

ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA CON RISEDRONATO O ALENDRONATO

W.M. HART*, C. RUBIO-TERRÉS**, A. BURRELL***, I. ARÍSTEGUI** Y F. ESCOBAR-JIMÉNEZ****

*ECOSTAT CONSULTING GROUP. SAN SEBASTIÁN. **DEPARTAMENTO CIENTÍFICO. AVENTIS PHARMA S.A. MADRID. ***HEALTH ECONOMICS & RESEARCH OF OUTCOMES. AVENTIS PHARMA. BRIDGEWATER. USA. ****SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL SAN CECILIO. GRANADA.

Se realizó un análisis coste-efectividad del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con risedronato o alendronato semanal, utilizándose un modelo de Markov y costes españoles. La reducción del riesgo de sufrir fractura de cadera fue, en pacientes con o sin fractura vertebral previa, del 60% y 40% con risedronato y del 51% y 21% con alendronato. La reducción del riesgo de fractura vertebral fue, en pacientes con fractura vertebral previa del 45% y del 55% con risedronato y alendronato respectivamente. El coste por fractura de cadera evitada (en mujeres tratadas a partir de los 70 años, con o sin fractura vertebral previa, y después de 10 años de tratamiento) osciló con risedronato entre 54.134 y 84.287 euros; con alendronato los costes fueron mayores: 67.853 y 173.748 euros. El coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) fue, así mismo, menor con risedronato (43.601-61.064 euros) que con alendronato (49.483-88.634) en pacientes con o sin fractura vertebral previa. Risedronato es más coste-efectivo que alendronato de administración semanal.

A cost-effectiveness analysis of the treatment of post-menopausal osteoporosis with risedronate and once-a-week alendronate was performed, using a Markov model and Spanish costs. The risk of hip fracture, in patients with or without previous vertebral fracture, was reduced by 60% and 40% with risedronate and 51% and 21% with alendronate, respectively. The reduction in the risk of vertebral fracture in patients with previous vertebral fracture was 45% and 55%, with risedronate and alendronate. The cost per hip fracture avoided (after onset of treatment in women aged 70 years, with or without vertebral fracture, and after 10 years of treatment) was 54,134 and 84,287 euros, respectively with risedronate. With alendronate the cost per hip fracture avoided was greater: 67,853 and 173,748 euros, respectively. The cost per quality adjusted life-year (QALY) was also lower with risedronate (43,601-61,064 euros) than with alendronate (49,483-88,634 euros) in patients with or without previous vertebral fracture, respectively. Risedronate is more cost-effective than once-a-week alendronate.

KEY WORDS: osteoporosis, risedronate, alendronate, costs.

PALABRAS CLAVE: osteoporosis, risedronato, alendronato, costes.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por la reducción de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, aspectos que conllevan un incremento de la fragilidad del hueso y del riesgo de fracturas¹. Se ha estimado que en España hay alrededor de 3 millones de mujeres con esta enfermedad (el 17% de 50 a 60 años, el 35% de 60 a 70 años y el 52% mayores de 70 años)², lo que supone uno de los principales problemas de salud pública debido a su elevada incidencia y a sus implicaciones sociales y económicas.

Las principales manifestaciones clínicas de la osteoporosis son las fracturas vertebra-

les, del antebrazo distal y de la cadera, siendo esta última localización la que otorga mayor repercusión clínica y económica³. Aunque las fracturas osteoporóticas tienen un coste significativo para el sistema sanitario, la valoración de este coste no debe ser el único factor a tener en cuenta desde la perspectiva de la evaluación económica. Tanto o más importante que el coste es la efectividad y el coste-efectividad de las diferentes estrategias para prevenir la ocurrencia de estas fracturas. Este tipo de estudios ayuda al clínico en la toma de decisiones para utilizar adecuadamente los recursos sanitarios, cada vez más complejos y costosos. Además, dada la escasez de recursos económicos y el incesante aumento del gasto sanitario, es necesario establecer prioridades en función de la efectividad y de la eficiencia de las diferentes opciones de tratamiento.

El objetivo del presente estudio fue evaluar mediante un modelo farmacoeconómico y con datos españoles las implicaciones clínicas y económicas del tratamiento de las mujeres postmenopáusicas con un

nuevo bifosfonato, risedronato, en comparación con alendronato y la alternativa de no tratar la enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó un análisis coste-efectividad, utilizando como criterio de evaluación de las intervenciones el coste incremental por fractura de cadera evitada, por año de vida ganado y por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

MODELO FARMACOECONÓMICO

Una institución canadiense (Innovus Research Inc.) con la colaboración de un grupo internacional (incluyendo España) de clínicos y economistas, diseñó y coordinó el desarrollo de un modelo para simular la historia natural de la osteoporosis en mujeres de edades comprendidas entre los 50 y los 100 años⁴. Después de la validación del modelo, éste fue adaptado al entorno es-

Correspondencia: C. Rubio Terrés.
Departamento Científico. Aventis Pharma, S.A.
C/Martínez Villergas, 52.
28027 Madrid.

Estudio efectuado con una ayuda a la investigación de Aventis Pharma S.A.

Aceptado para su publicación el 8/4/2002.

pecífico de cada país participante en el estudio.

El modelo fue construido basado en un proceso de Markov⁵, dado que muy a menudo este tipo de modelización es el más apropiado para la simulación de las enfermedades crónicas, como es el caso de la osteoporosis. Se supone que las pacientes osteoporóticas transitan entre un número finito de estados de salud discretos y que tales transiciones se producen con unas probabilidades de transición dependientes del tiempo. El modelo utiliza ciclos de un año de duración y contiene los siguientes estados de salud:

1. Estados de salud a largo plazo, en los que las pacientes pueden encontrarse durante más de un ciclo, que incluyen: a) estado sana (S); b) sana después de una fractura vertebral (SFV); c) sana después de una fractura de cadera (SFC), y sana después de una segunda fractura de cadera (S2FC).
2. Además, hay estados temporales en los que la paciente puede permanecer solamente durante un ciclo, siendo los siguientes: a) fractura vertebral (FV); b) fractura de cadera (FC) y c) segunda fractura de cadera (2FC).

Finalmente, se incluye un estado terminal que en el caso de este modelo es la muerte de la paciente (M). En la figura 1 se representa la estructura intertemporal del

modelo y las transiciones posibles de las pacientes.

Se modelizó una cohorte hipotética de 1.000 pacientes que entran en el modelo en el estado sano. A partir de este estado, las pacientes se mueven (transitan) por el modelo de acuerdo con unas probabilidades de transición. Dichas probabilidades se obtienen a partir de las tasas de incidencia de fracturas y las tasas de mortalidad, según las edades. El horizonte temporal (la duración) del modelo puede variar de uno a 51 años. Al principio de cada año, las pacientes pueden experimentar una fractura (y, por tanto, entrar en su estado de fractura durante ese año) o alternatively quedarse en su estado actual durante el año. Mientras las pacientes están en uno de los estados de fractura acumulan costes, años de vida y AVAC durante el año. Al final del mismo las pacientes pueden morir o continuar vivas. Las pacientes en el estado de fractura de cadera y en el de segunda fractura de cadera, tienen un mayor riesgo de mortalidad debido a las fracturas. Estas pacientes y las de fractura vertebral que no mueren, transitan al estado post fractura apropiado: sana después de fractura de cadera, sana después de una segunda fractura de cadera, sana después de una fractura vertebral. Por otra parte las pacientes que se

encuentran en los estados de larga duración acumulan costes anuales según los recursos utilizados y utilidades (AVAC) según el nivel de calidad de vida del estado de salud.

INCIDENCIA DE FRACTURAS Y MORTALIDAD

La fractura proximal de fémur constituye la complicación más grave de la osteoporosis, debido a su elevada mortalidad y morbilidad. En los últimos años se ha producido un notable aumento en la realización de estudios epidemiológicos de la fractura de cadera en España. Los estudios publicados muestran que nuestro país se encuentra en una zona de incidencia media, en comparación con el norte de Europa⁶. Sin embargo, los datos de incidencia obtenidos (casos por 10.000 mujeres/año) son muy variables, oscilando entre los 127,8 de Gran Canaria⁷ y los 264.7 de Valladolid,⁸ en mujeres mayores de 45 o de 50 años. En el caso base de este modelo, se utilizaron las cifras del estudio MEDOS⁹ de Madrid y de Sevilla, con los siguientes datos de incidencia (casos por 10.000 mujeres/año): 50-54 años: 0,97; 55-59 años: 3,7; 60-64 años: 4,5; 65-69 años: 11; 70-74 años: 40; 75-79 años: 75; 80-84 años: 250; 85-89 años: 310 y más de 90 años: 360. La elección del estudio MEDOS como fuente de datos de incidencia se debió a que intentó reunir estimaciones más precisas sobre la incidencia y los factores de riesgo utilizando una metodología estandarizada mediante un diseño prospectivo de casos y controles⁹.

De acuerdo con los escasos datos disponibles, la fractura vertebral sería la fractura osteoporótica más frecuente en España⁸. En el modelo se introdujeron, así mismo, las estimaciones de la incidencia de fracturas vertebrales (casos por 10.000 mujeres/año) de acuerdo con los estudios de Díez¹⁰ y Melton¹¹ (3,3; 8,2; 16,6; 30,7; 64,5; 149,5; 316,9 para los grupos etarios: 50-54; 55-59; 60-64; 65-69; 70-74; 75-79; 80-84 respectivamente).

Una de las consecuencias más importantes de las fracturas de cadera es su mortalidad. Varios estudios evidencian una mortalidad elevada en el primer año después de la fractura: el 30% en Barcelona¹², el 30,7%

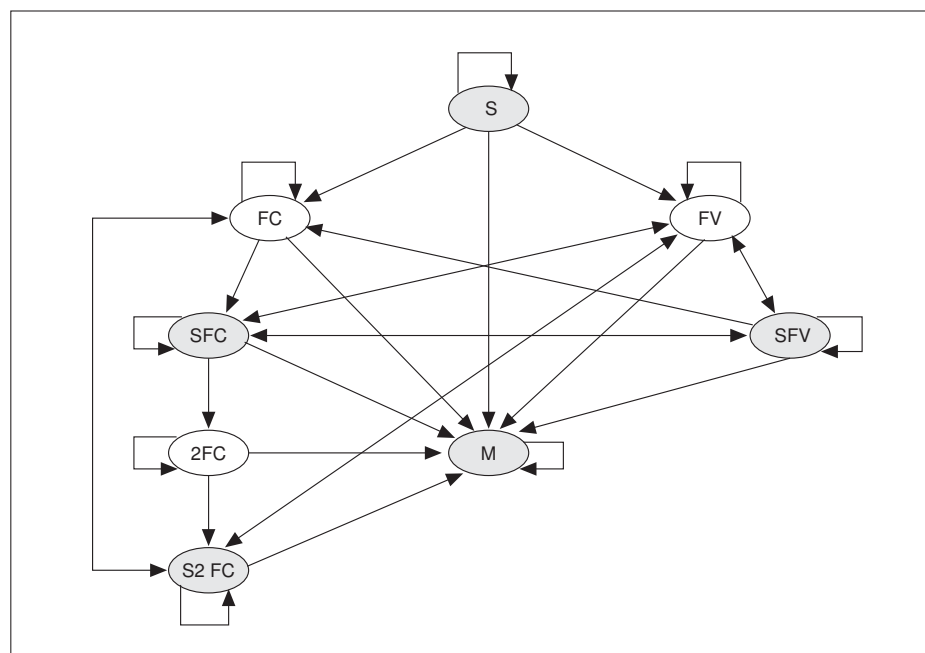


Fig. 1. Estructura del modelo farmacoeconómico de la osteoporosis. S: sano; SFC: sano después de una fractura de cadera; SFV: sano después de una fractura vertebral; S2FC: sano después de una segunda fractura de cadera; FC: fractura de cadera; FV: fractura vertebral; 2FC: segunda fractura de cadera; M: muerte.

en Gran Canaria¹³ y el 27% en Madrid¹⁴. El modelo combina los datos de mortalidad con los distintos grados de eficacia de los tratamientos comparados en la reducción del riesgo de fracturas. Para estimar la mortalidad de la población en general, se utilizaron los datos disponibles del Instituto Nacional de Estadística¹⁵.

ESTIMACIÓN DE EFICACIA

Una de las variables claves del análisis es la reducción del riesgo de fracturas atribuible a las distintas intervenciones. Para obtener estimaciones de la eficacia (disminución del riesgo de padecer fracturas en mujeres postmenopáusicas) del tratamiento con risedronato o con alendronato, fue necesario realizar una revisión sistemática de ensayos clínicos. Para detectar los ensayos clínicos publicados, efectuados con las alternativas comparadas, se hizo una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos (MEDLINE, EMBASE, PASCAL, BIOMED) cubriendo el período comprendido desde la fecha de creación de las bases hasta febrero de 2001, sin limitaciones de idioma ni de otro tipo. La selección de los estudios se efectuó según los siguientes criterios: a) ensayos clínicos aleatorizados con placebo (dado que no se dispone de estudios que comparen directamente risedronato y alendronato); b) dosis admitidas de risedronato: 2,5 o 5 mg diarios y de alendronato: 5 o 10 mg diarios; c) se admite un tratamiento concomitante con calcio y vitamina D; d) en mujeres postmenopáusicas desde al menos dos años, sin límites de edad, diagnosticadas de osteoporosis primaria confirmada por la determinación de la densidad mineral ósea de L₂-L₄ y/o del cuello del fémur mediante absorciometría radiológica de doble energía (DXA), según el criterio de pérdida de más de 1,6 desviaciones estándar por debajo del pico de masa ósea en adultos jóvenes; e) la duración mínima del tratamiento con risedronato o alendronato debería ser de un año; y f) megaensayos clínicos, con más de 1.000 pacientes por grupo de tratamiento.

Se excluyeron aquellos estudios que no cumplieron alguno de los criterios de inclusión o que no dispusieron de datos suficientes para poder hacer las estimaciones.

Los resultados principales de eficacia se expresaron como la reducción del riesgo de padecer una fractura de cadera y una fractura vertebral, según el tratamiento¹⁶. El cumplimiento terapéutico, después de uno a tres años de tratamiento, se calculó de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos.

RECURSOS Y COSTES

Durante cada ciclo del modelo existe un conjunto de recursos asociados con cada estado de salud. A estos recursos se les asignan unos costes. El coste más significativo es el que genera la fractura de cadera aunque es difícil de evaluar con exactitud. Se han realizado varios estudios durante los últimos años aunque en la mayoría de ellos sólo se recogen los recursos utilizados durante la fase aguda hospitalaria. Dado que la duración de cada ciclo fue de un año, se consideró más apropiado adaptar los datos de un estudio realizado en Madrid¹⁷, en el que se recogieron los recursos utilizados durante ese mismo período. Además, en dicho estudio se incluyó información sobre los recursos anuales utilizados en una paciente osteoporótica sin fractura, o bien con una fractura vertebral. A estos recursos fue necesario incorporarles el coste del tratamiento según el número de ciclos administrados, los costes de seguimiento después de una fractura y los costes de las complicaciones. Todos los costes se actualizaron al año 1999 por medio del índice de precios del consumo del Instituto Nacional de Estadística (no hay un índice específico para el sec-

tor sanitario). Solamente se consideraron costes directos y la perspectiva del análisis fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS) (tabla 1)¹⁷⁻²⁰.

Aunque en España hay pocas plazas residenciales de titularidad pública (según el INSERSO, menos de 60.000 en 1998 de un total de aproximadamente 190.000), en uno de los escenarios del estudio se consideró la posibilidad de que las pacientes osteoporóticas fueran trasladadas a residencias como requerimiento asistencial postfractura. En el estudio de Knobel et al¹², la cifra fue del 17% de las pacientes mientras que en el estudio de Sosa et al¹³, el 24% de las pacientes dadas de alta no volvieron a su domicilio. En otros estudios españoles se hace un análisis de las características de las pacientes en residencias de varias localidades. Sin embargo, no es posible determinar el porcentaje ingresado cuya razón principal de ingreso fuera la fractura de cadera. Por ello, se utilizó el promedio aritmético (20,5%) de los dos valores y se realizó un análisis de sensibilidad.

ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD

Los parámetros de eficacia calculados fueron el número total de fracturas evitadas, el número de fracturas de caderas evitadas, el número promedio de años de vida desde el inicio del tratamiento y los años de vida ajustados por calidad.

Se calcularon los ratios incrementales de coste-efectividad para risedronato, alendronato y la opción de no tratar por fractura evitada (de cualquier tipo), fractura

Tabla 1
Principales costes utilizados en el análisis

Descripción	Coste anual 2001 euros	Referencias
Pacientes de osteoporosis sin fractura ¹	75,90	17
Fractura de cadera ²	6.335,88	17
Fractura vertebral ²	1.974,99	17
Risedronato	545,09 ³	18
Alendronato	577,72 ⁴	18
Residencias de ancianos	14.562,15	20

¹Esta cifra está basada en el coste de los pacientes tratados con bifosfonatos sin episodios de fracturas, excluyendo el coste de los medicamentos.

²Incluye el coste de urgencias, ingresos en hospital, seguimiento, complicaciones y rehabilitación, pero no el coste de residencias.

³41,93 364/28 = 545,09 euros (52 7 = 364 días).

⁴44,44 52/4 = 577,72 euros (semanalmente).

de cadera evitada, año de vida ganado y AVAC, comparándose los tratamientos activos entre sí y con la opción de no tratar, de acuerdo con la relación coste-efectividad: $(CT_a - CT_b) / (E_a - E_b)$, siendo «CT» los costes totales durante el período del modelo, «E» la eficacia (fracturas evitadas, años de vida ganados, etc.), «a» la estrategia de tratamiento que se desea comparar y «b» el tratamiento activo alternativo o la opción de no tratar.

CALIDAD DE VIDA

El modelo permite la asignación de utilidades según el estado de salud. Sin embargo, los valores utilizados son los de la literatura internacional que generalmente son valores hipotéticos²¹ (tabla 2).

TASA DE DESCUENTO

En el caso básico se utilizó una tasa de descuento para los costes y los efectos del 6%²².

CASO BÁSICO

En el caso básico se consideró el inicio del tratamiento a la edad de 70 años, que el mismo duraría un período de 10 años y que se sigue a cada paciente de la cohorte hasta una edad máxima de 100 años. Se ha utilizado un precio de risedronato (administración diaria) de 41,93 euros por envase y de 44,44 euros en el caso de alendronato (administración semanal), ambos precios de venta al público, IVA incluido¹⁸. Además, se ha supuesto que los riesgos relativos de una fractura de cadera y de una fractura vertebral comparando una mujer osteoporótica con una mujer sin osteoporosis son 2,8 y 2,0 respectivamente, según el estudio de Melton III LJ et al²³. También se ha supuesto que el cumplimiento sea del 100% y que no haya efectos residuales del tratamiento.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Como es habitual en este tipo de análisis se trata de modificar los valores de las va-

Tabla 2
Valores de utilidad utilizados en el modelo

Escenario	Reducción de utilidad (AVAC)*
Reducción de la utilidad en el primer año tras la fractura de cadera	0,2
Reducción de la utilidad en los años siguientes tras la fractura de cadera	0,1
Reducción de la utilidad en el primer año tras la fractura vertebral	0,09
Reducción de la utilidad en los años siguientes tras la fractura vertebral	0,045
Reducción de la utilidad en el primer año tras la fractura de muñeca	0,025

* AVAC: año de vida ajustado por calidad.

Tabla 3
Resultados de eficacia (reducción del riesgo de fracturas) de risedronato y alendronato

Fractura	Grupo de tratamiento	N.º	Duración del tratamiento (años)	Reducción del riesgo (años) %	Referencia
Pacientes sin fractura vertebral previa					
Cadera	Risedronato	1.773	3	40	24
	Placebo	875			
	Alendronato	2.214	1-4	21	27
	Placebo	2.218			
Pacientes con fractura vertebral previa					
Cadera	Risedronato	1.128	3	60	24
	Placebo	575			
	Alendronato	1.022	3	51	28
	Placebo	1.005			
Pacientes con o sin fractura vertebral previa					
Vertebral	Risedronato	1.221	3	45	25,26
	Placebo	1.223			
	Alendronato	1.022	3	55	28
	Placebo	1.005			

riables claves sujetos a incertidumbre para determinar la sensibilidad de los resultados a consecuencia de dichos cambios. En concreto, se modificaron la reducción del riesgo de padecer una fractura, el cumplimiento del tratamiento, sus posibles efectos residuales después de finalizado, la tasa de descuento, la incidencia de fracturas, la mortalidad asociada con las fracturas de cadera y la tasa de ingreso en instituciones residenciales.

RESULTADOS

ESTIMACIÓN DE EFICACIA

Se revisaron en total 151 referencias obtenidas en la revisión bibliográfica inicial.

Se seleccionaron 5 estudios, tres con risedronato²⁴⁻²⁶ y dos realizados con alendronato^{27,28}. Los dos ensayos clínicos de risedronato en fracturas vertebrales realizados en Europa²⁵ y USA²⁶ se consideran como un solo estudio porque tuvieron el mismo protocolo y los pacientes fueron comparables.

Los resultados de eficacia se presentan en la tabla 3. En pacientes con fractura vertebral previa, la reducción del riesgo de padecer fractura de cadera fue mayor con risedronato (60%)²⁴ que con alendronato (51%)²⁸. En pacientes sin fractura vertebral previa, fue del 40%²⁴ y del 21%²⁷, respectivamente. Al contrario, la reducción del riesgo de fractura vertebral fue menor con risedronato (45%)^{25,26} que con alendronato (55%)²⁸. La reducción del ries-

go de fractura de muñeca no fue incluida por los siguientes motivos: no se da el resultado estadístico en los estudios de risedronato, su coste es mínimo en comparación con las otras dos y el resultado con alendronato es poco creíble (aumenta el riesgo un 19%)²⁷. Debe tenerse en cuenta que estos resultados provienen de ensayos clínicos controlados con placebo, no existiendo comparaciones directas entre risedronato y alendronato.

En el caso de la administración semanal de alendronato se ha supuesto una equivalencia de eficacia entre el tratamiento diario y el semanal^{29,30}.

CASO BÁSICO

Las tablas 4.1 y 4.2 muestran los resultados del caso básico en pacientes con o sin fractura vertebral previa respectivamente. El coste total de la enfermedad fue ligeramente mayor con alendronato que con risedronato. Por el contrario el número de AVAC fue más alto con risedronato que

con la opción de no tratar. El coste por fractura de cadera evitada en pacientes con o sin fractura vertebral previa osciló desde 54.134 hasta 84.287 euros, para risedronato. Los costes fueron más altos con alendronato: 67.853 y 173.748 euros. El coste por AVAC también fue más bajo con risedronato (43.601-61.064 euros) que con alendronato (49.483-88.634 euros) en pacientes con o sin fractura vertebral previa, respectivamente. Los mejores resultados de risedronato se deben a su mayor eficacia frente a placebo, comparado con alendronato.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

A continuación se resumen los resultados de varias simulaciones para distintos valores de las variables claves del modelo tomando como caso base el escenario con fractura vertebral previa. Los resultados en los pacientes sin fractura vertebral previa fueron del mismo signo, aunque proporcionalmente más elevados.

Cambios en el riesgo relativo

El coste por fractura evitada está relacionado inversamente con el riesgo relativo (tabla 5). Dicho de otra manera, la razón coste-efectividad mejora cuando se evitan posibles eventos que conlleven altos costes.

Efecto residual del tratamiento

En el caso básico se consideró que no habría efectos residuales del tratamiento después de cumplir el período de tratamiento prescrito. Cualquier beneficio residual se convertiría en una reducción del coste total para el SNS ya que no se generaría ningún coste adicional. En la tabla 5 se resumen los resultados suponiendo que se produjera un efecto residual de uno o 5 años.

Cumplimiento terapéutico

En el caso básico se consideró un cumplimiento del 100% para los dos tratamien-

Tabla 4.1

Resultados del caso básico del análisis farmacoeconómico (euros). Riesgo de fractura de cadera en pacientes con fractura vertebral previa

	Risedronato	Alendronato	No tratados	Comparación Ris - NT	Comparación Ale - NT	Comparación Ris - Ale
Fractura de cadera	1.399	1.457	1.778	-379	-321	-58
Sano después de fractura de cadera	99	108	154	-55	-46	-9
Fractura vertebral	455	427	578	-123	-151	28
Sano después de fractura vertebral	622	554	818	-196	-264	68
Fractura de muñeca	64	64	64	0	0	0
Cuidados de la osteoporosis en la población general o asistida en el domicilio	491	494	404	87	90	-3
Medicación del estudio	3.901	4.134	0	3.901	4.134	-233
Coste total de la enfermedad	7.031	7.238	3.796	3.235	3.442	-207
Todas las fracturas	0,515	0,510	0,637	-0,122	-0,127	0,005
Fracturas de cadera	0,221	0,230	0,280	-0,059	-0,050	-0,009
Años de vida ganados	9,571	9,568	9,549	0,022	0,019	0,003
Años de vida ajustados por calidad	6,566	6,561	6,492	0,074	0,069	0,005
Incremento del coste por fractura evitada				26.559	27.104	41.400*
Incremento del coste por fractura de cadera evitada				54.134	67.853	Ris domina Ale
Incremento del coste por año de vida ganado				145.205	182.602	Ris domina Ale
Incremento del coste por año de vida ajustado por calidad				43.601	49.483	Ris domina Ale

* Coste por evitar una fractura por usar alendronato en vez de risedronato; Ris: risedronato; Ale: alendronato; NT: no tratados.

Tabla 4.2
Resultados del caso básico del análisis farmacoeconómico (euros). Riesgo de fractura de cadera en pacientes sin fractura vertebral previa

	Risedronato	Alendronato	No tratados	Comparación Ris - NT	Comparación Ale - NT	Comparación Ris-Ale
Fractura de cadera	1.527	1.647	1.778	-251	-131	-120
Sano después de fractura de cadera	118	136	154	-36	-18	-18
Fractura vertebral	455	426	578	-123	-152	29
Sano después de fractura vertebral	605	532	818	-213	-286	73
Fractura de muñeca	64	64	64	0	0	0
Cuidados de la osteoporosis en la población general o asistida en el domicilio	475	470	404	71	66	5
Medicación del estudio	3.899	4.130	0	3.899	4.130	-231
Coste total de la enfermedad	7.142	7.405	3.796	3.346	3.609	-263
Todas las fracturas	0,535	0,540	0,637	-0,102	-0,097	-0,005
Fracturas de cadera	0,241	0,260	0,280	-0,039	-0,020	-0,019
Años de vida ganados	9,564	9,557	9,549	0,015	0,008	0,007
Años de vida ajustados por calidad	6,547	6,533	6,492	0,055	0,041	0,014
Incremento del coste por fractura evitada				32.773	37.003	Ris domina Ale
Incremento del coste por fractura de cadera evitada				84.287	173.748	Ris domina Ale
Incremento del coste por año de vida ganado				227.725	472.581	Ris domina Ale
Incremento del coste por año de vida ajustado por calidad				61.064	88.634	Ris domina Ale

Ris: risedronato; Ale: alendronato; NT: no tratados.

tos. Suponiendo un cumplimiento del 80% después de 4 años de tratamiento, se obtienen los siguientes resultados: 57.109-88.756 y 71.560-182.764 euros por fractura de cadera evitada para risedronato y alendronato, respectivamente, con y sin fractura vertebral previa.

Tasa de descuento

Los resultados fueron poco sensibles a los cambios en la tasa de descuento de los costes y la eficacia (tabla 5).

Ingreso en residencias

La razón de coste-efectividad mejora en algunos casos cuando hay ingresos residenciales, aunque esta mejoría está limitada por el número absoluto de fracturas de cadera (tabla 5).

Los resultados del análisis de sensibilidad nos indican que el coste incremental por fractura evitada, año de vida ganado o

AVAC, es más favorable cuanto mayor es el riesgo de fractura osteoporótica, cuando los efectos residuales del tratamiento son significativos, cuando se inicia el tratamiento en mujeres mayores, cuanto mayor es la duración del tratamiento y si hay un ingreso en una institución residencial después de una fractura de cadera. Los resultados están poco influenciados por la tasa de descuento.

DISCUSIÓN

La inclusión de las nuevas intervenciones o tecnologías sanitarias en el conjunto de prestaciones del SNS depende, en primer lugar, de la demostración de su efectividad y seguridad. Sin embargo, esta información no es siempre suficiente. También es necesario considerar los aspectos económicos, aunque tampoco el simple análisis de costes debe ser considerado un fin en sí mismo. Ir más allá de los estudios clínicos, de epidemiología y de costes es esencial si se quieren tomar decisiones ra-

cionales y eficaces en el contexto de una situación de recursos sanitarios escasos.

En este estudio, hemos combinado los datos de los costes de la osteoporosis y sus complicaciones con los datos de eficacia de un nuevo tratamiento. Así mismo, hemos utilizado un modelo para representar la historia natural de una mujer osteoporótica, dada la falta de información a largo plazo. El modelo diseñado permite analizar un conjunto de escenarios económicos relacionados con la utilización de risedronato o alendronato. Este análisis sería imposible de realizar si solamente dispusiéramos de los resultados de los estudios clínicos y observacionales.

Este es uno de los pocos estudios realizados en España del coste-efectividad de los bifosfonatos. Es evidente que el coste-efectividad de risedronato es sensible a los valores de un conjunto de variables incluidas en el modelo. Las simulaciones muestran que el coste por unidad de efectividad es tanto menor cuanto más tarde se inicia el tratamiento, cuanto mayor es el riesgo relativo de fracturas en mujeres os-

Tabla 5

Análisis de sensibilidad del análisis farmacoeconómico del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia con risedronato o alendronato

Análisis	Variación	Comparación*	Incremento del coste por fractura de cadera evitada, euros	Incremento del coste por AVAC, euros
Caso básico (con fractura vertebral previa)		Ris-NT	54.134	43.601
		Ale-NT	67.853	49.483
Riesgo relativo de fractura de cadera (con fractura vertebral cadera previa)	1,6	Ris-NT	94.105	
		Ale-NT	116.661	
	2	Ris-NT	75.330	
		Ale-NT	93.787	
	2,4	Ris-NT	62.945	
		Ale-NT	78.631	
	3,2	Ris-NT	47.565	
		Ale-NT	59.819	
	3,6	Ris-NT	42.465	
		Ale-NT	53.587	
	4	Ris-NT	38.398	
		Ale-NT	48.617	
Efecto residual del tratamiento (años)	1	Ris-NT	47.637	35.920
		Ale-NT	59.777	41.237
	5	Ris-NT	33.422	22.744
		Ale-NT	42.151	26.725
Tasa de descuento	3%	Ris-NT	54.134	
		Ale-NT	67.689	
	10%	Ris-NT	54.800	
		Ale-NT	68.841	
Ingresos en residencias del 20,5% de los pacientes con fractura de cadera		Ris-NT	59.941	48.278
		Ale-NT	75.631	55.154

* Ris: risedronato; Ale: alendronato; NT: no tratados; AVAC: coste por año de vida ajustado por calidad.

teoporóticas en comparación con la población sin la enfermedad y cuando los supuestos efectos residuales del tratamiento, después de dejarlo, son más prolongados. Debido a diferencias en la metodología y en el precio del tratamiento, es difícil comparar estos resultados con los de otros estudios. Por ejemplo, Rodríguez et al³¹ realizaron un estudio del coste-efectividad de alendronato (10 mg/día) con un coste de 1,26 euros por envase, basado en un análisis de decisiones con un horizonte temporal de tres años. El estudio de Riancho³² se basó en el número de pacientes a tratar para prevenir una fractura. En un metaanálisis de Protko³³ se estimó que el coste para evitar una fractura no vertebral con alendronato sería de 97.572 euros. En otro estudio, basado en un modelo con un horizonte temporal de 30 años, Harris y Scully³⁴ compararon alendronato con la opción de no tratar y estimaron el coste por AVAC entre 47.646 y 113.075 euros,

según el escenario. Estos valores fueron más altos que los de nuestro estudio debido, entre otras razones, al elevado precio del fármaco (545,4 euros) por año. En una revisión de ensayos clínicos aleatorizados³⁵ el coste por fractura evitada fue de 142.025 euros con alendronato. Finalmente, en un estudio noruego³⁶ se utilizó un modelo de simulación de alendronato para calcular el coste por AVAC, que osciló entre 18.320 y 65.802 euros, según el número de desviaciones estándares de la masa ósea óptima.

Cabe mencionar que estos estudios son sólo unos pocos ejemplos del elevado número de evaluaciones económicas disponibles sobre la osteoporosis. Nuestros resultados confirman algunas opiniones³⁷ según las cuales el tratamiento con bifosfonatos es más coste-efectivo en pacientes mayores y de alto riesgo. No obstante, el coste por fractura evitada, año de vida ganado, etc. son indicadores que, por sí solos, no por-

porcionan un criterio absoluto del interés de una opción terapéutica. Para ello sería preciso averiguar cuánto estaría dispuesta pagar la sociedad para evitar una fractura por un año de vida ganado o por un año de vida ajustado por calidad.

Hasta ahora la reducción de la incidencia de fracturas ha sido el objetivo principal de la mayoría de los ensayos clínicos en osteoporosis, olvidándose la medición de la calidad de vida³⁹. En este estudio se han estimado las utilidades a partir de los resultados de estudios internacionales²¹, al igual que en otras evaluaciones económica de la osteoporosis²¹.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, un modelo es por definición una representación simplificada de la realidad. Sin embargo, tiene la ventaja de hacer posible la valoración de una variedad de escenarios que sería difícil realizar de otra manera. La principal limitación fue la carencia de ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia de risedronato y alendronato, por lo que los resultados de su comparación indirecta deben ser interpretados con cautela. La comparación indirecta entre risedronato y alendronato, indica que risedronato es más efectivo y genera menos costes (risedronato domina a alendronato semanal) aunque las diferencias clínicas son pequeñas. Por otra parte, se está comparando una administración diaria con otra semanal, asumiendo similares tasas de cumplimiento, de acuerdo con los datos disponibles. Finalmente, hemos extrapolado la duración del tratamiento hasta un máximo de 10 años (no consideramos adecuado extrapolar más de dos veces la duración de los ensayos clínicos) y hemos considerado algunos supuestos acerca del efecto del tratamiento sobre la reducción del riesgo de fracturas después de dejar de utilizarlo. Estas estimaciones confirman la necesidad de contar con más estudios clínicos y epidemiológicos que mejoren el conocimiento de los efectos de las intervenciones a más largo plazo.

En conclusión, risedronato reduce el riesgo de las fracturas asociadas con la osteoporosis, aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida de las mujeres osteoporóticas, siendo más coste-efectivo que alendronato semanal. Con la proyección de un aumento de la incidencia de las

fracturas, atribuible al envejecimiento, aumenta la importancia del efecto del tratamiento, sobre todo en los grupos de mayor riesgo. La pregunta crucial es cuánto está dispuesta a pagar la sociedad para conseguir estos beneficios adicionales. Los resultados del modelo pueden ayudar a tomar decisiones a ese respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Cooper C. Epidemiology and public health impact of osteoporosis. *Ballieres Clin Rheumatol* 1993;7:459-78.
- Díaz M, Gómez C, Díaz Naves M, Díaz López JB, et al. Could we assume in the clinical practice the WHO densitometric criteria for the diagnosis of osteopenia and osteoporosis? *Osteoporosis Int* 1996; 6 (supl. 1):154:PSU286.
- Rico H. Osteoporosis como síndrome. Barcelona: Ciba-Geigy, 1988.
- Tosteson ANA, Jönsson B, Grima DT, O'Brien BJ, Black DM, Adachi JD. Challenges for Model-Based Economic Evaluations of Postmenopausal Osteoporosis Interventions. *Osteoporosis Int* 2001;12:849-57.
- Beck JP, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Dec Making* 1983;3: 419-58.
- Sosa M, Arbelo A, Láinez MP, Navarro M. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *REEMO* 1998;7:174-9.
- Arbelo A. Estudio epidemiológico de las fracturas de la extremidad proximal del fémur en la isla de Gran Canaria (1989-1993). Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.
- Candau E, De la Fuente B, Pozo A, Álvarez JI, Nieto C. Epidemiología de las fracturas de cadera en la provincia de Valladolid en 1991. *REEMO* 1993;2:73-4.
- Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: The MEDOS Study. *Osteoporosis Int* 1994;4: 253-63.
- Díez A, Puig J, Martínez MT, Díez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calif Tissue Int* 1989;44: 382-6.
- Melton III LJ, Wahner HW, Richelson LS, O'Fallon WM, Riggs BL. Osteoporosis and the risk of fracture. *Am J Epidemiol* 1986;124: 254-61.
- Knobel H, Díez A, Arnau D, Aliar A, Ibáñez J, Campodarve I, et al. Secuelas de la fractura osteoporótica de fémur en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1992;98:441-4.
- Sosa M, Segarra MC, Limiñana JM, Hernández D, González A, Betancor P. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 1993;101:481-3.
- López E, Castro N, Vallejo JC, et al. Fracturas de cuello de fémur en Madrid: resultados sobre mortalidad y calidad de vida en el seguimiento inmediato y tras dos años. *REEMO* 1992;1(Supl A):37.
- Tablas de Mortalidad de la Población Española 1990-1991. Instituto Nacional de Estadística. Madrid, 1993.
- Watts N, Roux C, Genant H, Adami S, Hantgartner T, Miller P, et al. Risedronate reduces vertebral fracture risk after first year of treatment in postmenopausal women with established osteoporosis. *J Bone Min Res* 1999;14:S136 (abstract 1016).
- Albarracín A, Gámiz de Luna C. Costes de la osteoporosis en España durante 1994 (Tesina). Madrid: ICADE, 1996.
- Base de datos de medicamentos. Disponible en URL: <http://pfarmals.portalfarma.com:8080/farma/Scripts>.
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos, 2000.
- EUSTAT. Residencias: indicadores por tipo de población, territorio y título. Estadística de Servicios Sociales (País Vasco), 1996.
- Jönsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995;5:136-42.
- Badía X, Rovira J. Propuesta de estimación de algunos aspectos metodológicos de los análisis coste-efectividad y coste-utilidad en la evaluación de tecnologías y programas sanitarios. Evaluación económica de medicamentos 1994. Barcelona: Luzán 5, S.A. de Ediciones.
- Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *Journal of Bone and Mineral Research* 1993;8:1227-33.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al for the HIP Intervention Program Study Group. Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hantgartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- Reginster JY, 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. *Osteoporosis Int* 2000;11:83-91.
- Cummings SR, Black DM, Thomson DE, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner TA, et al for the Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture Intervention Trial. *Jama* 1998;280: 2077-82.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al for Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk on fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- Scitner T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12: 1-12.
- Barab D. Efficacy and safety of a bisphosphonate dosed once daily. *Geriatrics* 2001;56:28-32.
- Rodríguez C, Fidalgo ML, Rubio S. A cost-effectiveness analysis of alendronate compared to placebo in the prevention of hip fracture. *Aten Primaria* 1999;24:390-6.
- Riancho JA. Number of patients to be treated and number of prevented fractures: clinical efficiency of osteoporosis treatment with diposphonate alendronate. *Rev Clin Esp* 1999; 199:349-55.
- Prostko M. Meta-analysis of prevention of non-vertebral fractures by alendronate. *JAMA* 1997;278:631.
- Harris A, Scully B. Economic analysis of treatments for established osteoporosis. *Australian Prescriber* 1997;20(Suppl 3):53-57.
- Visentin P, Ciravegna R, Corcelli F, Fabris F. Cost-effectiveness of prevention of the hip fractures. *Epidemiologia Prevenzione* 1998;22: 44-8.
- Kristiansen IS, Falch JA, Anderson L, Aursnes I. The cost-effectiveness of alendronate in the prevention of osteoporotic fractures in elderly women. *Tidsskrift For Dannelske Laegeforening* 1997;117:2619-22.
- Torgerson D, Reid D. The Economics of Osteoporosis and Its Prevention: A Review. *Pharmacoeconomics* 1997;11:126-38.
- Patrick DL, Bergner M. Measurement of health status in the 1990s. *Annu Rev Public Health* 1990;11:165-83.
- Tosteson A. Quality of life in the economic evaluation of osteoporosis prevention and treatment. *Spine* 1997;22:585-62S.