

17. BISFOSFONATI E FARMACO-ECONOMIA *Up-to-date 2007*

Davide Gatti, Ombretta Viapiana, Luca Idolazzi
Centro Ospedaliero Clinicizzato, Università di Verona
Valeggio sul Mincio (VR)

Introduzione

Le fratture osteoporotiche rappresentano un grave problema di salute pubblica, in quanto potenzialmente responsabili sia di grave disabilità funzionale sia di aumento della mortalità [1,2].

Nei Paesi occidentali la mortalità annua da frattura del femore supera quella da tumore gastrico e pancreatico e il rischio di andare incontro a questo tipo di frattura è superiore, per la donna, a quello complessivo di sviluppare un tumore mammario, endometriale o ovarico e, per l'uomo, a quello di sviluppare un tumore della prostata.

Dal punto di vista economico l'impatto appare altrettanto pesante. La durata media dei ricoveri ospedalieri per frattura di femore di natura osteoporotica è la più lunga tra le patologie acute. Il costo legato alle fratture è estremamente elevato: in Europa si stima arrivi a superare i 10 miliardi di euro all'anno, di cui un terzo per le sole fratture di femore. In Italia, nel 2002, si sono verificati più di 85.000 ricoveri per fratture femorali, con un aumento del 10% rispetto al 1999. Nella stragrande maggioranza dei casi (80%) i pazienti erano donne di età superiore a 75 anni, in genere con osteoporosi [3]. Il costo delle fratture osteoporotiche copre circa il 2% delle spese sanitarie generali e, se consideriamo anche le spese indirette legate alla perdita della produttività lavorativa, il carico può raggiungere addirittura il 10% [2].

In questi anni il problema osteoporosi è divenuto oggetto di analisi di politica sanitaria e sociale a causa dell'ingravescente aumento delle fratture osteoporotiche, causato dal progressivo invecchiamento della popolazione. L'avanzare dell'età rappresenta infatti una delle principali cause della perdita di massa ossea in entrambi i sessi e il nostro Paese, in particolare, ha una percentuale di ultrasessantacinquenni che sfiora il 20%, percentuale destinata ad aumentare ulteriormente nei prossimi decenni.

Lo studio ESOPPO [4] ha dimostrato che la prevalenza dell'osteoporosi in Italia è preoccupante, coinvolgendo circa 1 donna ultraquarantenne su 4 e 1 uomo ultrasessantenne su 7.

Tutti questi dati sottolineano l'importanza di identificare strategie in grado di limitare i danni sociali ed economici prodotti dalla malattia osteoporotica. Le tera-

pie sviluppate in questi anni, e che riconoscono come prima scelta l'uso di bisfosfonati, si sono dimostrate in grado di dimezzare il rischio di frattura. La diffusione di questi trattamenti, che necessariamente devono essere di lunga durata, ha portato i bisfosfonati a essere una voce importante della spesa sanitaria nazionale, aprendo il dibattito sugli aspetti farmaco-economici.

Number Needed to Treat (NNT)

Nel trattamento di una patologia acuta l'efficacia e il bilancio farmaco-economico sono aspetti facilmente quantificabili avendo a disposizione il costo della patologia, il costo del trattamento e l'evidenza del successo (guarigione) o meno. Nella medicina preventiva queste stime sono molto più complesse: l'unico dato sicuramente quantificabile è il costo della terapia, mentre la stima dell'efficacia non è mai quantificabile nel singolo paziente. Questo è il tipico caso dell'osteoporosi: infatti, in un paziente trattato, la mancata comparsa di una frattura può rappresentare il felice risultato del nostro intervento, ma potrebbe anche essere la semplice conseguenza del fatto che quel soggetto non era destinato a fratturarsi. Nello stesso modo, in un paziente osteoporotico che va incontro a una nuova frattura malgrado il trattamento, non è possibile sapere se ciò è espressione di un fallimento terapeutico o addirittura di un successo (il paziente, senza terapia, si sarebbe fratturato più volte).

Per cercare di soddisfare la necessità di disporre comunque di un indice utile dal punto di vista farmaco-economico, sono stati creati alcuni parametri, tra i quali il più noto è certamente il NNT (*Number Needed to Treat*, ossia numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire un evento). Per la sua stima si debbono utilizzare i risultati di studi clinici controllati, e in particolare la differenza tra la percentuale di eventi registrati nel placebo e quella emersa nel gruppo trattato (Tabella 1).

Il NNT esprime in termini assoluti il possibile impatto del nostro trattamento in una popolazione ben definita: quella inclusa nello specifico studio clinico. È quindi ingiustificato e scorretto utilizzare il NNT per fare una stima di efficacia di un trattamento o per confrontare l'efficacia di trattamenti diversi. Questo errore può essere chiaramente esemplificato dal calcolo del NNT (Tabella 2) in due studi famosi, FIT 1 [5] e FIT 2 [6].

Tabella 1. Esempio pratico di calcolo del NNT (*Number Needed to Treat*)

Pazienti con nuove fratture nel gruppo placebo	15%
Pazienti con nuove fratture nel gruppo trattato	10%

La differenza tra i due gruppi è $15 - 10 = 5$

Ciò significa che, se tratterò 100 pazienti, sarò teoricamente in grado di evitare 5 eventi; quindi dovrò trattare 20 pazienti ($100/5$) per prevenire 1 singolo evento.

Tabella 2. Differente effetto della stessa terapia con alendronato in due studi diversi: FIT 1 (prevenzione secondaria, popolazione ad alto rischio) e FIT 2 (prevenzione primaria, popolazione a basso rischio)

	FIT 1 [5]	FIT 2 [6]
Pazienti con nuove fratture nel gruppo placebo	15%	6%
Pazienti con nuove fratture nel gruppo trattato	8%	3%
NNT	14	33

L'esempio evidenzia come la stessa terapia in popolazioni differenti può avere NNT diversi, anche se il trattamento in entrambi gli studi ha ottenuto una sovrapponibile riduzione del 50% (*Relative Risk Reduction* o RRR) degli eventi rispetto al placebo.

In realtà il solo parametro di efficacia di un farmaco è rappresentato dal RRR, con variazioni spesso minime in relazione alla severità della patologia trattata. Al contrario, il NNT esprime solo parzialmente l'efficacia del trattamento e dipende in larga misura dal differente rischio di base della popolazione trattata. Stando sempre all'esempio della Tabella 2, nel FIT 1 il 15% dei soggetti non trattati (placebo) si è fratturato, mentre nel FIT 2 il rischio era circa 1/3 (solo il 6% dei non trattati si è fratturato).

Il NNT esprime quindi quanto possa essere farmaco-economicamente conveniente trattare una popolazione rispetto a un'altra. Questa convenienza è ovviamente assai superiore in una popolazione di pazienti come quella inclusa nel FIT 1 (pazienti con pregressa frattura vertebrale, prevenzione secondaria) rispetto al FIT 2 (pazienti senza pregressa frattura vertebrale, prevenzione primaria): un NNT di 14 contro uno di 33 significa spendere meno della metà per evitare una frattura.

La chiave per avere un buon profilo farmaco-economico anche nel campo dei bisfosfonati per la terapia dell'osteoporosi non può ridursi solo alla ricerca della molecola meno costosa. Gli sforzi dovranno essere soprattutto orientati all'identificazione dei soggetti a più alto rischio, quelli in cui la terapia, a parità di carico economico, è in grado di produrre effetti clinici più evidenti.

Per meglio comprendere il rapporto tra efficacia e rischio di frattura possiamo fare due esempi estremi. Se fossimo in grado di identificare con certezza i soggetti destinati a fratturarsi, l'uso di farmaci in grado di ridurre del 50% il numero di fratture si assocerebbe a un NNT di 2 (due pazienti trattati per prevenire un evento); al contrario, un farmaco in grado di azzerare il rischio di frattura, se utilizzato in una popolazione che non sarà mai destinata a fratturarsi si assocerà a un NNT infinito, ovvero risulterà del tutto privo di benefici clinici.

Gli sforzi delle principali società scientifiche internazionali e nazionali per identificare una "carta del rischio di frattura" vanno in questa direzione e rappresentano l'unica scelta possibile perché il denaro investito nel campo dell'osteoporosi sia davvero speso bene.

Rassegna bibliografica

■ **Rapporto costi-benefici del trattamento e prevenzione dell'osteoporosi; review della letteratura e proposta di un modello di riferimento**

L'obiettivo di questo lavoro [7] è quello di presentare un aggiornamento dei più recenti sviluppi relativi alla valutazione economica e farmaco-economica dell'osteoporosi, ma soprattutto quello di proporre un modello di riferimento per la stima del rapporto costi-benefici della terapia e della prevenzione di questa patologia.

Gli Autori avevano già in passato eseguito una *review* simile relativa ai lavori pubblicati su questo argomento (studi di valutazione economica) dal 1980 al 2001 [8]. Il presente articolo si focalizza invece sui lavori pubblicati nel periodo 2002-2005. Gli Autori hanno utilizzato gli stessi criteri nelle due pubblicazioni, selezionando solo gli studi che presentavano come valutazione di efficacia anche il QALY (*Quality-Adjusted Life Years*).

Quest'ultimo aspetto è molto importante. Va infatti ricordato che l'effetto del trattamento per l'osteoporosi si esprime su differenti tipi di fratture, per cui considerare solo la percentuale degli eventi fratturativi evitati appare molto riduttivo e non può rappresentare un misuratore assoluto di efficacia. Il trattamento antifratturativo può svolgere, e spesso svolge, un ruolo importante anche in termini di quantità e qualità di vita e l'uso del QALY permette di quantificare entrambi questi aspetti. Con questo parametro possiamo quindi confrontare in termini di efficacia l'effetto di strategie terapeutiche diverse nello stesso gruppo di pazienti o quello della stessa terapia in gruppi di pazienti differenti [9].

Sono stati selezionati 22 studi in totale, di cui 19 relativi al trattamento farmacologico e 3 sull'uso dei protettori d'anca. Tra i farmaci i bisfosfonati sono quelli più considerati (anche perché sono quelli di maggiore impiego): 12 studi su 19. In genere vengono prese in considerazione le donne di età compresa tra 50 e 85 anni; solo 4 studi hanno analizzato anche il sesso maschile. Tutti i modelli proposti da questi lavori ponderavano la presenza o meno di frattura di femore, e spesso anche di quella vertebrale o di polso; l'effetto della terapia veniva stimato sulla base degli studi clinici e nella maggior parte dei lavori era prevista solo una stima dei costi diretti (spesa farmaceutica, ricovero ospedaliero, intervento chirurgico).

Dopo la parte relativa alla revisione della letteratura, gli Autori hanno proposto un modello di riferimento sulla base della loro esperienza di oltre 15 anni in questo campo. Il modello (consultabile in Internet nei seguenti siti: <http://www.healthconomics.se> e <http://www.osteofund.org>) valuta il rapporto costi-benefici degli interventi terapeutici e preventivi nel campo dell'osteoporosi in termini di corone svedesi (considerate nel 2004: 1 euro=9,1 corone svedesi) spese per QALY con un *range* di età di 50 anni, suddiviso per cicli di 1 singolo anno.

I dati relativi ai costi e all'impatto dei vari eventi sulla qualità di vita sono in gran parte basati su studi empirici [10-13], mentre l'incidenza di morbilità e mortalità è stata estrapolata da registri nazionali ed epidemiologici [1,2,14-21]. Sulla base dei risultati degli studi clinici [22] la terapia (in genere con bisfosfonati) è

Tabella 3. Rapporto costi-benefici per guadagnare 1 QALY sulla base di diverse variabili, in corone svedesi (SEK) ed euro (€). Confronto rispetto a nessun trattamento

Caso base	spesa prevista = 260.000 SEK (circa 28.570 €)
Inizio terapia 65 anni	spesa prevista = 430.000 SEK (circa 47.300 €)
Inizio terapia 75 anni	l'intervento domina il non intervento
RR di frattura = 1	spesa prevista = 540.000 SEK (circa 59.400 €)
RR di frattura = 2	spesa prevista = 150.000 SEK (circa 16.500 €)
RR di frattura = 3	spesa prevista = 20.000 SEK (circa 2200 €)
RR di frattura = 4	l'intervento domina il non intervento
Costo terapia = circa 300 €/anno	spesa prevista = 80.000 SEK (circa 8800 €)
Costo terapia = circa 900 €/anno	spesa prevista = 430.000 SEK (circa 47.000 €)
La terapia riduce l'RR del 50%	spesa prevista = 150.000 SEK (circa 16.500 €)

stata considerata in grado di ridurre il rischio di frattura del 35%, con un effetto coda alla sospensione che si mantiene per 5 anni, seppur riducendosi progressivamente in maniera lineare.

Il modello appare molto flessibile e permette di valutare come il rapporto costi-benefici vari sulla base di diverse variabili predeterminate (età, rischio prevalente, costo dell'intervento ecc.). Come si può vedere nell'esempio della Tabella 3 (e più completamente nel lavoro), nessuno degli scenari proposti supera 600.000 corone svedesi (circa 66.000 euro), soglia che rappresenta il limite perché un intervento possa essere considerato accettabile dal punto di vista economico. D'altra parte, in alcuni casi l'intervento risulta tanto *cost-effective* da "dominare" il non intervento.

Commento

Il lavoro qui descritto fornisce vari spunti interessanti. In particolare va sottolineato come, nel campo dell'osteoporosi, per poter produrre interventi interessanti anche dal punto di vista economico sia fondamentale, oltre a utilizzare farmaci efficaci, operare un'adeguata selezione dei soggetti che devono essere trattati.

■ **Rischio di frattura individuale e rapporto costi-benefici del trattamento con bisfosfonati di pazienti in terapia corticosteroidica orale**

Van Staa, il primo Autore di questo lavoro [23], è un famoso farmaco-epidemiologo che da anni si interessa dei pazienti in terapia steroidea cronica. Lo studio trova giustificazione dal fatto che poche sono le informazioni disponibili riguardo il rapporto costi-benefici della terapia con bisfosfonati in questo specifico gruppo di pazienti.

La popolazione analizzata ha incluso tutti i soggetti ultraquarantenni registrati nello UK General Practice Research Database (GPRD) a cui è stata prescritta una terapia con steroidi orali (circa 190.000 pazienti). Lo studio propone un'analisi farmaco-economica nei pazienti in terapia cortisonica che prevede una stima sia della morbilità (frattura femorale, vertebrale sintomatica, vertebrale non sintomatica ecc.) sia della mortalità in maniera specifica per vari *item*: età, sesso, dose quotidiana e cumulativa di steroidi, indicazione agli steroidi e presenza di fattori di rischio clinici. È stato inoltre eseguito un confronto dei costi e dei vantaggi della presenza o meno di un trattamento con bisfosfonati.

Non sono disponibili dati affidabili sulla qualità di vita di questo tipo di pazienti. In particolare non vi sono dati che confrontano il possibile effetto positivo legato all'uso degli steroidi con quello negativo legato alle fratture. Pertanto questo tipo di informazioni è stato estrapolato da uno studio sulla popolazione generale basato sull'uso del questionario EuroQol (EQ-5D) [12]. Successivamente è stato calcolato l'impatto, sia sull'aspettativa di vita sia sulla qualità della vita stessa (espressa in QALY), della presenza o meno di una frattura osteoporotica (di femore, vertebrale clinica o meno, di polso o di omero). Infine sono stati confrontati i QALY guadagnati a seconda che fosse instaurato o meno un trattamento con bisfosfonati.

Per quanto riguarda invece l'analisi dei costi, sono state considerate varie voci di spesa: il costo annuale della terapia con bisfosfonati (284 sterline, sulla base della media dei 3 bisfosfonati disponibili nel Regno Unito: alendronato, etidronato e risedronato), il costo della visita dal medico generico (18 sterline per i soggetti con meno di 75 anni), il costo della densitometria (34 sterline per i soggetti con meno di 65 anni) e i costi diretti legati alle diverse fratture, distinti anche in base all'età del paziente.

Dei 191.752 pazienti considerati, 2481 avevano una storia di frattura di femore, anca o bacino, 1269 avevano una frattura vertebrale clinica, 3419 una frattura di radio, ulna, clavicola, costa o sterno e 2090 una frattura di omero, tibia o fibula.

La mortalità totale, risultata elevata nei pazienti in corso di trattamento cortisonico, era fortemente correlata con la dose quotidiana di steroidi (rispetto ai progressi utilizzatori, il RR nei pazienti che assumevano una dose inferiore a 10 mg era pari a 2,67, mentre nei pazienti con una dose quotidiana compresa tra 10 e 20 mg il RR arrivava a 10,16), e ciò ovviamente esprime la severità dello stato clinico sottostante che richiede l'uso della terapia steroidea.

Come atteso, il costo per prevenire una frattura con l'uso dei bisfosfonati era strettamente correlato con la dose quotidiana di cortisonici, l'età e il sesso dei pazienti e il rischio di frattura (nella Tabella 4 sono riportati i dati relativi al sesso femminile). Molto più complessa l'interpretazione del dato relativo all'impatto che questa terapia ha sulla qualità di vita (spesa necessaria a far guadagnare un QALY) (Tabella 4). In questo caso l'attesa di vita e il rischio di frattura tendono ad avere effetti opposti con l'avanzare dell'età, al punto da rendere, talora, il dato finale apparentemente contraddittorio: per esempio, nei pazienti più anziani la terapia con bisfosfonati può apparire non *cost-effective* in termini di QALY, ma esserlo fortemente sulla base del costo per frattura prevenuta. Va sottolineato come il NNT risulti essere in relazione diretta con il costo per frattura prevenuta: più basso è il costo per frattura e più basso sarà il NNT.

Tabella 4. Stima del costo (in sterline) necessario per guadagnare 1 QALY o per prevenire una frattura sulla base di diversi fattori nel sesso femminile

Dose di steroidi		per QALY guadagnato		per frattura prevenuta	
		5 mg	15 mg	5 mg	15 mg
Attesa di vita	alta	15.000	10.000	18.000	10.000
	media	15.000	15.000	14.000	9000
	bassa	24.000	40.000	16.000	10.000
Rischio di frattura	molto basso	22.000	16.000	21.000	12.000
	basso	21.000	15.000	17.000	10.000
	medio	14.000	13.000	13.000	8000
	alto	10.000	6000	7000	4000

In conclusione, il trattamento con bisfosfonati nei pazienti in terapia steroidea risulta essere particolarmente interessante dal punto di vista farmaco-economico quando viene riservato ai pazienti con più alto rischio di frattura: i soggetti più anziani (a patto che abbiano una attesa di vita superiore a 5 anni) oppure quelli più giovani che però abbiano una storia di pregressa frattura, un basso BMI, siano affetti da artrite reumatoide o utilizzino elevati dosaggi di glucocorticoidi.

Commento

Anche in questo lavoro l'impatto economico della terapia con bisfosfonati varia sensibilmente a seconda della presenza di un rischio di frattura più o meno elevato. Proprio la ricerca dei fattori clinici che condizionano il rischio deve quindi essere la via per selezionare i pazienti da trattare. L'introduzione anche della valutazione dell'attesa di vita, pur rappresentando in alcuni casi una complicazione del modello proposto, appare fondamentale per evitare di avviare trattamenti potenzialmente vantaggiosi, ma che "non hanno il tempo" di realizzare i benefici promessi. Questo significa anche evitare di procrastinare troppo a lungo una terapia potenzialmente utile e *cost-effective*.

■ Rapporto costi-benefici del trattamento con teriparatide e alendronato in donne con osteoporosi severa

L'obiettivo di questo studio [24] è stato quello di confrontare alendronato e teriparatide in termini di rapporto costi-benefici nel trattamento di soggetti a elevato rischio di frattura.

La motivazione è nata dal fatto che per teriparatide (a differenza delle diverse terapie con bisfosfonati) non era ancora disponibile negli Stati Uniti una valutazione di tipo farmaco-economico. In realtà esiste uno studio svedese [25] che evidenzia come teriparatide possa essere *cost-effective* rispetto all'assenza di terapia, ma mancano dati di confronto con altri agenti terapeutici, e in particolare con alendro-

nato, *leader* del mercato dei farmaci per l'osteoporosi non solo negli Stati Uniti. A questo scopo è stato costruito un modello che ha preso in considerazione le fratture vertebrali (sia morfometriche sia cliniche), le fratture femorali e quelle radiali. Sono stati identificati 3 scenari terapeutici differenti: l'uso di alendronato per 5 anni, l'uso di teriparatide per 2 anni e il trattamento sequenziale (2 anni di teriparatide seguiti da 5 anni di alendronato). Come termine di paragone è stata scelta la terapia convenzionale a base di calcio e vitamina D. Il principale parametro utilizzato nella valutazione farmaco-economica è stato il costo necessario a "guadagnare" un QALY.

Nel modello sono state inserite informazioni relative alla scelta terapeutica, allo stato fratturativo e alla sopravvivenza dei pazienti trattati, all'eventuale ricovero in casa di riposo, al verificarsi di nuovi eventi fratturativi e di eventi avversi legati al farmaco utilizzato. La popolazione dello studio era composta da donne bianche in menopausa affette da severa osteoporosi, e cioè con bassa massa ossea (*T-score* inferiore a -2,5 a livello del collo femorale) e con una preesistente frattura vertebrale. La scelta di questo tipo di popolazione è giustificata dal fatto che la FDA (ma anche autorità sanitarie di molti altri Paesi) hanno riservato l'uso di teriparatide solo ai soggetti ad alto rischio.

L'effetto antifratturativo è stato stimato sulla base dei risultati degli studi disponibili [26-33], nei quali i due farmaci sono stati utilizzati in prevenzione secondaria (donne in menopausa con pregressa frattura vertebrale).

Dall'analisi dei risultati emergono alcune interessanti considerazioni:

- rispetto alla terapia con calcio e vitamina D il costo di alendronato è pari a 11.600 dollari per QALY
- rispetto alla terapia con alendronato il costo della terapia sequenziale (teriparatide/alendronato) è pari a 156.000 dollari per QALY
- la sola terapia con teriparatide non appare una scelta razionale, in quanto risulta molto più costosa (172.300 dollari per QALY) senza produrre vantaggi, in termini di QALY, rispetto al solo alendronato
- la terapia sequenziale (teriparatide/alendronato) risulterebbe essere meno *cost-effective* rispetto al solo alendronato (+ 91.400 dollari per QALY) anche nel caso questa strategia terapeutica permettesse di azzerare il rischio di nuove fratture nel periodo in alendronato.

Gli Autori a questo punto hanno proposto situazioni particolari nelle quali la terapia sequenziale (che è quella che comunque assicura i maggiori miglioramenti clinici) potrebbe risultare interessante anche dal punto di vista farmaco-economico. A questo scopo hanno evidenziato due campi di intervento: la riduzione del prezzo di teriparatide e la selezione dei soggetti più a rischio.

Da questo tipo di analisi emergono altre importanti informazioni:

- a fronte di una riduzione del costo di teriparatide del 60% (da 6720 dollari/anno a 2688 dollari/anno), la differenza di spesa tra la terapia sequenziale (teriparatide/alendronato) e quella con solo alendronato scenderebbe a 40.200 dollari per QALY; se il costo di teriparatide fosse ridotto del 75% (da 6720 dollari/anno a 1680 dollari/anno) la terapia sequenziale risulterebbe addirittura vantaggiosa rispetto ad alendronato da solo

- se si dimostrasse che l'effetto protettivo di teriparatide è massimale già dopo 6 mesi (e quindi confrontabile con quello documentato dopo 2 anni di terapia) e la terapia sequenziale potesse quindi prevedere solo 6 mesi di teriparatide (anziché 2 anni) la differenza nei confronti del trattamento con solo alendronato sarebbe ancora contenuta a 41.600 dollari
- la terapia sequenziale risulta interessante (differenza di costo con alendronato da solo inferiore a 50.000 dollari per QALY) anche nel caso venga instaurata in soggetti anziani con valori di BMD molto ridotti (*T-score* inferiore o uguale a -4).

Commento

Questo lavoro fornisce un utile confronto farmaco-economico tra teriparatide e alendronato. L'uso di teriparatide appare razionale solo se viene prevista una fase successiva di trattamento antiassorbitivo. In termini economici l'uso della terapia sequenziale appare interessante solo se viene riservato ai soggetti anziani con valori di massa ossea particolarmente ridotti. Questo tipo di selezione identifica i soggetti più a rischio e giustifica le scelte in questa direzione fatte da molte autorità sanitarie nazionali. L'impatto economico del trattamento può ovviamente essere modificato anche intervenendo sul costo della terapia stessa. Ciò emerge anche da questo lavoro, che evidenzia come una eventuale riduzione del costo di teriparatide potrebbe aprire scenari differenti. Secondo l'analisi eseguita, la terapia sequenziale (teriparatide/alendronato) risulterebbe farmaco-economicamente accettabile rispetto ad alendronato da solo a fronte di una riduzione del 60% del costo di teriparatide e diverrebbe addirittura vantaggiosa se il costo fosse ridotto del 75%.

Bibliografia

1. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC et al (2000) Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 11:556-561
2. Johnell O, Kanis JA, Oden A et al (2004) Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15:38-42
3. Rossini M, Piscitelli P, Fitto F et al (2005) Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. *Reumatismo* 57:97-102
4. Adami S, Giannini S, Giorgino R et al (2003) The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOP study. *Osteoporos Int* 14:198-207
5. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al; FIT Research Group (2000) Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4118-4124
6. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-2082
7. Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O et al (2007) Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis – a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int* 18:9-23
8. Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F et al (2002) Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int* 13:841-857
9. Gold M, Siegel J, Russell L (1996) *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press, New York
10. Zethraeus N, Borgström F, Johnell O et al (2002) Costs and quality of life associated with osteoporosis related fractures – results from a Swedish survey. Working Paper Series in Economics and Finance, 512
11. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F (2001) Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 10:621-635
12. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A (1998) Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 316:736-741
13. Jonsson B, Christiansen C, Johnell O et al (1996) Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Scand J Rheumatol Suppl* 103:30-38

14. Kanis JA, Johnell O, Oden A (2000) Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 11:669-674
15. Center JR, Nguyen TV, Schneider D et al (1999) Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353:878-882
16. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ et al (1993) Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 137:1001-1005
17. Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L et al (2003) Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 18:1254-1260
18. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al (2004) Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 15:108-112
19. Parker MJ, Anand JK (1991) What is the true mortality of hip fractures? *Public Health* 105:443-446
20. Oden A, Dawson A, Dere W et al (1998) Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 8:599-603
21. Statistics Sweden. Sweden's Statistical Databases. In: <http://www.scb.se/eng/databaser/ssdas>
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al (2005) Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int* 16:6-14
23. van Staa TP, Geusens P, Zhang B et al (2007) Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford)* 46:460-466
24. Liu H, Michaud K, Nayak S et al (2006) The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 166:1209-1217
25. Lundkvist J, Johnell O, Cooper C, Sykes D (2006) Economic evaluation of parathyroid hormone (PTH) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 17:201-211
26. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348:1535-1541
27. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al (1999) Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 9:461-468
28. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441
29. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M et al (2002) Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 6:1-146
30. Schneider PF, Fischer M, Allolio B et al (1999) Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 14:1387-1393
31. Black DM, Thompson DE (1999) The effect of alendronate therapy on osteoporotic fracture in the vertebral fracture arm of the Fracture Intervention Trial. *Int J Clin Pract Suppl* 101:46-50
32. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al (2000) Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3109-3115
33. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al (2004) Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:1189-1199