

COST-EFFECTIVENESS OF OSTEOPOROSIS TREATMENT – BOLOGNA, 14-15 MARZO 2011

EFFICACIA E PROFILO DI SICUREZZA COMPARATIVA DEI SINGOLI FARMACI

Una corretta valutazione comparativa di efficacia tra diversi farmaci può risultare solo da *trial* comparativi. Per l'osteoporosi post-menopausale simili studi sono stati condotti confrontando solo le variazioni densitometriche o le variazioni dei *marker* di *turnover* osseo. Questi studi di confronto hanno riguardato alendronato vs risedronato o ibandronato. In entrambi i casi alendronato ha determinato variazioni densitometriche superiori agli altri due bisfosfonati [1,2]. L'unico studio comparativo che includeva l'incidenza di fratture come "*safety endpoint*" ha riguardato alendronato vs teriparatide nell'osteoporosi cortisonica [3].

La mancanza di studi comparativi aventi come *endpoint* la diversa incidenza di fratture impone il meno accurato confronto tra i risultati ottenuti in separati *trial* vs placebo. Per questo tipo di analisi la selezione dei *trial* è stata spesso arbitraria e ispirata anche dall'interesse degli sponsor di queste analisi. Dalla discussione emersa dal *workshop* GIBIS, si conviene che i *trial* di riferimento debbono essere quelli registrativi [4-9] e, laddove possibile, metanalisi in cui siano inseriti tutti gli studi inclusi nel registro dei *trial* NIH o EMA. L'unico modo scientificamente corretto per confrontare l'efficacia anti-fratturativa è rappresentato dalla percentuale di riduzione del rischio relativo (RRR%). I risultati degli studi registrativi sono riportati nella Figura 1.

Negli ultimi anni sono state riportate numerose metanalisi degli studi randomizzati e controllati. La prima di sicuro spessore fu quella pubblicata dal gruppo di Cranney nel 2002 [10] che attribuiva una RRR del 48%, 36% e 40% per le fratture vertebrali per alendronato, risedronato e raloxifene, rispettivamente. La RRR% per le fratture non vertebrali era del 49%, 27% e 9% per alendronato, risedronato e raloxifene, rispettivamente.

Secondo questo gruppo di lavoro, particolare rilievo hanno le metanalisi condotte più recentemente da due istituzioni di prestigio come la Cochrane Collaboration [11-14] e il British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [15]. I risultati riportati nella Figura 2 esprimono il valore intermedio tra le due istituzioni e riguardano solo alendronato e risedronato, per i quali è disponibile un numero di studi sufficiente per consentire una vera metanalisi con test di sensibilità.

La RRR% è stata rilevata da *trial* caratterizzati da una consistente variabilità della popolazione inclusa. Per ragioni etiche legate alla difficoltà di mantenere in pla-

FIGURA 1. RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO (RRR%) DI FRATTURA NEGLI STUDI REGISTRATIVI "PIVOTAL" PER ALENDRONATO (ALN NELLO STUDIO FIT1), RISEDRONATO (RIS NELLO STUDIO VERT NA), RALOXIFENE (RAL NELLO STUDIO MORE), IBANDRONATO (IBA NELLO STUDIO BONE), STRONZIO RANELATO (STRAN NELLO STUDIO TROPOS; I DATI SULLE FRATTURE DI FEMORE SONO IL RISULTATO DI UNA ANALISI POST-HOC IN UN SOTTOGRUPPO DI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO) E ZOLEDRONATO (ZOL NELLO STUDIO HORIZON)

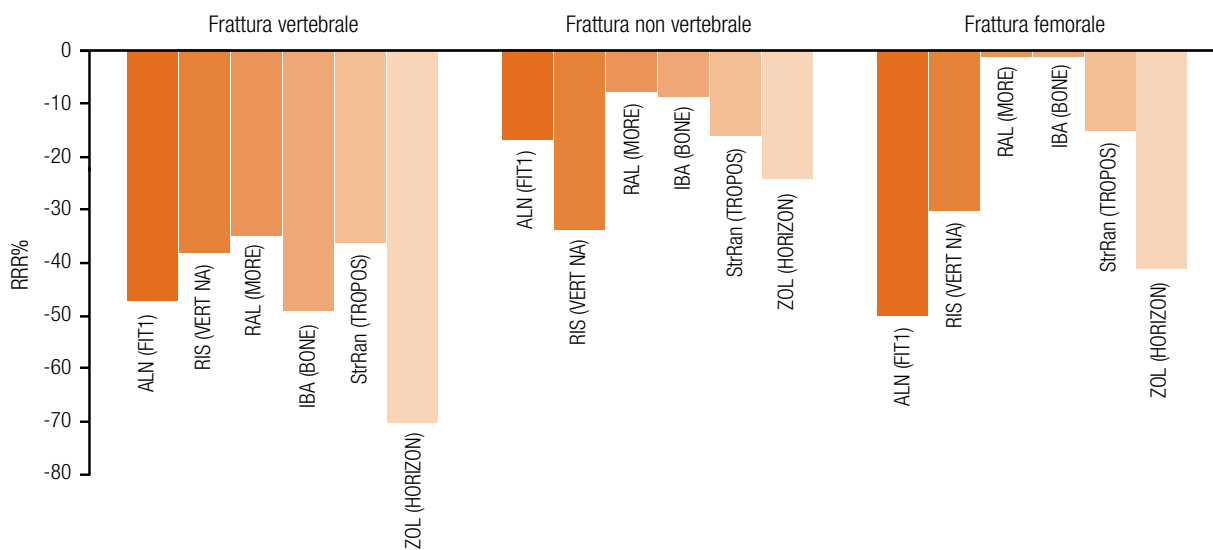
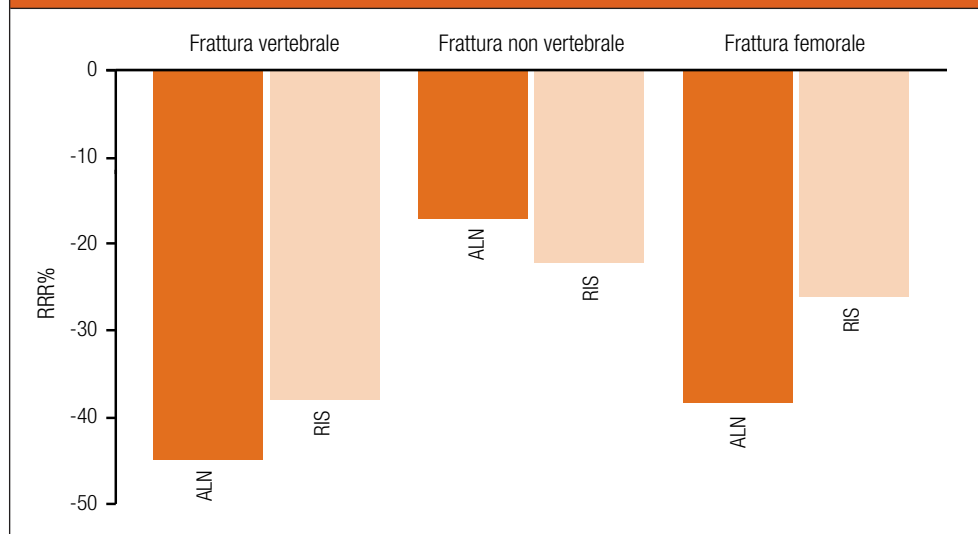
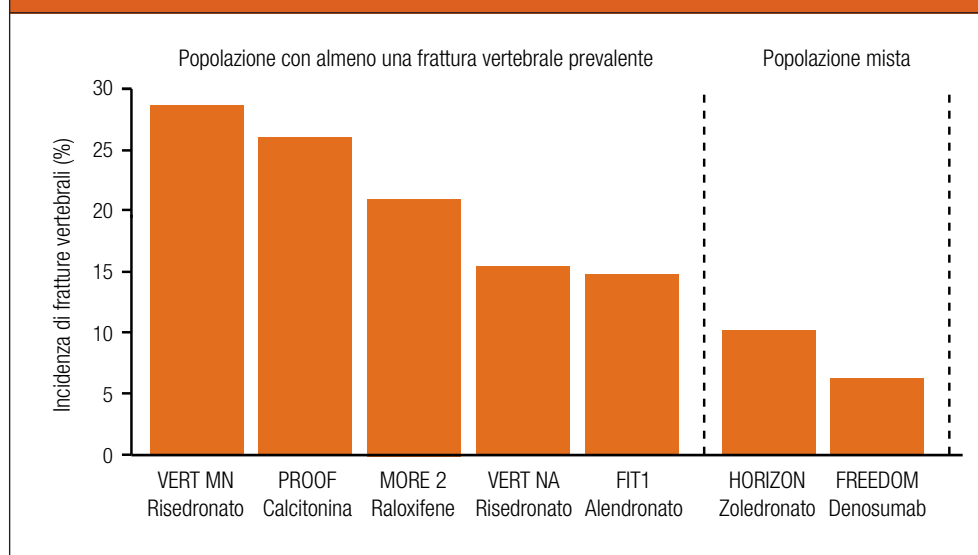


FIGURA 2. RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO NELLE METANALISI DEGLI STUDI CONDOTTI CON ALENDRONATO (ALN) O RISEDRONATO (RIS). I RISULTATI SONO INTERMEDII TRA QUELLI RIPORTATI DAL NICE E DALLA COCHRANE COLLABORATION [11-15]



cebo pazienti ad alto rischio quando sono disponibili farmaci efficaci, i trial più recenti hanno arruolato popolazioni a minor rischio di frattura; questo è stato compensato dall'incremento del numero di pazienti reclutati. Ciò appare molto evidente quando si osservano gli eventi fratturativi conteggiati nel braccio placebo dei diversi trial (Fig. 3).

FIGURA 3. INCIDENZA DI FRATTURE VERTEBRALI NEL GRUPPO PLACEBO DEI DIVERSI STUDI REGISTRATIVI

Ciò solleva il problema della trasferibilità dei risultati osservati nella popolazione che ha partecipato al *trial* a quella trattata nella routine clinica. Questo gruppo di lavoro ritiene comunque ragionevole estendere la RRR% osservata in una determinata popolazione al più vasto *range* del possibile impiego clinico. Un ragionamento analogo riguarda l'incidenza di effetti collaterali, per la quale, tuttavia, le conclusioni appaiono più incerte. Infatti, mentre per alcuni effetti collaterali è ragionevole ipotizzare un'incidenza di avversi indipendenti dalla popolazione studiata (per esempio, manifestazioni allergiche), per altri è assai probabile che il rischio vari considerevolmente in funzione di fattori quali età o malattie associate (per esempio, intolleranza gastro-duodenale, tromboembolismo venoso ecc.). Per tale ragione questo gruppo di lavoro ritiene di utilizzare *score* arbitrari che si basano sui vari lavori di farmaco-vigilanza, ma soprattutto sul proprio giudizio clinico. I risultati di questa analisi sono riassunti nella Tabella 1.

TABELLA 1. ELENCO DEGLI EFFETTI COLLATERALI PIÙ RILEVANTI OSSERVATI NELLE TERAPIE PER L'OSTEOPOROSI. L'INCIDENZA È RICAVATA CON UN PROCESSO PONDERATO DAGLI STUDI CLINICI RANDOMIZZATI, MA ANCHE DA STUDI OSSERVAZIONALI. LA STIMA DELLA RILEVANZA CLINICA E DELLE CONSEGUENZE A LUNGO TERMINE È ARBITRARIA

Effetto collaterale	Farmaco	Incidenza per 100 paziente/anni	Rilevanza clinica	Conseguenze a lungo termine	Probabilità di ricorrenza
Disturbi GI	N-BP orali	10	++	+	++
Reazione di fase acuta	N-BP e.v.	20	+++	-	+
Dolori muscolari	BP	0,4	+	-	+
Diarrea	SR	20	++	-	+++
Insufficienza renale	BP e.v.	0,5	+++	+++	-
Osteonecrosi mandibolare	BP	0,2	+++	++	-
Fratture atipiche	BP	0,1	+++	++	-
Tromboembolismo venoso	SR	0,4	+++	+	+
DRESS	SR	0,04	+++	++	-

BP, bisfosfonati; DRESS, rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici; GI, gastro-intestinale; N-BP, aminobisfosfonati; SR, stronzio ranelato

Bibliografia

1. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP et al (2006) Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2631-2637
2. Emkey R, Delmas PD, Bolognese M et al (2009) Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): additional results from the Monthly Oral Therapy with Ibandronate for Osteoporosis Intervention (MOTION) study. *Clin Ther* 31:751-761
3. Saag KG, Shane E, Boonen S et al (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 357:2028-2039
4. 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
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (1999) 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* 282:1344-1352
6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282:637-645
7. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C et al (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249
8. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al (2005) Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2816-2822
9. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822
10. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L et al (2002) Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:659-679
11. Albergaria BH, Gomes SB, Atallah AN, Fernandes MT (2010) Intravenous zoledronate for postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD008332
12. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA et al (2006) Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD005326
13. Wells G, Cranney A, Peterson J et al (2008) Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004523
14. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al (2008) Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001155
15. NICE technology appraisal guidance 160. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. www.nice.org.uk/TA160.

COST-EFFECTIVENESS OF OSTEOPOROSIS TREATMENT – BOLOGNA, 14-15 MARZO 2011

COST-EFFECTIVENESS DELLA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI

La *cost-effectiveness* per ogni intervento terapeutico, specie se volto a prevenire un determinato evento, rappresenta sempre il rapporto tra benefici (prevenzione dell'evento) e svantaggi (eventi avversi in trattamento e costo della terapia).

Uno dei parametri fondamentali per una prima valutazione di farmaco-economia (e di *cost-effectiveness*) è rappresentato dal *number-needed-to-treat* (NNT). Quando si inizia una terapia tesa a prevenire un determinato evento, come una frattura osteoporotica, un numero consistente dei pazienti che trattiamo (per esempio con un bisfosfonato) non andrà comunque mai incontro a quell'evento. Il NNT per la prevenzione delle fratture da fragilità definisce il numero di pazienti che devono essere trattati per prevenire una o più fratture in un paziente. La modalità di calcolo del NNT applicata ad alcuni *trial* clinici è descritta nell'Appendice. Dagli esempi riportati appare evidente che non è possibile attribuire un NNT a un farmaco, bensì solo a uno specifico *trial* clinico per quel farmaco!

In termini di *cost-effectiveness* è quindi utile calcolare il NNT per ogni tipo di popolazione trattata con un determinato farmaco. Ciò consente un più affidabile raffronto tra diversi farmaci. Per prima cosa è necessario ipotizzare degli scenari.

Gli strumenti che possono essere utilizzati per stimare il rischio fratturativo sono l'algoritmo FRAX [1] e la sua versione italiana, DeFRA [2]. Entrambi questi algoritmi forniscono una stima del rischio di frattura a 10 anni, per cui anche il calcolo del NNT dovrà essere effettuato a 10 anni: ovvero, quanti pazienti dobbiamo trattare per 10 anni per prevenire un evento fratturativo.

Il NNT verrà calcolato applicando al rischio a 10 anni la riduzione del rischio relativo (RRR%) attribuita al farmaco che si intende valutare. I valori di RRR% sono più approfonditamente descritti e discussi nel *workshop Efficacia e profilo di sicurezza comparativa dei singoli farmaci* (a pag. 7), e sono riassunti qui nella Tabella 1 per alcuni farmaci comunemente usati nella terapia dell'osteoporosi.

Applicando questi RRR% si può calcolare il NNT per ciascun farmaco per 3 livelli di rischio per fratture "multiple", come definite da FRAX. I risultati di questa analisi sono riportati nella Figura 1.

Per l'analisi di *cost-effectiveness* è rilevante stimare il NNT nella popolazione italiana che riceve il trattamento per l'osteoporosi secondo quanto previsto dalla Nota 79 AIFA. Si tratta di una popolazione ben caratterizzata da due studi osservazionali [3-5] che consideravano tutti i fattori di rischio inclusi nell'algo-

TABELLA 1. EFFICACIA IN TERMINI DI RRR (RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO) PER FRATTURE VERTEBRALI, NON VERTEBRALI, DI FEMORE E PER TUTTE LE FRATTURE CLINICHE (NON SONO INCLUSE LE FRATTURE VERTEBRALI ASINTOMATICHE). LE PERCENTUALI RIPORTATE SONO RICAVATE DALLA METANALISI E TECHNICAL ASSESSMENT DEL NICE DEL REGNO UNITO

Farmaco	Fratture vertebrali (RRR)	Fratture non vertebrali (RRR)	Fratture femorali (RRR)	Tutte le fratture cliniche (RRR)
Alendronato	47%	19%	39%	21,4%
Risedronato	36%	24%	26%	16,5%
Ibandronato	49%	-	-	15,3%
Zoledronato	70%	24%	41%	27,8%
Stronzio ranelato	36%	16%	-	13,5%

FIGURA 1. NNT DI DIVERSI FARMACI IN FUNZIONE DEL LIVELLO BASALE DI RISCHIO DI FRATTURE CLINICHE A 10 ANNI. PER PREVENIRE UNO DI QUESTI EVENTI BISOGNA TRATTARE DA 5 A 17 PAZIENTI CON ZOLEDRONATO E DA 12 A 37 PAZIENTI CON STRONZIO RANELATO

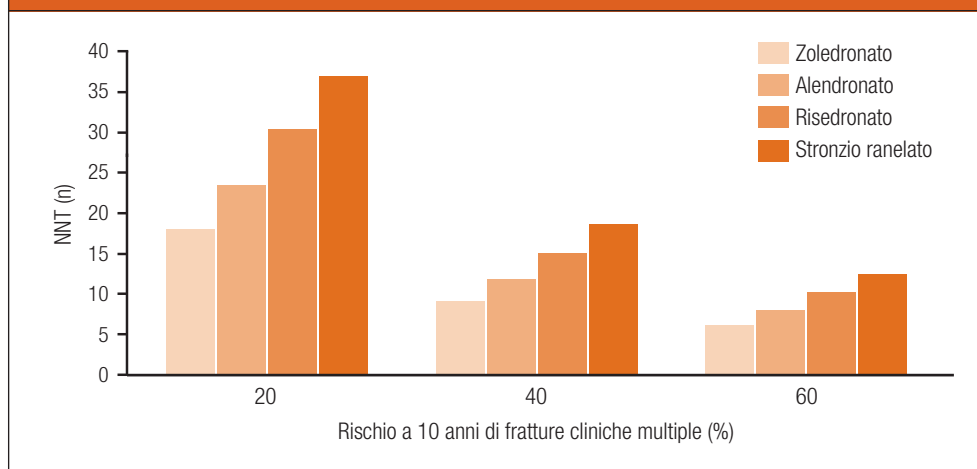
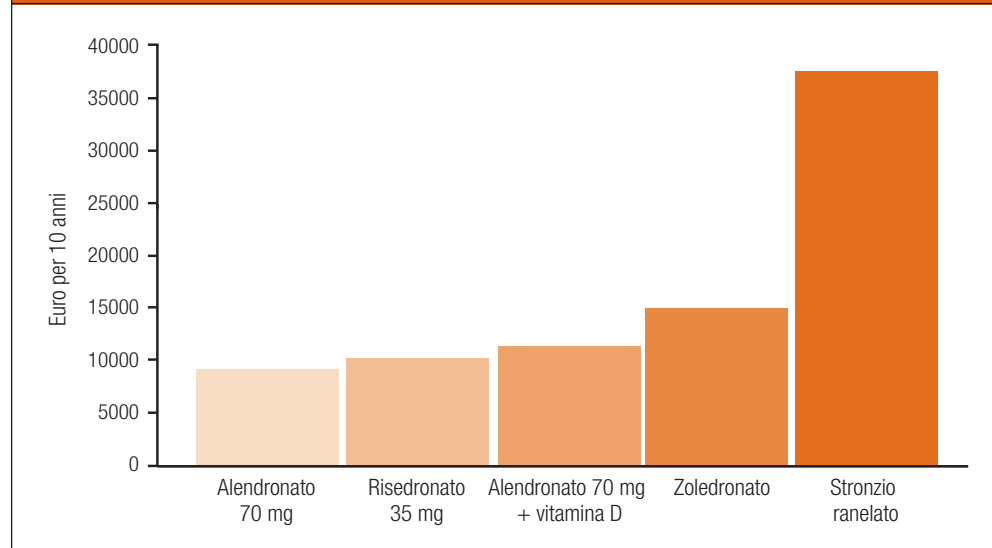


TABELLA 2. INCIDENZA DI VARI EVENTI FRATTURATIVI A 10 ANNI IN UNA TIPICA POPOLAZIONE DELLA NOTA 79 NON TRATTATA O TRATTATA CON ALCUNI FARMACI. PER CIASCUN FARMACO L'ATTESO NUMERO DI FRATTURE È STATO DIMINUITO PER IL RRR% RIPORTATO NELLA TABELLA 1. CIASCUN "FRACTURE SCORE" CORRISPONDE A 3,3 FRATTURE NON VERTEBRALI, A 1 FRATTURA VERTEBRALE E A 0,5 FRATTURE DI FEMORE (PER ESEMPIO, UNA FRATTURA FEMORALE CORRISPONDE A 2 FRATTURE VERTEBRALI E A 6,6 FRATTURE NON VERTEBRALI)

Farmaco	Fratture vertebrali morfometriche	Fratture non vertebrali, non femorali	Fratture femorali	Fracture score	ARR nel fracture score	NNT per prevenire 1 fracture score
Nessuno	26%	24%	9,2%	52,4%	-	-
Alendronato	14,3%	20,2%	5,5%	31,0%	21,4%	4,67
Risedronato	15,9%	19,2%	6,8%	35,9%	16,5%	6,06
Ibandronato	11,7%	20,6%	9,2%	36,3%	15,3%	6,48
Zoledronato	7,8%	18,0%	5,4%	24,6%	27,8%	3,59
Stronzio ranelato	16,4%	20,6%	7,8%	38,9%	13,5%	7,39

ARR: riduzione del rischio assoluto

FIGURA 2. COSTO PER FRATTURA (FRACTURE SCORE) PREVENUTA. IL COSTO DEL FARMACO È QUELLO DEL MARZO 2011 (FORMULAZIONI GENERICHE PER ALENDRONATO E RISEDRONATO) ASSUMENDO UNA ADERENZA ALLA TERAPIA DEL 75%



ritmo FRAX per il calcolo del rischio di frattura a 10 anni.

Dai suddetti studi osservazionali emerge che la tipica popolazione della Nota 79 è gravata da un rischio di fratture particolarmente severo. I risultati di questa analisi (Adami S et al, in preparazione) sono riportati nella Tabella 2.

L'impatto clinico ed economico di una frattura varia in funzione della sua sede. Le fratture non vertebrali, non femorali non sono gravate da costi e disabilità importanti. Le fratture vertebrali sono associate a una riduzione sia della qualità sia dell'aspettativa di vita, mentre una frattura femorale è potenzialmente invalidante e aumenta in maniera sostanziale anche la mortalità. Il "fracture score" è stato ideato per attribuire un peso specifico a ogni frattura [6].

Conoscendo il NNT per ciascun farmaco è ora possibile calcolare il costo (costo della terapia per 10 anni secondo i prezzi a marzo 2011) per prevenire un "fracture score". I risultati di questa valutazione sono riportati nella Figura 2.

Bibliografia

1. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK (2008) FRAX® WHO fracture risk assessment tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
2. Adami S, Bianchi G, Brandi ML et al (2010) Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. *Clin Exp Rheumatol* 28:561-570
3. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al (2006) Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 21:1565-1570
4. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al (2008) Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int* 19:1219-1223
5. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O et al (2006) Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int* 17:914-921
6. Adami S, Di Munno O, Minisola S et al (2011) Comparative cost-effectiveness of osteoporosis treatments. Evaluation in the Italian setting. *Submitted for publication*
7. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822
8. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350:459-468

APPENDICE: DEFINIZIONI

1. **Eventi:** gli eventi indice corrispondono a fratture vertebrali morfometriche
2. **Gruppo attivo:** pazienti che ricevono il farmaco in corso di studio combinato con supplementi di calcio e vitamina D
3. **Gruppo placebo:** pazienti che ricevono placebo combinato con supplementi di calcio e vitamina D
4. **Riduzione del rischio relativo % (RRR%):** si calcola nel modo seguente:

$$[\% \text{ eventi nel gruppo placebo} - \% \text{ eventi nel gruppo attivo}] / \% \text{ eventi nel gruppo placebo} \times 100$$

Esempio 1: studio Horizon con zoledronato [7]

% eventi nel gruppo placebo = 10,9; % eventi nel gruppo attivo = 3,3;
quindi

$$[10,9 - 3,3] / 10,9 = 70\% \text{ RRR}$$

Esempio 2: studio SOTI con stronzio ranelato [8]

% eventi nel gruppo placebo = 32,8; % eventi nel gruppo attivo = 20,9;
quindi

$$[32,8 - 20,9] / 32,8 = 36\% \text{ RRR}$$

5. **Riduzione del rischio assoluto (ARR):** è tempo-dipendente e si calcola nel modo seguente:

$$\% \text{ eventi nel gruppo attivo} - \% \text{ eventi nel gruppo placebo} = \text{ARR}$$

Esempio 1: studio Horizon con zoledronato

% eventi nel gruppo placebo = 10,9; % eventi nel gruppo attivo = 3,3;
quindi

$$[10,9 - 3,3] = 7,6\% \text{ ARR}$$

Esempio 2: studio SOTI con stronzio ranelato

% eventi nel gruppo placebo = 32,8; % eventi nel gruppo attivo = 20,9;
quindi

$$[32,8 - 20,9] = 11,9\% \text{ ARR}$$

6. **Number needed to treat (NNT):** è il numero di pazienti che devono essere trattati in una data popolazione (per esempio, la popolazione di un *trial pivotal*) per prevenire un evento. Deve essere specificato l'arco temporale a cui si riferisce il calcolo: negli esempi è pari a 3 anni. L'NNT è tempo-dipendente e si calcola nel modo seguente:

$$100 / \text{ARR} = \text{NNT}$$

Esempio 1: studio Horizon con zoledronato

ARR = 7,6%

NNT = $100 / 7,6 = 13,1$ **Esempio 2: studio SOTI con stronzio ranelato**

ARR = 11,9%

NNT = $100 / 11,9 = 8,4$

7. **Number needed to treat** estrapolato dai risultati dei *trial* clinici *pivotal* a una data popolazione dopo 10 anni di trattamento (per esempio, pazienti trattati in Italia in conformità con la Nota 79 AIFA) (NNT10a-Nota 79); si calcola nel modo seguente:

$$\% \text{ eventi stimata } 10a - [\% \text{ eventi stimata } 10a \times RRR] = \text{ARR } 10a$$

$$100 / \text{ARR } 10a = \text{NNT10a-Nota } 79$$
Esempio 1: studio Horizon con zoledronato

RRR = 70%

Eventi 10a-Nota 79 = 50,2%

ARR 10a = $50,2 - [50,2 \times 0,70] = 15,1$ NNTR = $100 / 15,1 = 6,7$ **Esempio 2: studio SOTI con stronzio ranelato**

ARR = 11,9

NNTR = $100 / 11,9 = 8,4$