

# Análisis del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud del tratamiento de la osteoporosis con calcio y vitamina D3, en relación con el cumplimiento terapéutico

Concha Martínez Cano<sup>1</sup>; Leticia Camins de Valdenebro<sup>1</sup>; Concha Aparicio<sup>1</sup>; Carlos Rubio-Terrés<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nycomed Pharma, Madrid, España

<sup>2</sup>Health Value, Madrid, España

## Resumen

**Introducción:** La adherencia al tratamiento es reconocida como un factor clave para el éxito del tratamiento de la osteoporosis (OP) y para la reducción del riesgo de fracturas óseas. Por otra parte, la administración de un tratamiento crónico mediante un comprimido al día en lugar de dos comprimidos al día puede aumentar el cumplimiento terapéutico.

**Objetivo:** Valorar el impacto sobre el presupuesto del Sistema Nacional de Salud (SNS) del tratamiento de la OP con el medicamento Mastical<sup>®</sup> D Unidía, recientemente comercializado, que se administra en una sola dosis diaria de 1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D3, asumiendo que sustituirá parcialmente a dos medicamentos anteriormente comercializados con comprimidos de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D3 (Mastical<sup>®</sup> D Limón y Naranja) que se administran dos veces al día.

**Métodos:** Se realizó un análisis del impacto presupuestario, estimando la población afectada a partir de los datos de ventas al mayorista de Mastical<sup>®</sup> D Limón y Naranja. Se efectuaron dos análisis: (i) considerando únicamente el coste de adquisición de los medicamentos y (ii) considerando también los costes estimados de las fracturas óseas, en relación con las posibles diferencias de cumplimiento del tratamiento con uno o dos comprimidos diarios. La influencia del cumplimiento del tratamiento con calcio y vitamina D3 en el riesgo de aparición de fracturas óseas en OP se obtuvo de un metaanálisis publicado. Se consideraron reducciones teóricas del cumplimiento como consecuencia del número de comprimidos diarios, de acuerdo con otro metaanálisis. Los precios de los medicamentos y los costes asociados a las fracturas óseas (de cadera y vertebrales) se obtuvieron de fuentes españolas y se presentan en euros (€) del año 2009.

**Resultados:** La introducción de Mastical<sup>®</sup> D Unidía (sustituyendo parcialmente a Mastical<sup>®</sup> D Limón y Naranja) en el trienio 2010-12, y considerando únicamente el coste de adquisición de los tratamientos, produciría un gasto adicional de 30.445 € (un 0,43% más respecto al presupuesto trienal actual). Por el contra-

rio, considerando también los costes estimados por fracturas óseas relacionadas con el incumplimiento del tratamiento, el ahorro trienal estimado con Mastical<sup>®</sup> D Unidía oscilaría aproximadamente entre un mínimo de 445.000 € (en el caso de que tan solo se mejorase el cumplimiento en un 5% de los pacientes) y un ahorro máximo de 9,5 millones de €, en el supuesto de que se mejorase el cumplimiento en la totalidad de los pacientes.

**Conclusiones:** Según lo indicado por el presente estudio, el tratamiento de la osteoporosis con un comprimido diario de calcio y vitamina D3 puede reducir el riesgo de fracturas óseas y generar ahorros para el SNS, en comparación con el tratamiento con dos comprimidos diarios.

**Palabras clave:** osteoporosis, calcio, colecalciferol, cumplimiento, impacto presupuestario

## Abstract

**Introduction:** Adherence to treatment is a widely accepted key factor for a successful therapy for osteoporosis (OP) and for fracture risk reduction. It is also known that taking a single table per day, instead of two tablets, can improve compliance with long-term drug therapy.

**Objective:** To assess impact on National Health Service (NHS) budget of a OP therapy using a recently launched drug formulation, Mastical<sup>®</sup> D Unidía, containing calcium 1000 mg and vitamin D3 800 IU, to be taken once daily, that will partially replace two previously marketed formulations: tablets containing calcium 500 mg and vitamin D3 400 IU (Mastical<sup>®</sup> D Limón and Naranja) that must be taken twice daily.

**Methods:** A budget impact analysis was performed. Involved population was estimated from wholesaler sales data for Mastical<sup>®</sup> D Limón and Naranja. Two analyses were performed: (i) taking into account only drug acquisition costs, and (ii) taking into account also estimated costs for bone fractures, related to potential compliance differences when using one vs. two tablets per day. Calcium and vitamin D3 compliance impact on fracture risk in OP was obtained from a published meta-analysis. Theoretical reductions in compliance due to the number of tablets per day were based on another meta-analysis. Drug prices and costs associated to (hip and vertebral) fractures were obtained from Spanish sources and are shown in 2009 euros (€).

**Results:** Mastical<sup>®</sup> D Unidía availability (partially replacing Mastical<sup>®</sup> D Limón and Naranja) in the 2010-12 period, when taking into account only drug acquisition costs, would cause additional expenses of 30,445 € (a 0,43% increase in current three-year budget). On the other hand, when taking into account also estimated costs from fractures related to lack of compliance, the three-year savings with Mastical<sup>®</sup> D Unidía would range from a minimum amount of 445,000 € (for an improved compliance in 5% of patients) to a maximum value of 9.5 million euros, for an improved compliance in all patients.

**Conclusions:** According to the present study, osteoporosis therapy using a single calcium and vitamin D3 tablet per day can reduce fracture risk and cause saving for NHS, compared to a two-tablet per day dosage.

**Keywords:** osteoporosis, calcium, cholecalciferol, patient compliance, budget impact

## Introducción

Actualmente se define la osteoporosis (OP) como una enfermedad sistémica esquelética, caracterizada por baja densidad mineral ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente incremento de la fragilidad ósea y del riesgo de fracturas<sup>[1]</sup>. La OP es un proceso silente que merma la calidad del hueso hasta que, por un traumatismo o una sobrecarga, se produce la rotura micro o macroscópica del hueso y éste se fractura<sup>[2]</sup>. Según los datos de los estudios epidemiológicos disponibles, se estima que en España la incidencia anual de fracturas de cadera en mujeres de 50 años o más es superior a los 400 casos por 100.000 habitantes<sup>[3]</sup> y que se producen unas 25.000 fracturas óseas al año a consecuencia de la OP, lo que origina un coste directo de al menos 126 millones de € (tan solo los costes hospitalarios debidos a las fracturas vertebrales supondrían un gasto anual de 42 millones de €) y unos costes indirectos de 420 millones de €<sup>[4,5]</sup>.

Según los estudios que han incluido grandes grupos poblacionales con OP, la calidad de vida está afectada significativamente en los pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas y con fractura de cadera<sup>[6]</sup>. Esta última se asocia, además, con una reducción en la esperanza de vida de un 10%-20%, más marcada en el primer año después de la fractura<sup>[7]</sup>.

El objetivo principal del tratamiento de la OP es evitar la aparición de fracturas, ya sea la primera o las siguientes. Por otra parte, debe tratar de mejorar la calidad de vida del paciente, aliviando el dolor cuando aparezca y corrigiendo las circunstancias intercurrentes con influencia sobre el hueso que puedan detectarse<sup>[8]</sup>. Los suplementos de calcio y 800 UI de vitamina D diarios son eficaces en la prevención de las fracturas osteoporóticas<sup>[6,9-13]</sup>. Se deben administrar en las situaciones en que se sospechen o se conozcan carencias de calcio y, en general, en todo paciente en tratamiento por OP<sup>[6,9]</sup>.

La adherencia al tratamiento es reconocida como un factor clave para el éxito terapéutico en la OP y para la reducción del riesgo de fracturas óseas. En el metaanálisis de Tang y cols.<sup>[12]</sup> se observó que en las pacientes con una alta tasa de cumplimiento del trata-

miento con calcio y vitamina D (80%) se produjo una reducción en el riesgo de fractura ósea (RR: 0,76 [IC del 95% 0,67-0,86]) estadísticamente significativa; por el contrario, en las pacientes con un bajo cumplimiento terapéutico, la reducción del riesgo no fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo (RR: 0,96 [IC del 95% 0,91-1,01]). Asimismo, la importancia del cumplimiento del tratamiento ha sido puesta de manifiesto en otros estudios<sup>[14,15]</sup>.

Actualmente es ampliamente aceptado que la administración de un tratamiento crónico mediante un comprimido al día en lugar de dos comprimidos al día puede aumentar de manera considerable el cumplimiento terapéutico<sup>[16]</sup>. En concreto, según el metaanálisis de Claxton y cols.<sup>[17]</sup>, que revisó 76 estudios clínicos, el cumplimiento con una dosis diaria frente a dos puede aportar un aumento del cumplimiento del orden de un 10%.

Teniendo en cuenta lo anteriormente indicado, el objetivo del presente estudio fue valorar el impacto sobre el presupuesto del Sistema Nacional de Salud (SNS) del tratamiento de la OP con el medicamento Mastical<sup>®</sup> D Unidía, recientemente comercializado, que se administra en una sola dosis diaria de 1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D3, asumiendo: (i) que sustituirá parcialmente a dos medicamentos anteriormente comercializados con comprimidos de 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D3 (Mastical<sup>®</sup> D Limón y Naranja) que se administran dos veces al día; (ii) que las pautas posológicas tendrán un impacto sobre el cumplimiento terapéutico y (iii) que la adherencia al tratamiento afectará al riesgo de fracturas óseas.

## Métodos

El análisis del impacto presupuestario, es un instrumento de especial relevancia para la toma de decisiones del SNS. Se realizó un análisis de este tipo con el objetivo de valorar el impacto sobre el presupuesto del SNS de la comercialización del medicamento Mastical<sup>®</sup> D Unidía, partiendo de las siguientes premisas: (i) actualmente, Mastical<sup>®</sup> D se comercializa en dos formas distintas bajo prescripción médica:

Mastical® D sabor Limón y Mastical® D sabor Naranja; (ii) Mastical® D sabor Limón contiene 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D3. Está indicado en la “prevención y tratamiento de la deficiencia de calcio y vitamina D en ancianos” y “como coadyuvante del tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de calcio y vitamina D”. La dosis de Mastical® D sabor Limón es de un comprimido dos veces al día<sup>[18]</sup>. El precio de venta al público más IVA (PVPiva) de Mastical® D sabor Limón (60 comprimidos) es de 9,55 €<sup>[19]</sup>; (iii) Mastical® D sabor Naranja contiene 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D3. Está indicado en el “tratamiento de los estados carenciales de calcio y vitamina D” y “como coadyuvante del tratamiento específico de la osteoporosis (posmenopáusica, senil, terapia corticosteroidea) en pacientes con riesgo elevado de sufrir deficiencias combinadas de calcio y vitamina D o en aquéllos en los que esta deficiencia esté confirmada”. La dosis de Mastical® D sabor Naranja es de 2 comprimidos masticables al día<sup>[20]</sup>. El PVPiva de Mastical® D sabor Naranja (60 comprimidos) es de 10,74 €<sup>[19]</sup>; (iv) el nuevo medicamento, Mastical® D Unidía tiene la misma indicación que Mastical® D Limón, muy similar a la de Mastical® D Naranja, pero la dosis por comprimido es el doble (1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D3), motivo por el cual sólo debe tomarse un comprimido al día<sup>[21]</sup>. El PVPiva aprobado para Mastical® D Unidía (30 comprimidos) es de 11,16 €<sup>[19]</sup>; (v) se asume que Mastical® D Unidía sustituirá parcialmente a Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja, en concreto se hicieron suposiciones teóricas de sustitución del 10%, 8% y 8% en el primero, segundo y tercer año, respectivamente, de Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja; (vi) según el metaanálisis de Claxton y cols.<sup>[17]</sup>, que revisó 76 estudios clínicos, el cumplimiento terapéutico con una dosis diaria frente a dos puede aumentar en un 10%; (vii) según el metaanálisis de Tang y cols.<sup>[12]</sup>, en promedio, consiguiendo un adecuado cumplimiento, puede reducirse el riesgo de fracturas un 20%. Sin embargo, en el análisis se consideraron cinco supuestos: que el aumento del cumplimiento por la dosis única dé lugar a un cumplimiento adecuado (al menos del 80%) en el 100% (mejor caso teórico), 75%, 50%, 25%, 10% y 5% (peor caso teórico) de los

pacientes; y, por último, (viii) se consideró que aproximadamente el 10,2% de los pacientes tratados con calcio puede sufrir una fractura, conforme al estudio de Prince y cols.<sup>[15]</sup>.

Se analizó el impacto presupuestario para el SNS de la sustitución parcial por Mastical® D Unidía de los medicamentos utilizados actualmente (Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja), durante un periodo de tres años (de 2010 a 2012). Se consideraron los costes siguientes: (i) los PVPiva para la adquisición de los tratamientos (Mastical® D Unidía, Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja) considerando que el coste para el SNS es el 60% del PVPiva; y (ii) el coste de las fracturas óseas, que se calculó como el promedio del coste de la fractura de cadera (7.945 €) y la vertebral (2.447 €) (costes actualizados al año 2009) a partir de fuentes españolas<sup>[22]</sup>. Los costes de adquisición de los medicamentos se obtuvieron de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>[19]</sup> y de la Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos<sup>[23]</sup>. Todos los costes se presentan en euros (€) del año 2009.

La población objeto del AIP se estimó a partir de los datos de ventas (unidades y €) al mayorista de Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja<sup>[24]</sup>.

El impacto presupuestario para el SNS (IPSNS) se calculó con la fórmula siguiente<sup>[25,26]</sup>:

$$\text{IPSNS} = (\text{CM}_a * [\text{N}_a - \text{N}_n]) + (\text{CM}_n * \text{N}_n) - (\text{CM}_a * \text{N}_a)$$

en donde  $\text{CM}_a$  es el coste medio por paciente tratado con Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja;  $\text{N}_a$  es el número de pacientes actualmente en tratamiento con Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja; y, finalmente,  $\text{CM}_n$  y  $\text{N}_n$  son, respectivamente, el coste medio del nuevo tratamiento (Mastical® D Unidía) en un paciente y el número de pacientes que se trataría con Mastical® D Unidía en lugar de los fármacos actuales, en el nuevo escenario hipotético.

Se hicieron dos tipos de análisis: (i) considerando únicamente los costes de adquisición de los tratamientos; y (ii) considerando también los costes estimados por fracturas óseas debidos al incumplimiento del tratamiento. En este último caso, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para una tasa de descuento

anual del 3,5%, conforme a la recomendación del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido<sup>[27]</sup>.

## Resultados

Considerando únicamente los costes de adquisición de los tratamientos

El coste de un tratamiento de 60 comprimidos de Mastical® D (60% del PVPiva para el SNS y teniendo en cuenta que Mastical® D Naranja abarca el 88% de las ventas totales de Mastical® D) es igual a 6,36 €. El coste de un tratamiento de 30 comprimidos de Mastical® D Unidía (60% del PVPiva para el SNS) es de 6,70 €, por tanto, 4 céntimos de € más. Por este motivo, al cabo de tres años de la introducción de Mastical® D Unidía, la sustitución de Mastical® D (Limón y Naranja) produciría un gasto adicional de 30.445 € (un 0,46% más respecto al presupuesto trienal actual) (Tabla 1).

Considerando también los costes estimados por fracturas óseas debidos al incumplimiento del tratamiento

Como puede observarse en la Tabla 2, el ahorro trienal estimado con Mastical® D Unidía oscilaría aproximadamente entre un mínimo de 445.337 € (en el caso de que tan solo se mejorase el cumplimiento en un 5% de los pacientes) y un ahorro máximo de alrededor de 9,5 millones de € en el supuesto de que se mejorase el cumplimiento en todos los pacientes.

De acuerdo con el metaanálisis de Claxton y cols.<sup>[17]</sup>, antes mencionado, que revisó 76 estudios, el cum-

plimiento con una dosis diaria frente a dos puede aumentar en un 10%. En este caso, se produciría un ahorro para el SNS de 921.120 € (Tabla 2).

Considerando los valores mínimo y máximo de CMa (393,31 € y 650,56 € con Mastical® D Limón y Naranja) y CMn (388,18 € y 645,75 € con Mastical® D Unidía) y un aumento del cumplimiento del 5%, se obtendrían ahorros para el SNS de 459.437 € y 430.890 €, respectivamente. Finalmente, para el mismo aumento del cumplimiento terapéutico, con valores medios de los costes del incumplimiento, y para una tasa de descuento anual del 3,5%, el ahorro trienal para el SNS sería de 419.241 € (Tabla 2).

## Discusión

Según lo indicado por el presente estudio, el tratamiento de la OP con un comprimido diario de calcio y vitamina D3 puede reducir el riesgo de fracturas óseas y generar ahorros para el SNS, en comparación con el tratamiento con dos comprimidos diarios. Este resultado se debe principalmente a dos premisas asumidas en el análisis: que la toma de un comprimido diario aumenta el cumplimiento terapéutico en comparación con la toma de dos comprimidos diarios y, además, que la mejora del cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la OP puede reducir el riesgo de fracturas óseas. Estas premisas están avaladas por dos metaanálisis de ensayos clínicos. Conforme a los resultados del metaanálisis de Claxton y cols.<sup>[17]</sup> que revisó 76 estudios, el cumplimiento con una dosis diaria frente a dos puede aumentar en un 10%, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por otra parte, en el metaanálisis de Tang y cols.<sup>[12]</sup>, que incluyó 29 estudios con más de 63.000

**Tabla 1.** Resultados del análisis del impacto presupuestario de la introducción de Mastical® D Unidía en España, considerando únicamente los costes de adquisición de los medicamentos (€ de 2009) (costes para el SNS: 60% del PVPiva).

Ítem	Año 2010	Año 2011	Año 2012	Total 3 años
IPSNS	11.496 €	9.381 €	9.568 €	30.445 €
Variación del coste	0,54%	0,43%	0,43%	0,46%
Coste sin Mastical D Unidía	2.148.288	2.191.254	2.235.079	6.574.622

Abreviaturas: IPSNS: impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud; PVPiva: precio de venta al público, más el IVA; SNS: Sistema Nacional de Salud.

**Tabla 2.** Resultados del análisis del impacto presupuestario de la introducción de Mastical® D Unidía en España, considerando también los costes por fracturas óseas relacionadas con el incumplimiento del tratamiento (€ de 2009) (costes para el SNS: 60% del PVPiva).

Ítem	Año 2010	Año 2011	Año 2012	Total 3 años
<b>Con Mastical D Unidía aumenta el cumplimiento en todos los pacientes</b>				
IPSNS	-3.581.593 €	-2.922.580 €	-2.981.031 €	<b>-9.485.204 €</b>
Variación del coste	-2,05%	-1,64%	-1,64%	-1,77%
Coste sin Mastical D Unidía	174.616.547	178.108.878	181.671.055	534.396.480
<b>Con Mastical D Unidía aumenta el cumplimiento en el 75% de los pacientes</b>				
IPSNS	-2.683.321 €	-2.189.590 €	-2.233.381 €	<b>-7.106.292 €</b>
Variación del coste	-1,54%	-1,23%	-1,23%	-1,33%
Coste sin Mastical D Unidía	174.616.547	178.108.878	181.671.055	534.396.480
<b>Con Mastical D Unidía aumenta el cumplimiento en el 50% de los pacientes</b>				
IPSNS	-1.785.048 €	-1.456.599 €	-1.485.731 €	<b>-4.727.379 €</b>
Variación del coste	-1,02%	-0,82%	-0,82%	-0,88%
Coste sin Mastical D Unidía	174.616.547	178.108.878	181.671.055	534.396.480
<b>Con Mastical D Unidía aumenta el cumplimiento en el 25% de los pacientes</b>				
IPSNS	-886.776 €	-723.609 €	-738.082 €	<b>-2.348.467 €</b>
Variación del coste	-0,51%	-0,41%	-0,41%	-0,44%
Coste sin Mastical D Unidía	174.616.547	178.108.878	181.671.055	534.396.480
<b>Con Mastical D Unidía aumenta el cumplimiento en el 10% de los pacientes</b>				
IPSNS	-347.813 €	-283.815 €	-289.492 €	<b>-921.120 €</b>
Variación del coste	-0,20%	-0,16%	-0,16%	-0,17%
Coste sin Mastical D Unidía	174.616.547	178.108.878	181.671.055	534.396.480
<b>Con Mastical D Unidía aumenta el cumplimiento en el 5% de los pacientes</b>				
IPSNS	-168.158 €	-137.217 €	-139.962 €	<b>-445.337 €</b>
Variación del coste	-0,10%	-0,08%	-0,08%	-0,08%
Coste sin Mastical D Unidía	174.616.547	178.108.878	181.671.055	534.396.480
<b>Costes CMA y CMn mínimos para un aumento del cumplimiento en el 5% de los pacientes</b>				
IPSNS	-173.482 €	-141.562 €	-144.393 €	<b>-459.437 €</b>
Variación del coste	-0,10%	-0,08%	-0,08%	-0,09%
Coste sin Mastical D Unidía	174.616.547	178.108.878	181.671.055	534.396.480
<b>Costes CMA y CMn máximos para un aumento del cumplimiento en el 5% de los pacientes</b>				
IPSNS	-162.703 €	-132.766 €	-135.421 €	<b>-430.890 €</b>
Variación del coste	-0,09%	-0,07%	-0,07%	-0,08%
Coste sin Mastical D Unidía	174.616.547	178.108.878	181.671.055	534.396.480
<b>Costes CMA y CMn medios, aumento del cumplimiento del 5% y descuento anual del 3,5%</b>				
IPSNS	-158.305 €	-129.177 €	-131.760 €	<b>-419.241 €</b>
Variación del coste	-0,10%	-0,08%	-0,08%	-0,08%
Coste sin Mastical D Unidía	165.156.859	168.459.996	171.829.196	505.446.050

Abreviaturas: CMA: coste medio por paciente tratado con Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja; CMn: coste medio del nuevo tratamiento (Mastical® D Unidía) en un paciente; IPSNS: impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud; PVPiva: precio de venta al público, más el IVA; SNS: Sistema Nacional de Salud.

pacientes tratados con calcio y vitamina D, se observó una clara relación entre el cumplimiento terapéutico y la reducción del riesgo de fracturas óseas.

El cumplimiento de la suplementación con calcio y vitamina D es un problema real en España, como se ha puesto de manifiesto en dos estudios recientes<sup>[28,29]</sup>. En concreto, en el estudio de Castelo-Branco y cols., realizado en más de 7.000 pacientes, al cabo

de un año de tratamiento el 27,7% de los mismos lo había interrumpido y tan solo el 31,2% de los pacientes lo cumplieron adecuadamente<sup>[28]</sup>.

Según los resultados del presente estudio, teniendo en cuenta que el cumplimiento de la suplementación con calcio y vitamina D es vital en la prevención de las fracturas óseas de la osteoporosis<sup>[30]</sup> y que la reducción en el número de tomas diarias puede mejo-

rar ese cumplimiento, puede concluirse que el tratamiento de la osteoporosis con un comprimido diario de calcio y vitamina D3, puede reducir el riesgo de fracturas óseas y generar ahorros para el SNS, en comparación con el tratamiento con dos comprimidos diarios.

## Financiación y conflicto de intereses

Estudio realizado con una ayuda a la investigación de Nycomed Pharma, SA.

Los autores declaran no haber tenido conflictos de intereses que sean directamente pertinentes para el contexto de este estudio.

## Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
2. Nogués X. Epidemiología de la osteoporosis. En: Sosa M (Coord). *Protocolos de medicina interna: osteoporosis*. Sociedad Española de Medicina Interna, 2004: 43-52.
3. Naves M. Fracturas por osteoporosis en la mujer española. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 413-4.
4. Sociedad Española de Reumatología. La osteoporosis genera al año unos costes directos de más de 126 millones de euros y 420 millones en costes indirectos. Disponible en URL: <http://www.ser.es/actualidad/noticias.php?id=1447> (consulta: 24 de septiembre de 2010).
5. Bouza C, López T, Palma M, Amate JM. Hospitalised osteoporotic vertebral fractures in Spain: analysis of the national hospital discharge registry. *Osteopor Int* 2007; 18: 649-57.
6. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2007.
7. Cummings SR, Melton III L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-7.
8. Sosa M, Hernández D. Tratamiento de la osteoporosis. En: Sosa M (Coord). *Protocolos osteoporosis*. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna, 2004: 125-43.
9. Sosa M, Gómez MJ, Recker RR, Cannata-Andía JB, del Pino J, Nogués FX, Valdés C (Panel de Expertos). Documento de posición sobre el papel del calcio y la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. Madrid: Multimédica Proyectos SL, 2008.
10. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
11. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23.
12. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
14. Zhu K, Devine A, Prince RL. Effects of calcium supplementation on fracture on fracture prevention depend on patient compliance. 18<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society. Oral abstract OR4. Disponible en URL: [www.anzbums.org.au/asm2008](http://www.anzbums.org.au/asm2008) (consulta: diciembre de 2009).
15. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IA. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure. Results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 869-75.
16. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
17. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Mastical D sabor limón 500 mg/400 UI comprimidos masticables. Disponible en URL: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67800&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consulta: 24 de septiembre de 2010).
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Mastical. Disponible en URL: <https://sinaem4.aged.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=retornoPresentaciones> (consulta: 24 de septiembre de 2010).
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Mastical D sabor naranja comprimidos masticables. Disponible en URL: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65097&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consulta: 24 de septiembre de 2010).
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Mastical D Unidia 1000 mg/800 UI comprimidos masticables. Disponible en URL: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71639&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consulta: 24 de septiembre de 2010).
22. Hart WM, Rubio-Terrés C, Burrell A, Aristegui I, Escobar-Jiménez F. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas con risedronato o alendronato. *Reemo* 2002; 11: 97-104.
23. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: 24 de septiembre de 2010).
24. Ventas (unidades y euros) al mayorista de Mastical® D Limón y Mastical® D Naranja. Nycomed Pharma, octubre de 2009 (datos en archivo).
25. Rubio-Terrés C, Obrador A, Hinojosa J. Impacto presupuestario del tratamiento de la colitis ulcerosa con dos especialidades de mesalazina equivalentes terapéuticos (Estudio COSTECU). *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2007; 3: 163-71.
26. Brosa M, Gisbert R, Rodríguez JM, Soto J. Principios, métodos y aplicaciones del análisis del impacto presupuestario en el sector sanitario. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2005; 2: 65-78.
27. NICE. Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence, April 2004.
28. Castelo-Branco C, Cortés X, Ferrer M. Treatment persistence

- and compliance with a combination of calcium and vitamin D. *Climacteric* 2009; Dec 1. [Epub ahead of print]
29. Serra A, Sitjar S, Sotoca JM, Alemany L, Contreras B, Hoyo J. Osteopenia en atención primaria: debemos ser más rigurosos? *Reumatol Clin* 2009; 5: 13-7.
  30. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Managem* 2008; 4: 827-36.

---

**Correspondencia:** *Carlos Rubio Terrés*. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. C/ Virgen de Aránzazu, 21. 28034 – Madrid.  
Correo electrónico: [crubioterres@healthvalue.org](mailto:crubioterres@healthvalue.org)