 años	13,8	
70-74 años	30,5	
75-79 años	65,1	
80-84 años	124,4	
85-89 años	213,2	
90-94 años	302,2	
95-100 años	432,8	
Prevalencia de fractura vertebral		(16)
50-54 años	11,50%	
55-59 años	14,60%	
60-64 años	16,80%	
65-69 años	23,50%	
70-74 años	27,20%	
>75 años	34,80%	
Mortalidad en el año siguiente a una fractura de cadera	Riesgo relativo	(28)
50-54 años	8,26	
55-59 años	6,69	
60-64 años	5,44	
65-69 años	4,41	
70-74 años	3,58	
75-79 años	2,74	
80-84 años	2,09	
85-89 años	1,74	
>90 años	1,46	
Efectividad (reducción de fracturas de cadera)		
Risedronato	50%	(18)
Alendronato	10%	(18)
Datos de costes		
Fractura de cadera (primer año)	7.438€	(26)
Fractura de cadera (años sucesivos)	1.487,66€	(26)
Risedronato 75 mg-coste (PVP-IVA)/día	1,1553€	
Alendronato genérico 70 mg-coste (PVP-IVA)/día	0,5507€	(25)

Tabla 2. Resultados del análisis coste-utilidad en el caso base (mujeres mayores de 75 años con osteoporosis postmenopáusia y fractura vertebral previa)

	Risedronato	Alendronato	Risedronato <i>vs.</i> Alendronato
Fracturas de cadera (por 1.000 mujeres)	99	109	10
AVAC (por 1.000 mujeres)	2.919	2.915	4
Costes totales (€/1.000 mujeres)	1.354.200	1.254.370	99,83
Coste por fractura de cadera evitada (€)			9.983
Coste por AVAC ganado (€)			24.957,50

AVAC: años de vida ajustados por calidad

En la Tabla 3 se muestran los resultados detallados de todos los análisis de sensibilidad realizados.

Discusión

La osteoporosis en los últimos años se ha consolidado como uno de los mayores problemas socio-sanitarios en España, tanto por su alta prevalencia como por los costes económicos que genera.

Diversos estudios han evidenciado que la terapia con risedronato reduce el riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis²⁹⁻³², incluso en los primeros 6 meses de tratamiento suponiendo una ventaja añadida frente a otros bifosfonatos¹⁸.

En mujeres mayores de 75 años con OPM y FVP la terapia con risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes es más efectiva que la terapia con alendronato genérico 70 mg semanal, ya que evita más fracturas de cadera y aporta al paciente mayor número de años de vida ajustados por calidad.

La eficiencia de los tratamientos para la osteoporosis, es decir, la relación entre el coste de los mismos y los resultados en salud conseguidos con su utilización (reducción del riesgo y número de fracturas evitadas y supervivencia ajustada por calidad de vida), debe ser un factor clave en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

En comparación con alendronato genérico 70 mg semanal, risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes, es una terapia eficiente (alternativa coste-efectiva). El estudio se ha basado en un umbral de eficiencia de 38.000 euros por año de vida ganado ajustado por calidad, a partir de la actualización del umbral de Sacristán y cols. en valores del año 2009, 38.220 euros²¹, y del promedio del rango del umbral establecido por De Cock y cols., 37.500 euros²². Estos valores son cercanos al umbral determinado para España en el tratamiento de la osteoporosis, 34.768 euros²². Los autores de este estudio internacional recomiendan la utilización de este umbral en las guías farmacoterapéuticas, en combinación con algoritmos de predicción de riesgo de fracturas, para su uso en

la toma de decisiones con el objetivo de realizar una selección eficiente de los pacientes susceptibles de tratamiento. El umbral de eficiencia varía entre los diversos países en función de la disponibilidad a pagar por cada año de vida ajustado por calidad ganado, los costes asociados a las fracturas y los costes de las intervenciones sanitarias utilizadas para la reducción del riesgo de fractura²³.

Los resultados agregados y ponderados de 8 estratos representativos de mujeres de 65 a 80 años, según la tasa de osteoporosis y la tasa de incidencia de FVP en España, confirman la robustez y consistencia de los resultados.

Cuando se considera efecto residual de las terapias al finalizar el año de tratamiento el ratio coste-utilidad de risedronato 75 mg *vs.* alendronato es sólo de 8.065€/AVAC y continúa por debajo del umbral de eficiencia aceptado.

El presente análisis considera tratamientos de un año completo para cada una de las terapias. La adherencia, con sus dos facetas; el cumplimiento y la persistencia, es un factor clave para poder extrapolar que la eficacia de los bifosfonatos demostrada en los ensayos clínicos se mantiene en la práctica clínica^{33,34}, ya que la inadecuada adherencia al tratamiento se ha asociado con incrementos del 17% del riesgo de fractura¹⁰ e incluso del 37% del riesgo de hospitalización por cualquier causa³⁵.

Además de con deterioros del estado de salud, el escaso cumplimiento y la baja persistencia se asocian también con disminuciones de la eficiencia de las terapias³⁶. Un cumplimiento adecuado, con tasas a partir del 50% y principalmente del 75%³⁷ se relaciona directamente con cambios en la densidad mineral ósea de las pacientes, que como importante marcador de recambio óseo se considera un buen predictor de la reducción del riesgo de fracturas. La adherencia es por tanto un reto para los clínicos involucrados en el tratamiento de la osteoporosis³². Los medicamentos con regímenes posológicos más simples y más espaciados en el tiempo son mejor aceptados por los pacientes, asegurando un mayor cumplimiento de las terapias^{38,39}.

Tabla 3. Resultados de los análisis de sensibilidad realizados

Sin eficacia residual		Coste/AVAC
Población española (a) (b)		
Resultados (población con FVP) (c)		
	Coste/fractura de cadera evitada (con FVP)	6.322€
	Coste/AVAC (con FVP)	13.374€
Resultados (población sin FVP)		
	Coste/fractura de cadera evitada (sin FVP)	29.997€
	Coste/AVAC (sin FVP)	41.481€
Resultados ponderados con/sin FVP		
	Coste/fractura de cadera evitada	22.707€
	Coste/AVAC	32.827€
Con eficacia residual		
Cohorte hipotética (1.000 mujeres >75 años con FVP)		
	Coste/fractura de cadera evitada	3.226€
	Coste/AVAC	8.065€
Población española (a) (b)		
Resultados (población con FVP) (c)		
	Coste/fractura de cadera evitada (con FVP)	3.089€
	Coste/AVAC (con FVP)	6.503€
Resultados (población sin FVP)		
	Coste/fractura de cadera evitada (sin FVP)	16.313€
	Coste/AVAC (sin FVP)	33.935€
Resultados ponderados con/sin FVP		
	Coste/fractura de cadera evitada	12.241€
	Coste/AVAC	25.488€

(a): población femenina 2009¹⁴

(b): tasa de osteoporosis²

(c): tasa de incidencia de fractura vertebral previa en mujeres¹⁶

AVAC: años de vida ajustados por calidad

FVP: fractura vertebral previa

La premisa de total adherencia al tratamiento adoptada en el presente análisis supone una asunción conservadora para risedronato, ya que la administración mensual de risedronato ha demostrado mejoras significativas respecto a la administración de alendronato semanal en la adherencia al tratamiento con bifosfonatos de las mujeres con

OPM, con cumplimientos del 74% con terapia de risedronato mensual frente al 66% con terapias de alendronato semanal⁴⁰.

La consideración de una mayor adherencia a la terapia con risedronato, no hubiera permitido extrapolar los datos de efectividad del estudio REAL¹⁸, que censuraron una proporción equivalen-

te (41%) de pacientes en ambas ramas de tratamiento por no cumplir con el periodo mínimo de adherencia establecido en el protocolo del ensayo (3 meses).

La eficiencia de risedronato 35 mg frente a alendronato genérico 70 mg ambos en administraciones semanales ha sido previamente establecida para el entorno español⁴¹. Las posibles diferencias metodológicas, así como los años de referencia de los costes y las diferencias en la práctica médica suponen una barrera para comparaciones directas con estimadores de eficiencia obtenidos en otros países. Aún así, a modo ilustrativo, se ha constatado que la terapia con risedronato mensual ha sido considerada como coste-efectiva en su comparación frente a alendronato semanal por otros autores, con estimadores de 9.476\$/AVAC (EEUU)⁴².

El modelo utilizado en el presente trabajo, fundamentado en el estudio REAL, ha sido empleado en evaluaciones económicas de risedronato vs. alendronato en otros entornos en mujeres de más de 65 años, arrojando similares conclusiones en cuanto a la eficiencia que las obtenidas en nuestro análisis, con valores de 3.877\$/AVAC adicional obtenido con risedronato comparado con alendronato en Canadá (valores del año 2006)⁴³ y resultando dominante en estudios realizado en Italia (valores del año 2006)⁴⁴, y Alemania (valores del año 2008)⁴⁵.

Como limitaciones y posibles sesgos de la presente evaluación económica, cabría comentar el carácter teórico inherente a cualquier modelización que en ocasiones no logran resultar un reflejo de la práctica clínica.

La validez de los modelos económicos está condicionada por la calidad de los datos en los que se basa. En nuestro caso la fuente principal de información fue el estudio REAL, un estudio observacional retrospectivo con un nivel de evidencia menor que el de un ensayo clínico debido a la posible existencia de diferencias en las características de las cohortes que se comparan. Sin embargo, la utilización de datos procedentes de ensayos clínicos, randomizados y aleatorizados también es discutible, debido a que la rigidez de los criterios de inclusión no les hace representativos de la práctica clínica habitual, principalmente cuando se emplean datos de estudios multinacionales, en evaluaciones económicas a nivel local⁴⁶.

En conclusión, nuestros resultados demuestran la eficiencia de la terapia con risedronato 75 mg, 2 días consecutivos/mes frente a alendronato genérico 70 mg semanal, en el tratamiento de mujeres mayores de 75 años con OPM en España.

Bibliografía

- Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465-75.
- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
- Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radiológicos. *Med Clin (Barc)* 2000;115:326-31.
- Sculpher M, Torgerson D, Goeree R, O'Brien B. A critical structured review of economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis. University of York: Centre for Health Economics; 1999. Discussion Paper No. 169. Disponible en: <http://www.york.ac.uk/inst/che/pdf/DP169.pdf>.
- International Osteoporosis Foundation (IOF). Key Statistics for Europe. Disponible en: <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>.
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13.
- (SEIOMM) Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica. Disponible en: http://www.seiommm.org/documentos/osteoporosis_es_en.pdf.
- Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1493-501.
- Claus V, Steinle T, Kostev K, Intorcchia M. GRAND: The German retrospective cohort analysis on non-adherence and associated risk of fractures in osteoporosis patients treated with oral bisphosphonates. 12th Annual European Congress International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR). Paris, France. 24-27 October 2009.
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. Published online: 05 December 2009.
- Steinle T, Dieudonné G. Adherence in patients with postmenopausal osteoporosis (PMO) treated with oral bisphosphonates in Germany: a systematic review. 12th Annual European Congress International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR). Paris, France. 24-27 October 2009.
- Mickaël H, Véronique R, Olivier B, Jean-Yves R. The clinical and economic burden of non-adherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients. 12th Annual European Congress International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR). Paris, France. 24-27 October 2009.
- Boonen S. Impact of treatment efficacy and dosing frequency on cost-effectiveness of bisphosphonate treatment for osteoporosis: a perspective. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2335-41.
- INE. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y población. Cifras de población y censos demográficos 2009. Disponible en: www.ine.es.
- Serra JA, Garrido G, Vidan M, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna (Madrid)* 2002;19:389-95.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
- Delmas PD, Silverman SL, Watts NB, Lange JL, Lindsay R. Bisphosphonate therapy and hip fractures within the risedronate and alendronate (REAL) cohort study: a comparison to patients with minimal bisphosphonate exposure. [Abstract]. *J Bone Miner Res*. 2007; Abs. T384. 29th Annual Meeting American Society Bone Mineral Research (ASBMR). 2007 Sep; Honolulu. Disponible en: <http://www.asbmr.org/meeting/abstracts.cfm>.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the rise-

- dronate and alendronate (REAL) cohorte study. *Osteoporos Int* 2007;18:25-34.
19. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994;103:143-9.
 20. INE. Instituto Nacional de Estadística. Sociedad. Nivel, calidad y condiciones de vida. Índice de Precios de Consumo. Disponible en: www.ine.es.
 21. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?. *Gac Sanit* 2002;16:334-43.
 22. De Cock E, Miratvilles M, González-Juanatey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Sp Res Art* 2007;4:97-107.
 23. Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Jönsson B, Rehnberg C. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1459-71.
 24. European Central Bank. Disponible en: <http://www.ecb.int/stats/exchange/eurofxref/html/eurofxref-graph-usd.en.html>.
 25. Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. *BOE nº 75*, 27 marzo 2010.
 26. Dilla T, Sacristán JA, Rentero ML. Evaluación económica de teriparatida (Forsteo) en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. *Rev Esp Econ Salud* 2007;6:57-64.
 27. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit* 2010;24:154-70.
 28. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73.
 29. Masud T, McClung M, Geusens P. Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2009;4:445-9.
 30. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001;344:333-40.
 31. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999;282:1344-52.
 32. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, 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.
 33. Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:965-8.
 34. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009;122(Suppl.2):3-13.
 35. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922-8.
 36. Hilgsmann M, Rabenda V, Gathon HJ, Ethgen O, Reginster JY. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcif Tissue Int* 2010;86:202-10.
 37. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013-22.
 38. Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006;119(4Suppl.1):18-24.
 39. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453-60.
 40. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21:145-55.
 41. Betegon L, Gómez C, Marqués de Torres M. Análisis farmacoeconómico de risedronato semanal frente a alendronato semanal en España. *Rev Esp Enf Metab* 2009;18:9-14.
 42. Earnshaw SR, Graham CN, Ettinger B, Amonkar MM, Lynch NO, Middelhoven H. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2517-29.
 43. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int* 2008;19:687-97.
 44. Berto P, Maggi S, Noale M, Lopatriello S. Risedronate versus alendronate in older patients with osteoporosis at high risk of fracture: an Italian cost-effectiveness analysis. *Aging Clin Exp Res* 2010;22:179-88.
 45. Thompson M, Pasquale M, Grima D, Moehrke W, Kruse HP. The Impact of Fewer Hip Fractures with Risedronate Versus Alendronate in the First Year of Treatment: Modeled German Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* 2010;13:46-54.
 46. Willke RJ, Glick HA, Polsky D, Schulman K. Estimating country-specific cost-effectiveness from multinational clinical trials. *Health Econ* 1998;7:481-93.