

Elena Tragni

SEFAP, Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## Costo-efficacia della terapia con statine in prevenzione primaria

Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, Bibbins-Domingo K, Goldman L  
**Cost-Effectiveness of Statin Therapy for Primary Prevention in a Low-Cost Statin Era**  
Circulation 2011; 124:146-153

### Introduzione

La malattia coronarica (CHD) è la causa principale di morte negli Stati Uniti.

Le statine riducono i livelli di colesterolo LDL, gli eventi CHD e la mortalità. Un uso più diffuso di questi farmaci potrebbe avere un grande impatto su morbilità e mortalità, ma il loro utilizzo è stato limitato da preoccupazioni sulla reale efficacia, sui potenziali effetti avversi e sui costi in soggetti con basso rischio di CHD a breve termine.

A seguito della crescente evidenza di provata efficacia della terapia con statine anche nelle popolazioni a basso rischio e della contemporanea diminuzione dei prezzi di questi farmaci, conseguente alla messa in commercio dei generici, è ragionevole che le linee guida ne estendano l'uso. Analisi precedenti suggeriscono, per esempio, che quando le statine costano meno di 0,67 dollari a pillola, può essere costo-efficace trattare tutte le persone con colesterolo LDL  $\geq 130$  mg/dL. Tuttavia, dato che i benefici ottenibili trattando i soggetti a basso rischio sono minimi, risultano più determinanti sull'uso delle statine gli eventuali eventi avversi e la qualità della vita dei soggetti in terapia. Ad oggi nessuna analisi ha esaminato come questi fattori potrebbero limitare la prescrizione delle statine nel contesto attuale di presenza sul mercato di statine a basso costo.

È stato utilizzato un modello consolidato di simulazione computerizzata per proiettare i tassi di eventi, i costi e il rapporto costo-efficacia di un trattamento con statine più aggressivo, raccomandato dalle linee guida *Adult Treatment Panel III* che definivano i target di terapia per i pazienti con rischio basso di CHD e/o livelli bassi di colesterolo LDL.

Sono state individuate le strategie di trattamento più ampie possibili che fossero costo-efficaci o comportassero un risparmio sui costi e successivamente è stata effettuata un'estesa analisi di sensibilità per determinare quali fattori potrebbero limitare l'ampliamento delle indicazioni delle statine, assumendo che vi sia un accesso universale ai generici a basso costo.

### Metodi e Risultati

Sono state simulate le strategie di prescrizione ampliata di statine con il *Coronary Heart Disease Policy Model*, un modello di Markov di simulazione computerizzata di incidenza, prevalenza, mortalità e costi di CHD nella popolazione statunitense con età  $>35$  anni.

Se le statine costassero \$4/mese, le soglie di trattamento del colesterolo LDL  $>160$  mg/dL per i soggetti a basso rischio (0-1 fattore di rischio),  $>130$  mg/dL per i soggetti a rischio moderato ( $\geq 2$  fattori di rischio e rischio a 10 anni  $<10\%$ ) e  $>100$  mg/dL per i soggetti a rischio moderato-alto ( $\geq 2$  fattori di rischio e rischio a 10 anni  $>10\%$ ) ridurrebbero i costi sanitari annuali di 430 milioni di dollari rispetto alle linee guida ATP III. Queste soglie di trattamento configurano una *cost-saving strategy*. L'abbassamento della soglia a  $>130$  mg/dL per le persone con nessun fattore di rischio e a  $>100$  mg/dL per le persone con un fattore di rischio e/o il trattamento di tutte le persone a rischio moderato o moderato-alto, indipendentemente dai livelli di C-LDL, fornirebbero benefici sanitari aggiuntivi di \$9900/anno di vita aggiustato per la qualità. Tali soglie di trattamento configurano una *maximum-impact strategy*.

Questi risultati non sono sensibili alle assunzioni relative ai principali effetti avversi (tra cui il diabete associato alle statine ed ipotetici effetti gravi), mentre sono sensibili ad ampie variazioni nell'efficacia delle diverse statine o alla mancata utilità a lungo termine, per la quale il paziente potrebbe accettare di perdere da 30 a 80 giorni di vita per evitare 30 anni di terapie con le statine.

### Discussione

Il lavoro dimostra che se le statine fossero universalmente disponibili al costo di 4 dollari al mese e si potesse applicare l'assunzione di efficacia anche ai soggetti a basso rischio, un'eventuale ampliamento del loro utilizzo oltre quanto raccomandato dalle linee guida di prevenzione primaria delle CHD sarebbe costo-efficace. La completa implementazione della *cost-saving strategy* (il più ampio allargamento del trattamento con risparmio dei costi per tutti i gruppi di rischio CHD) potrebbe evitare 14.000 decessi per malattia coronarica ogni anno e consentire il risparmio di oltre 1,4 miliardi di dollari all'anno rispetto ai livelli attuali di trattamento. La completa implementazione della *maximum-impact strategy* (il più ampio allargamento del trattamento con evidenze di costo-efficacia per tutti i gruppi a rischio) potrebbe evitare il 6,3% di tutti i decessi per CHD negli Stati Uniti (quasi 4 volte l'effetto derivato dall'attuazione

---

Corrispondenza:

Elena Tragni, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, via Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: elena.tragni@unimi.it

completa delle linee guida ATP(III) con un rapporto costo-efficacia favorevole.

Le proiezioni ricavate hanno importanti limitazioni:

- I risultati si basano sull'assunzione di disponibilità universale delle statine a basso costo.
- I trial sulle statine forniscono una prova relativamente consistente della riduzione del rischio, ma in letteratura vi sono incongruenze e mancanze che questa analisi non può pienamente colmare.
- Il modello dello studio presuppone che possano essere ottenuti benefici simili nei soggetti appartenenti a tutti i sottogruppi di rischio, a tutti i gruppi etnici/razziali, a entrambi i sessi e per 30 anni di terapia.
- Vi sono incertezze circa l'effetto delle statine sulla mortalità complessiva.
- In accordo con le precedenti linee guida ATP e metanalisi, questo modello si basa sull'assunzione semplificata che le statine agiscano esclusivamente attraverso una riduzione percentuale del colesterolo LDL, cosicché la riduzione del rischio relativo sia proporzionale alle condizioni basali di rischio di malattia coronarica e di livelli di LDL; tuttavia, queste relazioni non sono sempre valide.
- Infine, si è scelto di condurre l'analisi all'interno del contesto consolidato verso cui i medici e i *policymakers* hanno familiarità.

Per la maggior parte delle popolazioni in prevenzione primaria, in cui i trial hanno già mostrato l'efficacia delle statine, è stata evidenziata la costo-efficacia o addirittura il potenziale risparmio. È scarsamente probabile che gli effetti avversi superino i benefici in ogni sottogruppo in cui le statine risultino efficaci.

Poiché continuano a emergere dati aggiuntivi sulla prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, i risultati di questo studio dovrebbero rassicurare i *policymaker* sulla costo-efficacia di un'eventuale estensione delle raccomandazioni prescrittive delle statine. I potenziali benefici per la salute e i risparmi dei costi sanitari derivati dalla prevenzione degli eventi coronarici dovranno essere bilanciati con la possibilità di effetti avversi a lungo termine della terapia.

La ricerca futura sulle statine, attraverso grandi trial sugli individui a basso rischio e studi di farmacovigilanza post-marketing, potrà contribuire a ridurre l'incertezza sugli effetti avversi, a determinare se i benefici delle statine si estendano a gruppi non attualmente ben rappresentati nei trial randomizzati e ad accettare l'eventualità di avere individui sani che assumono regolarmente una terapia preventiva.

## Alternative alle terapie potenzialmente inappropriate nei software di prescrizione

Hume AL, Quilliam BJ, Goldman R, et al.

**Alternatives to potentially inappropriate medications for use in e-prescribing software: triggers and treatment algorithms.**

BMJ Qual Saf 2011; 20: 875-884.

### Introduzione

La fase prescrittiva del processo terapeutico è associata ad oltre la metà degli errori che causano eventi avversi da farmaci (ADE) prevenibili. La prescrizione elettronica, più comunemente conosciuta come *e-prescribing*, ha rappresentato un approccio tecnologico indirizzato alla riduzione di ADE potenzialmente prevenibili. L'*e-prescribing* è la trasmissione diretta di dati sulla prescrizione dai computer degli ambulatori a quelli delle farmacie. Questi sistemi tengono conto anche del profilo di sicurezza del paziente, supportando le decisioni cliniche e permettendo la condivisione dei dati tra diversi prescrittori. La tecnologia ha caratteristiche avanzate che consentono a un prescrittore di accedere alle informazioni del formulario al momento della prescrizione. Il medico scrive una prescrizione per un paziente utilizzando il computer e il software avvisa il prescrittore nel caso di una potenziale interazione farmaco-farmaco o farmaco-malattia.

Con l'aumento dell'utilizzo della prescrizione elettronica e delle tecnologia di informazione sanitaria (*health information technology*, HIT) negli Stati Uniti, è divenuta chiara la rilevanza clinica di questi strumenti.

D'altra parte, gli alert del computer, che sistematicamente comunicano anche le interazioni farmacologiche clinicamente irrilevanti al medico prescrittore impegnato nelle quotidiane attività cliniche, possono essere ignorati, anche se molto importanti.

Obiettivo dello studio era descrivere le fasi di sviluppo di una lista di farmaci coinvolti negli alert (*trigger*) e di algoritmi di trattamento per la prescrizione elettronica *evidence-based* di terapie potenzialmente inadeguate (*potentially inappropriate medications*, PIM) negli anziani.

### Metodi

Sono stati individuati algoritmi di trattamento standardizzati destinati ai medici che si apprestano a prescrivere PIM a pazienti anziani. Attraverso una revisione dell'aggiornamento 2003 dei criteri di Beers (criteri di inappropriata prescrizione nell'anziano), sono stati identificati i PIM, considerando inizialmente tutti i farmaci previsti dai criteri. Anche se sono molti i farmaci potenzialmente inappropriati per gli adulti anziani, come le statine somministrate alla fine della vita, si è cercato di identificare i farmaci per cui esistessero preoccupazioni note e largamente condivise circa il loro uso, sia in termini di sicurezza che di limitata efficacia.

**Tabella 1** Elenco dei 15 farmaci e dei corrispondenti alert, gestiti dagli algoritmi di trattamenti identificati

Farmaci trigger	Alert breve	
<b>Benzodiazepine e farmaci anticolinergici</b>		
Alprazolam $\geq 2$ mg/die	Alert di dosaggio, sensibilità aumentata negli anziani	[continua]
Diazepam	Prolungata emivita negli anziani, alto rischio di caduta	[continua]
Ciclobenzaprina	Alto rischio di reazioni anticolinergiche	[continua]
Idroxyzina	Alto rischio di reazioni anticolinergiche negli anziani	[continua]
Oxibutinina (a rilascio regolare)	Alto rischio di reazioni anticolinergiche negli anziani	[continua]
<b>Antidepressivi</b>		
Amitriptilina	Alto rischio di reazioni anticolinergiche e sedazione negli anziani	[continua]
Doxepina	Alto rischio di reazioni anticolinergiche e sedazione negli anziani	[continua]
Fluoxetina (giornaliera)	Prolungata emivita negli anziani, alto rischio di reazioni avverse	[continua]
<b>Farmaci per il dolore</b>		
Indometacina	Alto rischio di reazioni avverse al sistema nervoso centrale negli anziani	[continua]
Ketoralac	Alto rischio di sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale, pressione elevata e insufficienza cardiaca cronica negli anziani	[continua]
Piroxicam	Alto rischio di sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale, pressione arteriosa elevata e insufficienza cardiaca cronica negli anziani	[continua]
Propoxifene	Mancanza di efficacia negli anziani con rischio aumentato di reazioni avverse	[continua]
<b>Farmaci cardiovascolari</b>		
Amiodarone	Limitate evidenze di sicurezza ed efficacia negli anziani e alto rischio di prolungamento del QT e torsione di punta	[continua]
Digossina (>0,125 mg/die)	Alert di dosaggio, aumento del rischio di tossicità negli anziani	[continua]
Doxazosina	Alto rischio di ipotensione e secchezza delle fauci negli anziani	[continua]

In seguito, a sette farmacisti è stato chiesto di rivedere l'elenco dei 39 PIM dai criteri di Beers e di indicare quali farmaci venivano dispensati nelle loro farmacie. Ciò ha ridotto il numero di PIM da 39 a 15 sulla base della limitata prescrizione di molti dei farmaci identificati.

È stata condotta una vasta ricerca in letteratura per fornire la base della formulazione di raccomandazioni alternative per i PIM. Il rationale delle modifiche suggerite è stato discusso fino al raggiungimento di un accordo sugli algoritmi dei trattamenti finali. Il team di ricerca ha quindi passato in rassegna gli algoritmi per valutarne il contenuto generale e la probabile efficacia come alert di prescrizione. Il giudizio della probabile efficacia della segnalazione era basato principalmente sulla appropriatezza dell'alternativa farmacologica proposta dalla segnalazione, includendo considerazioni sulla sicurezza e sull'efficacia del farmaco alternativo per quella condizione, la disponibilità di un farmaco generico, la familiarità e la dimestichezza dei medici con quel composto, ecc. Questa valutazione è stata anche effettuata sulla base dell'esperienza dei membri del team di ricerca, che erano farmacisti o medici.

Nei 15 algoritmi di trattamento che suggerivano terapie alternative (vedi Tabella 1), per ciascun farmaco, lo schermo mostra inizialmente un breve avviso in un font rosso (ad esempio per diazepam, "Prolungata emivita negli anziani, alto rischio di caduta"). I medici possono premere il pulsante [continua] posto al termine di questa frase per ottenere ulteriori informazioni riguardanti la segnalazione nella forma di una breve spiegazione in merito alla questione specifica con il farmaco potenzialmente inappropriato per gli anziani

["Le benzodiazepine più vecchie, come diazepam, hanno una emivita prolungata grazie alla solubilità lipidica e alla presenza di metaboliti attivi. Nei pazienti anziani, la loro emivita può potenzialmente superare diversi giorni, con conseguente prolungata sedazione e aumento del rischio di cadute e fratture. In caso di reale necessità, le benzodiazepine a breve o intermedia durata d'azione sono da preferire."]. Diversi farmaci alternativi vengono poi visualizzati sullo schermo, con l'intento di aiutare i prescrittori ad identificare facilmente una terapia farmacologica potenzialmente più appropriata [alprazolam 0,125-0,25 mg 2xdie, non superare i 2 mg giornalieri; buspirone 5 mg 2xdie, fino a 20-30 mg/die, non superare i 60 mg giornalieri; lorazepam 0,5 mg 2 o 3xdie, non superare i 3 mg giornalieri; oxazepam 10 mg 2 o 3xdie, non superare i 60 mg giornalieri].

È stato reclutato un campione volontario per la costituzione di due *focus group*; i partecipanti dovevano utilizzare l'*e-prescribing*. Dopo aver condotto una revisione sistematica della letteratura, il team multidisciplinare di ricercatori ha preparato un elenco di domande aperte, tra cui domande sui *trigger* e sugli algoritmi sviluppati, sulla conoscenza generale dei farmaci previsti dai criteri di Beers, sul flusso di lavoro, sulle opinioni dei partecipanti circa i problemi incontrati nella gestione dei pazienti e delle loro medicine.

### Risultati

I medici nei *focus group* hanno sostenuto l'utilità nella loro pratica clinica dei *trigger* e degli algoritmi di trattamento basati sull'evidenza, incorporati nei loro sistemi elettronici di prescrizione; tuttavia hanno

chiaramente affermato che i *trigger* devono essere attentamente progettati per essere efficienti e meno ridondanti. I partecipanti hanno descritto la frustrazione di *trigger* e alert con informazioni di cui erano ben consapevoli, di avvisi che si ripetevano a causa della frequenza con cui si presentavano pazienti affetti dalla stessa patologia o perché l'alert giungeva a ogni visita dello stesso paziente, di messaggi di prescrizione inappropriata quando in realtà il medico in quel caso aveva prescritto consapevolmente un trattamento specifico.

### Conclusioni

Nel complesso, la discussione dei *focus group* ha indicato che i *trigger* e gli algoritmi di trattamento basati sull'evidenza sarebbero ben accolti dai medici di base se fossero focalizzati su informazioni altamente critiche, se rappresentassero uno strumento affidabile e preciso e fossero progettati per avere un recupero efficiente delle informazione. Questi risultati supportano la fattibilità dello sviluppo di tali algoritmi come strumento per i medici in ambito clinico, che riconoscono negli alert elettronici, al momento della prescrizione, il potenziale per migliorare la sicurezza del paziente nel contesto ambulatoriale.

La valutazione dei risultati è però condizionata da alcuni limiti: tutti i medici in questo studio utilizzavano già un software di prescrizione elettronica, perciò rappresentano probabilmente gli utenti con maggiore esperienza di *e-prescribing* nell'ambito della cura primaria. Inoltre, poiché la conoscenza scientifica è dinamica, gli algoritmi di trattamento mostrati e le terapie alternative consigliate sono sensibili ai cambiamenti nel tempo e devono quindi essere aggiornati.

## Efficacia comparativa di tre bifosfonati orali

Martin KE, Yu J, Campbell E, Abarca J, White J  
**Analysis of the Comparative Effectiveness of 3 Oral Bisphosphonates in a Large Managed Care Organization: Adherence, Fracture Rates, and All-Cause Cost**  
J Manag Care Pharm. 2011; 17: 596-609.

### Introduzione

Nonostante l'ampia disponibilità e l'alto grado di utilizzo dei bifosfonati orali, i tassi di fratture e i costi medici associati risultano ancora troppo rilevanti. Negli Stati Uniti la spesa per fratture dovute all'osteoporosi ha infatti raggiunto una somma stimata in 19 milioni di dollari nel 2005 ed è destinata a crescere fino a 25,3 milioni di dollari nel 2025.

Le eventuali differenze nel rischio di frattura fra i composti di questa classe farmacologica non sono state ancora quantificate per mancanza di trial di alta qualità, *head-to-head*, randomizzati, che abbiano preso in esame questo end point hard. Le evidenze attualmente disponibili provenienti da trial randomizzati e controllati con placebo mostrano che alendronato e risedronato riducono i tassi di fratture vertebrali e non vertebrali, mentre ibandronato riduce solo quelli di fratture vertebrali.

Sono stati pubblicati anche diversi studi osservazionali sui farmaci osteoporotici. Un'analisi recente di Halpern et al. (2011) ha mostrato che una bassa aderenza al trattamento (*medication possession ratio* [MPR] <80%) era associata a un aumento del 37% nel rischio di fratture e del 12% nei costi medici per tutte le cause. Tuttavia, non sono disponibili dati sull'efficacia comparativa sui tassi di frattura dei tre bifosfonati orali più comunemente utilizzati (alendronato, risedronato e ibandronato) e su aderenza e costi sanitari totali per periodi di terapia superiori a 12-18 mesi.

Obiettivo dello studio era di determinare se vi sono differenze tra i tre bifosfonati orali per quanto riguarda l'aderenza, il costo totale della terapia e l'efficacia nel ridurre i tassi di fratture in un'ampia popolazione di assistiti.

### Metodi

Lo studio si è basato su database amministrativi farmaceutici e clinici ottenuti da 14 piani sanitari geograficamente diversificati negli Stati Uniti, che comprendevano approssimativamente 14 milioni di individui. Sono stati selezionati i soggetti con almeno una prescrizione di alendronato, risedronato o ibandronato durante il periodo di osservazione (1 gennaio 2005 - 31 ottobre 2007). La prima registrazione della prescrizione di un bifosfonato per l'osteoporosi veniva definita come data indice. I soggetti sono stati seguiti per 12, 24 o 36 mesi, in funzione del periodo di adesione al piano sanitario. Il tasso di possesso del farmaco (*medication possession ratio*, MPR) è stato misurato come giorni

complessivi di fornitura del farmaco per il periodo considerato, calcolati sommando i giorni coperti da ciascuna prescrizione e dividendo per la lunghezza del periodo.

Ad esempio, nel caso di un'osservazione di un anno per un bifosfonato somministrato giornalmente o settimanalmente, l'aderenza viene rispettivamente così calcolata:

$$MPR_{12 \text{ MESI}} = \frac{\sum (\text{N. cpr/confez.} \times \text{N. confez./prescr})}{365 \text{ gg}}$$

$$MPR_{12 \text{ MESI}} = \frac{\sum ((\text{N. cpr/confez.} \times 7) \times \text{N. confez./prescr})}{365 \text{ gg}}$$

In caso di cambio del principio attivo o di aumento/diminuzione del dosaggio, i giorni di copertura stimati venivano sommati per tutti i tipi di farmaci assunti durante il follow-up.

Gli end point comprendevano:

- la prima frattura incidente e le percentuali di individui con almeno una frattura dopo sei mesi dalla data indice;
- il numero di giorni dalla data indice alla prima frattura incidente, misurati come tempo all'insorgenza dell'evento con l'analisi di regressione a rischi proporzionali di Cox;
- la spesa sanitaria totale per tutte le cause (quota prevista dal piano sanitario inclusa la eventuale compartecipazione del soggetto).

### Risultati

Sono stati inclusi nello studio 45.939 individui (n=24.909 alendronato, n=13.834 risedronato, n=7196 ibandronato).

Nell'analisi a 12 mesi, gli MPR per i tre farmaci erano confrontabili (MPR medi compresi tra 0,57-0,58). Dopo 24 mesi si riducevano per tutti e tre i principi

attivi, tuttavia quelli di alendronato (media 0,50; IC 95% 0,49-0,50) e risedronato (media 0,50; 0,49-0,51) erano leggermente più alti rispetto a quello di ibandronato (media 0,47; 0,46-0,48). A 36 mesi gli MPR erano ancora più bassi (medie comprese tra 0,44-0,47) (Tabella 1).

Non vi erano differenze statisticamente significative tra gli agenti anti-osteoporosi nelle percentuali di soggetti con almeno una frattura a 12, 24 e 36 mesi (tassi a 36 mesi: alendronato 4,41%, risedronato 4,38%, ibandronato 6,28%; p=0,102). Il numero di soggetti con frattura/e per mese di follow-up erano 0,0020 per alendronato, 0,0021 per risedronato e 0,0022 per ibandronato (p=0,087 complessivamente). Tuttavia, dopo aggiustamento per le caratteristiche individuali, gli utilizzatori di alendronato mostravano un rischio più basso del 12% (*hazard ratio* 0,88; 0,78-0,99; p=0,034) di incorrere in una frattura incidente rispetto agli utilizzatori di ibandronato all'interno del periodo di follow-up (Figura 1).

Nei primi 12 mesi successivi alla data indice, gli utilizzatori di ibandronato avevano costi sanitari per tutte le cause, non aggiustati, più alti [deviazione standard] (\$7,464 [\$15,975]) rispetto agli utilizzatori di alendronato (\$7,233 [\$16,671]) e risedronato (\$ 6,983 [\$16,870]; p<0,001 per entrambi i confronti), con differenze approssimativamente di \$19 e \$40 per mese, rispettivamente. I risultati dell'analisi non aggiustata a 24 mesi erano simili, mentre non vi erano differenze significative di costo a 36 mesi. Dopo aggiustamento per le caratteristiche individuali, le differenze complessive di costo per i tre bifosfonati a 12, 24 e 36 mesi non erano significative.

### Conclusioni

Questa analisi retrospettiva comparativa su alendronato, risedronato e ibandronato, che ha utilizzato i dati raccolti in database amministrativi nazionali e quindi su una vasta popolazione in terapia, mostra per i tre farmaci tassi simili di aderenza e livelli paragonabili dei costi

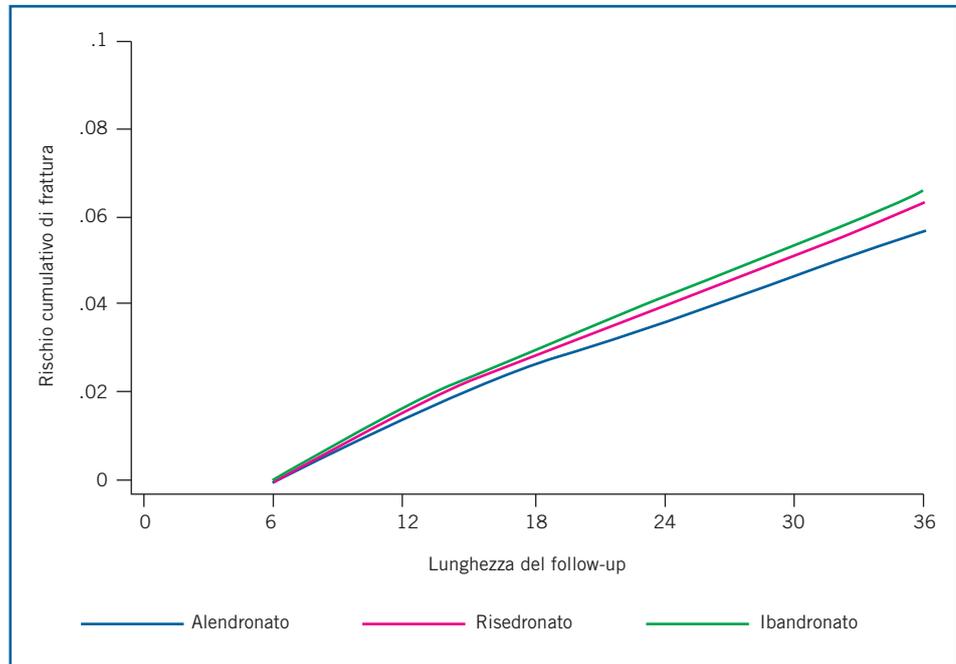
**Tabella 1** Aderenza (MPR) ai farmaci antiosteoporotici a 12, 24 e 36 mesi

	N	Media	DS	Mediana	IC al 95%
<b>12 mesi dalla data indice</b>					
Alendronato	24909	0,58	0,35	0,61	0,57-0,58
Risedronato	13834	0,58	0,36	0,61	0,57-0,59
Ibandronato	7196	0,57	0,36	0,58	0,57-0,58
<b>24 mesi dalla data indice</b>					
Alendronato	11232	0,50	0,36	0,46	0,49-0,50
Risedronato	6398	0,50	0,36	0,46	0,49-0,51
Ibandronato	2492	0,47	0,35	0,41	0,46-0,48
<b>36 mesi dalla data indice</b>					
Alendronato	4359	0,44	0,35	0,36	0,43-0,46
Risedronato	2530	0,47	0,35	0,41	0,45-0,48
Ibandronato	394	0,44	0,36	0,36	0,39-0,47

MPR medication possession ratio; DS deviazione standard; IC intervallo di confidenza

**Figura 1**

Analisi di Kaplan-Meier per il rischio di frattura (aggiustata per età, sesso, regione, piano sanitario, punteggio in base all'indice di comorbilità di Deyo-Charlson, comorbilità pre-indice e farmaci concomitanti)



complessivi per spese sanitarie per tutte le cause. I tassi assoluti non aggiustati di frattura erano piccoli e non differivano significativamente tra i tre composti, ma dopo aggiustamento per le caratteristiche individuali, il rischio di frattura era inferiore del 12% negli utilizzatori di alendronato.

Un'analisi di efficacia comparativa come quella qui descritta può contribuire a colmare il vuoto presente nei trial randomizzati controllati, fornendo ulteriori evidenze sugli esiti di diverse alternative di trattamento, soprattutto mettendo a confronto i composti più recenti con quelli già noti.