

ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE RISEDRONATO SEMANAL FRENTA A ALENDRONATO SEMANAL EN ESPAÑA*

L. BETEGÓN^a, C. GÓMEZ^b
Y M. MARQUÉS DE TORRÉS^c

^aDEPARTAMENTO DE ECONOMÍA DE LA SALUD. SANOFI-AVENTIS.
MADRID. ESPAÑA.

^bSERVICIO DE METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL.
HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS.
INSTITUTO REINA SOFÍA DE INVESTIGACIÓN. DEPARTAMENTO
DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE OVIEDO. ASTURIAS. ESPAÑA.
^cTÉCNICO DE SALUD DEL MEDICAMENTO. DISTRITO AXARQUÍA.
MÁLAGA. ESPAÑA.

Objetivos. Realizar una evaluación económica que examine la relación coste-efectividad de risedronato (Actonel®) frente a alendronato genérico, teniendo en cuenta tanto fracturas de cadera como calidad de vida de las pacientes.

Métodos. Se ha llevado a cabo un análisis coste-efectividad-coste utilidad comparando la administración semanal durante un año de tratamiento de risedronato, 35 mg (Actonel®) y alendronato, 70 mg. Los datos de efectividad se han obtenido del estudio REAL. Los datos epidemiológicos y de costes se han obtenido de la literatura española. Se han realizado análisis de sensibilidad para comprobar la robustez de los resultados.

Resultados. En el caso base (mujeres de 75 años con osteoporosis y fractura vertebral previa), risedronato (Actonel®), comparado con alendronato, tiene un coste por fractura de cadera evitada de 5.318 € y un coste por año de vida ajustado por calidad de 10.636 €.

Conclusiones. En el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, y teniendo en cuenta los límites tradicionalmente usados en España, risedronato (Actonel®) es un tratamiento coste-efectivo frente a todas las presentaciones de alendronato.

PALABRAS CLAVE: osteoporosis, costes, risedronato, alendronato.

Objectives. To assess cost-effectiveness of risedronate (Actonel®) vs. alendronate, considering hip fractures and patients' quality of life.

Methods. A cost-effectiveness and cost-utility analysis has been performed comparing weekly administration during one year of risedronate 35 mg (Actonel®) and alendronate 70 mg treatment. Effectiveness data has been derived from the REAL study. Epidemiology data and unitary costs were derived from Spanish literature. Several sensitivity analyses on patients' profile have been performed to assess robustness of the results.

Results. In the base case scenario (75 year old women with established osteoporosis and previous vertebral fracture), and based on real life data, risedronate (Actonel®) has a cost per hip fracture avoided of 5,318 € and a cost per QALY gained of 10,636 €.

Conclusions. In the treatment of post-menopausal osteoporosis, and according to the usually established criteria for Spain, risedronate (Actonel®) is a cost-effective treatment compared with generic alendronate. Sensitivity analysis confirms robustness of the results.

KEY WORDS: osteoporosis, costs, risedronate, alendronate.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética producida por un deterioro en la densidad y calidad de la resistencia ósea, con un gran impacto clínico y económico en todos los países de nuestro entorno, reduciendo de manera importante la calidad de vida de las personas que la sufren, sobre todo tras una fractura¹. En el caso de España, la prevalencia de esta enfermedad en mujeres mayores de 50 años oscila entre un 35-40%², y se incrementa con la edad, de forma que entre mujeres de 50-60 años la prevalencia se sitúa en torno al 17%, mien-

tras que en las mujeres de más de 70 años llega al 52%³. De entre todas las fracturas osteoporóticas, las de cadera se pueden considerar como el "modelo de fractura"⁴ tanto por su vinculación más directa con la enfermedad como por sus graves consecuencias clínicas, puesto que en la fase aguda del ingreso la mortalidad oscila entre el 5,6 y el 8,3%⁴, siendo del 10-20% a los 6 meses después de la fractura⁵; además, son las fracturas que requieren un mayor número de días de rehabilitación y costes de hospitalización. Solo en el año 2000 se estimó que en Europa se produjeron 3,79 millones de fracturas osteoporóticas, de las cuales el 23,4% fueron de cadera⁶, y supusieron hasta el 87% del total del coste de las fracturas osteoporóticas⁵.

En el tratamiento y prevención de las fracturas osteoporóticas los bifosfonatos son considerados fármacos de primera línea⁷. Con el objetivo de poder tomar decisiones más informadas sobre el tratamiento más adecuado para la osteoporosis, que permi-

ta hacer un uso racional de los recursos sanitarios y económicos, este trabajo presenta los resultados de un análisis farmacoeconómico que ha comparado, en términos de fracturas de cadera evitadas y de mejoras de la calidad de vida de las pacientes, el uso de risedronato semanal (Actonel®) frente a las presentaciones genéricas de alendronato. Los resultados se han obtenido a través de un modelo de Markov en el que se han utilizado los resultados observados en el estudio REAL (*the Risedronate and Alendronate study*)⁸.

MATERIALES Y MÉTODOS

EFFECTIVIDAD DE LOS FÁRMACOS COMPARADOS

Este análisis ha partido de los resultados del estudio REAL⁸, donde se comparó *head-to-head* la efectividad de dos bifosfonatos semanales (alendronato –Fosamax® -

*Estudio realizado en colaboración con Sanofi-Aventis.

Correspondencia: L. Betegón.
Departamento de Economía de la Salud.
Sanofi-Aventis.
C/ Martínez Villergas, n.º 52, 5.º B.
28027 Madrid. España.
Correo electrónico: Lourdes.Betegon@sanofi-aventis.com

y risedronato –Actonel®-) medida a través de la reducción de fracturas no vertebrales y de cadera. El estudio REAL⁸ comparó de manera retrospectiva la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en 12.215 pacientes mayores de 65 años tratadas con 35 mg semanales de risedronato y en 21.615 mujeres tratadas con 70 mg semanales de alendronato, durante 3, 6 y 12 meses. Las características principales de este trabajo y de las pacientes incluidas ya han sido publicadas⁸ (fig. 1).

El primer análisis de este estudio puso de manifiesto que risedronato tiene una mayor rapidez de acción que alendronato, consiguiendo reducir la incidencia de fracturas tanto no vertebrales como de cadera desde los 6 meses tras el inicio del tratamiento. A los 6 meses la incidencia de fracturas de cadera entre las mujeres que recibieron risedronato fue un 46% menor (intervalo de confianza [IC]95% 0,09-0,68) y tras un año fue un 43% inferior (IC95% 0,13-0,63)⁸. Además, en otro análisis posterior de los datos de este estudio⁹ se comparó la eficacia de cada uno de los bisfosfonatos frente a pacientes de un grupo control (3.060 pacientes con mínima exposición a los bisfosfonatos), y los resultados mostraron que, tras un año de tratamiento, las pacientes que recibieron risedronato tenían un riesgo significativamente menor de sufrir fractura de cadera que el grupo control (riesgo relativo [RR] = 0,50; p = 0,01), mientras que las mujeres tratadas con alendronato, aunque tenían un riesgo menor, este no fue estadísticamente significativo (RR = 0,90; p = 0,66). La reducción del RR entre risedronato y alendronato fue del 44%, similar a la encontrada durante el primer análisis⁸ (43%), por lo que se respaldan los resultados del análisis frente al grupo de mínima exposición.

PACIENTES

El caso base del análisis farmacoeconómico se ha realizado para mujeres de 75 años de edad, con una densidad mineral ósea (DMO) de $\leq -2,5$ desviaciones estándar (DE) (T-score $< -2,5$) y que han sufrido previamente una fractura vertebral.

Además se han realizado, como análisis de sensibilidad, los cálculos para la media de las mujeres españolas a partir de los datos

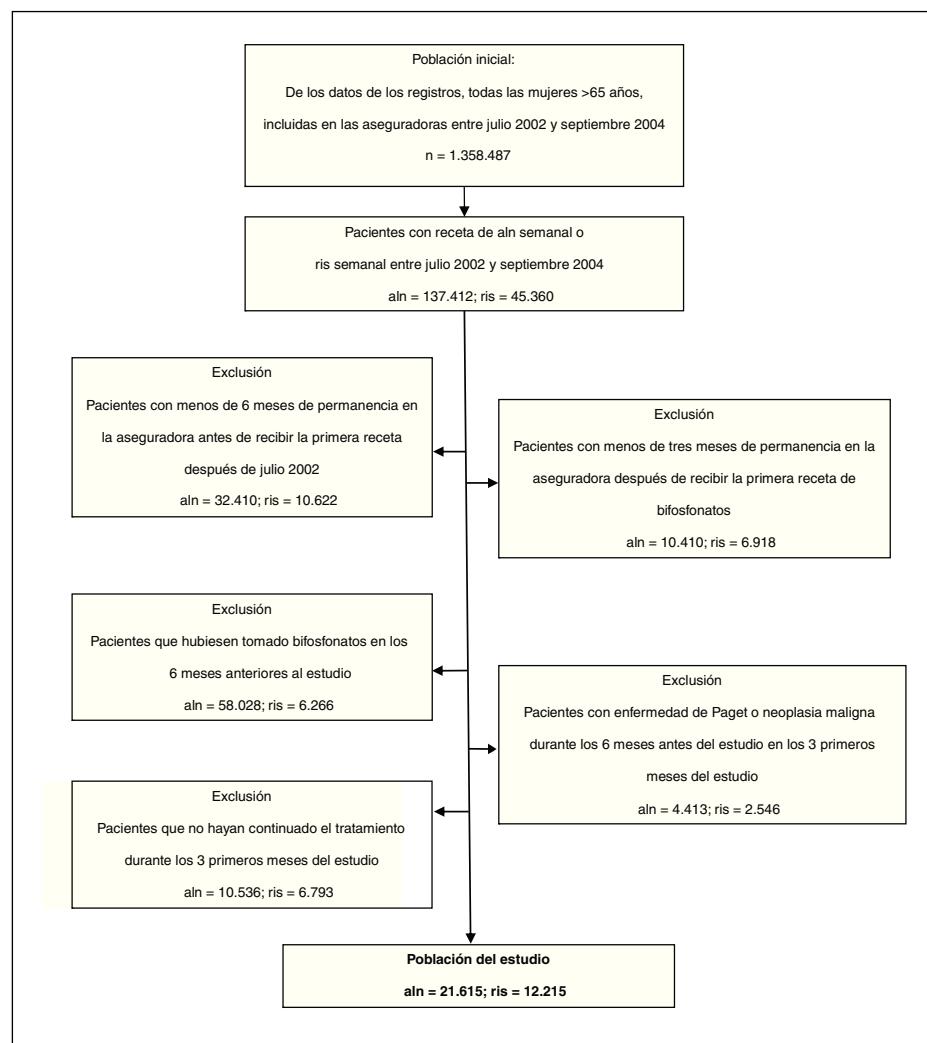


Fig. 1. Diseño estudio REAL. aln: alendronato; ris: risedronato.

de 8 estratos diferentes que representan mujeres de 65 a 80 años con/sin fractura vertebral previa (FVP); para ello se han tenido en cuenta los datos de prevalencia de cada estrato dentro del total de la población femenina española^{10,11}.

nato genérico, se ha asumido que es la misma que la de la presentación de marca del alendronato utilizado en el estudio REAL.

MODELO

TRATAMIENTOS COMPARADOS

Los fármacos comparados han sido: risedronato 35 mg (Actonel®) un comprimido semanal, administrado durante un año, frente a alendronato 70 mg semanales, también administrado durante un año. La existencia de presentaciones genéricas de alendronato, con un precio de referencia fijado por las autoridades sanitarias españolas, justifica haber usado el precio de las presentaciones genéricas como comparador. En cuanto a la efectividad de alendro-

nato genérico, se ha asumido que es la misma que la de la presentación de marca del alendronato utilizado en el estudio REAL.

Dada la naturaleza crónica de la osteoporosis y el hecho de que las consecuencias de una fractura se produzcan también a largo plazo, se ha elegido como la mejor herramienta de análisis un modelo de Markov^{12,13}, que permite estimar a largo plazo las consecuencias clínicas y económicas de diferentes tratamientos para la osteoporosis, a partir de datos como la incidencia de fracturas según la edad, la eficacia de cada fármaco, los costes totales de tratamientos y fracturas, y la calidad de vida de los pacientes¹⁴. Este modelo adaptado con datos

españoles considera que las pacientes (un estrato hipotético de 1.000 pacientes tratadas con cada fármaco) reciben tratamiento durante un año, de conformidad con los datos disponibles en el estudio REAL, sin embargo evalúa a 5 años las consecuencias en términos de coste y calidad de vida de las pacientes. A la hora de realizar esta extrapolación se ha realizado la asunción conservadora de que los fármacos sólo tienen efecto en la prevención de fracturas de cadera durante el tiempo en el que son administrados, es decir, no se ha considerado ningún efecto residual en la efectividad de los bifosfonatos. A pesar de que existe cierta evidencia sobre el efecto residual de los bifosfonatos¹⁵, una vez que se discontinúa su administración este efecto no se ha tenido en cuenta en este modelo, porque no existen resultados publicados obtenidos del estudio REAL sobre la magnitud de este posible efecto.

El modelo recoge 4 grandes clases de estados de salud diferentes: a) saludable (no haber sufrido ninguna fractura de cadera); b) fractura de cadera (primera o segunda); c) posfractura de cadera (primera o segunda), y d) muerte (bien debido a fractura de cadera, bien por otras razones). En la figura 2 se presenta el modelo, y se representan los diferentes estados clínicos en los que pueden estar las pacientes. Cada uno de estos estados tiene asociados determinados costes sanitarios y valores de calidad de vida del paciente, que son los que se van sumando para obtener los resultados finales del modelo.

Este modelo es similar, en los elementos básicos, a la mayor parte de los modelos que se han realizado en los últimos años para estimar si un tratamiento es coste efectivo¹⁶. Además ha sido validado (validez aparente y predictiva). En cuanto a la validez aparente, hay que decir que fue realizada por un panel internacional de expertos, que comprobó la adecuación tanto del diseño mismo del modelo como de las asunciones que se han utilizado para calcular los resultados. La validez predictiva del modelo se ha comprobado a través de la estimación y confrontación de los datos de esperanza de vida, riesgo de fractura y edad a la que se sufre la primera fractura de cadera¹⁴.

Los resultados clínicos obtenidos son el número de fracturas de cadera y la calidad de

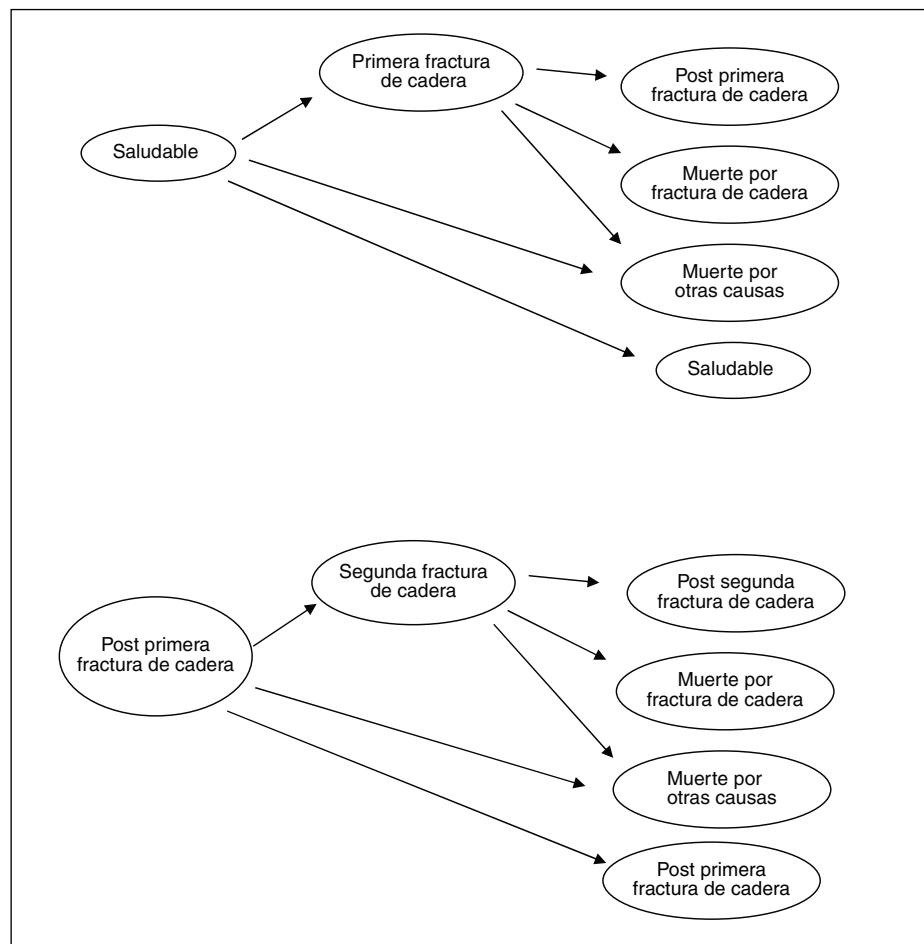


Fig. 2. Descripción de estados de salud y transiciones contemplados por el modelo.

vida (medida a través de años de vida ajustados por calidad [AVAC]) a los 5 años. Los datos sobre eficacia de cada tratamiento en la reducción de fracturas de cadera se han obtenido a partir de los datos del estudio REAL⁹, ajustados con datos de RR en cada subgrupo de población respecto a la población general¹⁷. Los datos sobre mortalidad general anual ajustada por edad se han obtenido de los análisis de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁸. Para la mortalidad en el año siguiente a una fractura de cadera se han utilizado datos del estudio español de Sosa¹⁹. Los datos sobre incidencia de fractura de cadera en la población general provienen del estudio español de Serra²⁰.

La perspectiva del análisis es la del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, por tanto de forma coherente sólo se han incluido costes directos sanitarios. En concreto, los datos sobre costes incluidos se han dividido en: a) costes del tratamiento farmacológico con cada bifosfonato durante un

año; b) costes totales de una fractura de cadera durante el primer año; c) costes totales de una fractura de cadera durante los años subsiguientes. Los costes de las fracturas se han obtenido de la literatura española²¹. El coste de los fármacos se ha obtenido de la base de datos BOT²², y los valores usados ya reflejan la rebaja de precios de alendronato tras la entrada en vigor de la Orden SCO/3867/2007 de 27 de diciembre, por la que se determinan los conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia (tabla 1).

Para medir el impacto de las fracturas en la calidad de vida de los pacientes se han utilizado los AVAC. Para cada estrato de pacientes analizado se ha considerado tanto la utilidad en la población general femenina según grupo de edad²³, como la pérdida de utilidad que se produce asociada a cada fractura, tanto durante el primer año como durante los años sucesivos²⁴. Al analizarse los resultados en un horizonte temporal superior a un año, tanto los

Tabla 1
Variables principales del caso base del modelo

Parámetro	Valor	Fuente
Datos epidemiológicos		
Mortalidad población general (por 1.000 habitantes)		
75 años	24,97	18
Mortalidad en el año siguiente a una fractura de cadera	30,70%	19
Incidencia fracturas de cadera (por 10.000 mujeres)		
75-79 años	65,10	20
Datos efectividad fármacos		
Reducción fractura cadera (RR comparado con control)		
Risedronato	0,50	9
Alendronato	0,90	9
Datos de costes		
Costes totales fractura	Primer año	Años sucesivos
Fractura cadera	7.438 €	1.487,66 €
Fármacos (coste anual)		
Risedronato	462,36 €	22
Alendronato genérico (p referencia)	296,16 €	22
Datos calidad de vida		
Utilidad población femenina general		
75 años	0,79	23
Pérdida de utilidad	Año de la fractura	Años sucesivos
Fractura cadera (sin otra fractura previa)	0,18	0,09
Fractura cadera (con fractura de cadera previa)	0,18	0,09
Fractura cadera (con fractura vertebral previa)	0,09	0,09

RR: riesgo relativo.

costes como los beneficios se presentan descontados con una tasa del 3%²⁵.

La comparación entre risedronato y alendronato genérico se ha realizado, de forma coherente con la metodología de los estudios de coste-efectividad y de coste-utilidad, a través de la razón coste-efectividad incremental (RCEI)²⁶. La RCEI permite calcular los costes y los efectos incrementales de las dos terapias comparadas, a través de la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Coste}_{\text{rised}} - \text{Coste}_{\text{alend}}}{\text{Efectividad}_{\text{rised}} - \text{Efectividad}_{\text{alend}}}$$

El resultado obtenido ha sido el coste por fractura evitada (y por AVAC ganado) con risedronato (Actonel[®]) frente a alendronato genérico.

RESULTADOS

El resultado principal del caso base es que el tratamiento con risedronato semanal

(Actonel[®]) tiene un coste por fractura evitada de 5.318 € y un coste por AVAC ganado de 10.636 €; por tanto risedronato se puede considerar un tratamiento coste-efectivo según los criterios considerados habitualmente en nuestro país (tener un coste por año de vida ganado o por AVAC ganado inferior a 30.000 €)²⁷ (tabla 2). La base de que el tratamiento con risedronato (Actonel[®]) sea coste-efectivo es que, a pesar de tener un coste farmacológico anual superior al de las presentaciones genéricas de alendronato, la eficacia de risedronato tanto en reducción de fracturas de cadera como en mejoras en la calidad de vida asociada es mayor.

El análisis realizado ha puesto de manifiesto que, en los estratos de mujeres considerados, el número de fracturas de cadera que se producen con risedronato es menor que entre las pacientes tratadas con alendronato. Además, la calidad de vida de las pacientes, estimada a través de AVAC, también es mayor entre las mujeres que recibieron risedronato semanal.

En el análisis de sensibilidad, al considerar el resultado para 8 estratos de mujeres entre 65-80 años y con/sin FVP, ponderando cada estrato por su peso dentro de la población femenina española, los resultados del modelo indican que el coste por fractura evitada sería de 15.944 € y el coste por AVAC ganado se situaría en los 28.337 €, por tanto risedronato (Actonel[®]) sigue siendo una opción coste-efectiva²⁷.

DISCUSIÓN

El estudio REAL^{8,9} puso de manifiesto cómo el uso de risedronato semanal (Actonel[®]), comparado con alendronato, se asoció a una menor incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera; además, los resultados beneficiosos de risedronato se observan desde los 6 meses desde el inicio del tratamiento. A partir de los datos de este estudio, la presente EE ha puesto de manifiesto que en el contexto español el tratamiento con risedronato (Actonel[®]) es una opción coste-efectiva, siendo superior en cuanto a la reducción de fracturas de cadera y a mejoras de la calidad de vida de los pacientes. Estos resultados son consistentes con los encontrados en otros países; así, en una evaluación económica realizada en Canadá²⁸, y que parte también de los resultados del estudio REAL⁹, se concluye que risedronato es un tratamiento coste-efectivo en Canadá, con un coste por fractura de cadera evitada de 1.867 \$ y un coste por AVAC ganado de 3.877 \$. En este caso, como ocurre en la Evaluación Económica (EE) española, aunque el alendronato genérico tiene un coste farmacológico menor que el risedronato, la mayor efectividad de risedronato en la reducción de fracturas de cadera hace que tenga unos costes sanitarios menores, que compensan parcialmente la diferencia de precio con el alendronato genérico.

Es importante resaltar que los resultados de este modelo se basan en la eficacia de los fármacos mostrada en un estudio observacional. Los estudios de diseño naturalístico gozan de una aceptación cada vez mayor al permitir obtener resultados de efectividad, que reflejan la práctica clínica habitual y la heterogeneidad y diferente severidad de los pacientes, o aspectos como la falta de cumplimiento de estos. Sin em-

Tabla 2
Resultados principales del caso base

Tratamiento	Fracturas de cadera (por 1.000 mujeres)	AVAC (por paciente)	Costes totales (por paciente)	Resultados incrementales	
				Coste por fractura cadera evitada	Coste por AVAC ganado
Risedronato	101	3,495	1.377,36 €	5.318 €	10.636 €
Alendronato	111	3,490	1.324,18 €		

AVAC: años de vida ajustados por calidad.

bargo, no hay que olvidar que en estos diseños observacionales no aleatorizados se pueden producir ciertos sesgos, como el de selección o de errores de medida, que podrían afectar a los resultados²⁹, aunque en el caso del estudio REAL los autores tomaron medidas para corregir estos sesgos⁸. Sin embargo, también existen ciertos aspectos del análisis realizado que conviene señalar por su importancia en cuanto a los resultados y su interpretación. En primer lugar, decir que se ha observado que el modelo es sensible al hecho de que las mujeres sufren/no sufren una FVP. En este análisis se han utilizado datos de prevalencia de FVP de un gran estudio europeo que incluyó población española¹¹. Debido a la importancia de este factor de riesgo en las conclusiones de este modelo, sería conveniente ir actualizando los resultados de esta evolución económica cuando haya nuevos datos disponibles sobre la prevalencia de FVP en mujeres españolas.

También ha de señalarse que el modelo no ha contemplado los supuestos de adherencia o cumplimiento parcial de los tratamientos, situaciones que pueden mermar la efectividad de los fármacos. Sin embargo, como se han comparado los bifosfonatos en sus presentaciones semanales, se puede esperar que los problemas de no adherencia o incumplimiento ocurran en una menor proporción que si se hubiesen comparado presentaciones diarias de los fármacos. Además, en los resultados del estudio REAL se observó la misma tasa de falta de adherencia en ambos tratamientos⁸.

Este análisis pone de manifiesto, a través de herramientas de simulación farmacoeconómicas, los resultados favorables al uso de risedronato semanal comparado con alendronato genérico en el tratamiento de

la osteoporosis. Los resultados de este modelo pueden ayudar en la toma de decisiones sobre el uso racional de los recursos sanitarios, algo esencial en un ámbito tan importante como la osteoporosis, donde el coste anual en la Unión Europea del tratamiento de las fracturas se ha estimado en 25 billones de euros³⁰, y se espera que llegue a los 76,8 millones en el año 2050³¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of the lifetime osteoporosis impact. *Arch Inter Med.* 1991;151:2026-32.
2. Sosa Henríquez M. Presentación. *Medicine.* 2006;9 Extr. 1: I-II.
3. Díaz M, Gómez C, Díaz-Naves M, Díaz-López JB, et al. Could we assume in the clinical practice the WHO densiometric criteria for the diagnosis of osteopenia and osteoporosis? *Osteoporos Int.* 1996;6 Suppl 1:154.
4. Díaz M, Moro MJ. Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas. *Medicine.* 2006;9 Extr. 1:15-8.
5. Sculpher M, Torgerson D, Goeree R, et al. 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> (visitado el 3 de junio de 2008).
6. International Osteoporosis Foundation. Key Statistics for Europe. Disponible en: <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html> (visitado el 6 de marzo de 2007).
7. Sosa M, Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. *Medicine.* 2006;9 Extr. 1:35-9.
8. 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 risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007;18:25-34.
9. 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> (visitado el 3 de junio de 2008).
10. Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de la osteoporosis determinada por densitometría ósea en la población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001;116:86-8.
11. 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.
12. Rodríguez Barrios JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp.* 2004;28:231-42.
13. Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp.* 2000;24:241-7.
14. Tosteson A, Jönsson B, Grima D, O'Brien B, Black D, Adachi J. Challenges for model-based economic evaluations of postmenopausal osteoporosis interventions. *Osteoporos Int.* 2001; 12:849-57.
15. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3109-15.
16. Zethraeus N, Borgström F, Ström O, Kanis JA, Jönsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis-a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int.* 2007;18:9-23.
17. Black DM, Palermo L, Grima DT. Developing better economic models of osteoporosis: considerations for the calculation of the relative risk of fracture. *Value Health.* 2006;9:54-8.
18. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas de salud: mortalidad. 2002. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2003/en/Annex2-es.pdf> (visitado el 3 de junio de 2008).
19. Sosa M, Segarra MC, Limiñana JM, Hernández D, 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.
20. Serra JA, Garrido G, Vidal M, Brañas F, Ortiz J. Epidemiología de la fractura de cadera en ancianos en España. *An Med Interna (Madrid).* 2002;19:389-95.
21. 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.
22. Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (visitado en julio de 2007).

23. Age-specific utility values for the general female population. Statistics Canada. Life Tables, Canada and provinces. Catalogue number 84-537. Ottawa, Ontario, Canada; 1995-1997. Disponible en: <http://www.statcan.ca/cgi-bin/downpub/freepub.cgi?subject=2966#2966> (visitado el 3 de junio de 2008).
24. Tosteson A, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality adjusted life years. *Osteoporos Int.* 2001;12: 1042-9.
25. Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badia X, Antoñanzas F, del Llano J. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122:423-9.
26. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)*. 1994;103:143-9.
27. Ortún V. 30.000 euros por AVAC. *Economía y Salud*. 2004; boletín informativo n.º 49. Disponible en: <http://www.aes.es/Publicaciones/es49.pdf> (visitado el 3 de junio de 2008).
28. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD. Greater first year effectiveness drives favourable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int.* 2008;19:687-97.
29. Soto J, Avendaño C. Evaluación de la efectividad: ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos existentes para su conocimiento. *Inv Clin Farm.* 2003;6:31-3.
30. European Union Osteoporosis Consultation Panel. *Osteoporosis in the European Community: Action Plan*; 2003. Disponible en: www.iofbonehealth.org/publications/eu-policy-report-of-2003.html (visitado el 22 de agosto de 2007).
31. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int.* 2005;6:229-38.