

### **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI NERIDRONATO SODICO ATC M05BA49 (NERIXIA®)**

**Presentata dalla** Commissione Terapeutica Provinciale di Sanluri

**In data** 2008

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi):

Il neridronato è l'unico farmaco in Italia per la cura dell'osteogenesi imperfetta; il neridronato incrementa la massa ossea e riduce il rischio di fratture nei soggetti adulti e pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta.

Il neridronato normalizza la fosfatasi alcalina nel 70% circa dei soggetti pagetici trattati; il costo terapia del neridronato nella malattia ossea di Paget è il più basso rispetto a tutti gli altri amino-bifosfonati in commercio.

## **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON SODIO NERIDRONATO**

### **Osteogenesi Imperfetta**

L'Osteogenesi imperfecta (OI) è un gruppo eterogeneo di disordini ereditari del tessuto connettivo caratterizzato da fragilità ossea ed altri segni di alterazioni connettivali. Gli individui affetti sono particolarmente predisposti alle fratture anche a seguito di traumi molto lievi e la malattia è per questo anche detta "malattie delle ossa fragili". Gli altri segni principali sono osteopenia, vari gradi di bassa statura, deformità ossee progressive, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, lassità ligamentosa. L'OI è il disordine ereditario genetico osseo più frequente, e la sua prevalenza è stimata tra 1 su 10000 a 1 su 20000 nascite. L'eterogeneità clinica dell'OI è ampia, variando da forme letali in periodo perinatale a bambini con statura marcatamente bassa ed ossa deformate, fino a forme con fragilità ossea molto lieve e lieve riduzione della massa ossea e con aspettativa di vita normale, ed infine forme così leggere da eludere la diagnosi clinica.

### **Morbo di Paget**

Il morbo di Paget è una malattia caratterizzata da una alterazione del processo di rimodellamento, che presenta due caratteristiche patologiche: non è finalizzato al mantenimento della integrità strutturale dell'osso e quindi della sua efficienza biomeccanica, avviene con un ritmo esagerato e disordinato. Questo processo, protratto nel tempo, si traduce in un allargamento, indebolimento, deformità, aumentato rischio di frattura e dolore a carico del segmento osseo interessato. La deformità dei segmenti scheletrici colpiti dalla malattia altera la distribuzione del carico meccanico con conseguente aumentato rischio di artrosi secondaria. L'aumento di volume delle ossa coinvolte dal Paget può esitare nella compressione di strutture nervose quando ad essere interessati sono il cranio o la colonna vertebrale. La più tipica di queste radicoliti si manifesta a carico del nervo acustico con sordità secondaria. L'osso pagetico è molto più vascularizzato dell'osso normale e ciò concorre alla comparsa del dolore locale.(1) Anche se l'eziologia rimane in buona parte sconosciuta, oggi sono disponibili terapie molto efficaci nel controllare l'anomalia del rimodellamento. I dati di laboratorio caratteristici si riscontrano nell'elevazione della fosfatasi alcalina sierica.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Negli ultimi anni sono due i tipi di farmaci che sono stati più usati nel trattamento dell' **Osteogenesi imperfetta (O.I.)**: l'ormone della crescita e i bifosfonati. Tra i bifosfonati, il Neridronato sodico è l'unico farmaco autorizzato per l'impiego nella O.I. negli adulti (peraltro solo in Italia). Nessuno dei bifosfonati è al momento autorizzato nei bambini e la conoscenza sugli effetti a lunga durata è molto limitata.(9)

La terapia farmacologica per il **Morbo di Paget** mira a ridurre il turnover osseo e attualmente si basa sull'impiego di bifosfonati di seconda e terza generazione.

Attualmente, per il trattamento della malattia ossea di Paget, sono presenti in PTR i seguenti p.a.:

ATC	Principio attivo	Via di somministrazione	classif.	mod. prescr.
M05BA08	Acido Zoledronico 5mg	ev	H	OSP1 L
M05BA07	Acido risedronico 30MG 14 cpr	os	C	RR
M05BA01	Acido etidronico 30 cpr 300mg	os	A	RR

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La forma farmaceutica ev da 100mg di neridronato sodico (generalmente utilizzata) è classificata in **classe H** – Osp2 , soggetta a prescrizione medica limitativa; La forma farmaceutica ev-im da 25mg di neridronato sodico è classificata in **classe A** –ricetta medica ripetibile

#### Indicazioni registrate

Osteogenesi imperfetta.

Malattia ossea di Paget.

#### ***Osteogenesi imperfetta:***

Da 25 mg a 100 mg e.v., in funzione del peso corporeo, in un'unica somministrazione per infusione lenta, previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. La posologia orientativa è di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 mesi. Negli adulti la dose totale può essere frazionata in dosi i.m. da 25 mg/die fino a 4 giorni consecutivi ogni 3 mesi.

#### ***Malattia ossea di Paget:***

La dose più comunemente raccomandata è di 100 mg e.v. al giorno, per 2 giorni consecutivi, per infusione lenta (almeno 2 ore) previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. Dosi inferiori possono essere sufficienti per forme meno severe di malattia. L'opportunità di ripetere il ciclo terapeutico andrà valutata dopo non meno di 6 mesi, quando l'effetto terapeutico sul turnover osseo (fosfatemia alcalina sierica) del primo ciclo si sarà completamente espresso.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Studi clinici disponibili sul neridronato sodico per la **malattia ossea di Paget**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Uno studio multicentrico (Gatti D. et al.) di fase II, randomizzato, in aperto è stato condotto su 83 pazienti di età compresa tra 41 e 85 anni, affetti da malattia ossea di Paget in fase attiva per stabilire la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del neridronato sodico che è un bifosfonato di terza generazione. Il farmaco è stato impiegato in quattro differenti dosaggi di trattamento (25, 50, 100, 200mg) con l'obiettivo di determinare la relazione dose effetto. La somministrazione è avvenuta per due giorni consecutivi con un follow-up di sei mesi.

L'end-point primario di questo studio era valutare se il neridronato potesse indurre una risposta parziale in più del 90% dei pazienti e una risposta completa in oltre il 50% tramite la riduzione della fosfatasi alcalina sierica totale. Gli end-point secondari erano la variazione dei valori sierici della fosfatasi alcalina ossea e l'escrezione urinaria dell'N-telopeptide.

I risultati dello studio dimostrano che tutte le dosi di Neridronato hanno soppresso significativamente gli indici biochimici di attività della malattia. Dopo un mese di trattamento, nel gruppo che aveva ricevuto 200mg, la percentuale dei pazienti con parziale o con completa risposta era del 94,4% e del 64,7% rispettivamente. Nei quattro gruppi il nadir dei livelli della fosfatasi alcalina totale si è assestato tra il -16% e il -57,5% rispetto ai valori pre-trattamento, con una risposta dose-dipendente che è risultata evidente anche tra i due dosaggi maggiori. Dopo sei mesi di follow-up, la proporzione dei pazienti che presentava ancora una parziale risposta clinica (riduzione della fosfatemia alcalina totale >25%) è risultata correlata alla dose: 98%, 67%, 57% e 21% nei pazienti trattati rispettivamente con 200, 100, 50, 25 mg. La proporzione dei pazienti responder sulla base delle variazioni dei valori sierici della fosfatasi alcalina ossea e dell'escrezione urinaria dell'N-telopeptide erano simili. Il dolore osseo attribuito alla malattia di Paget è stato significativamente ridotto.

In 16 su 83 pazienti è stato osservato un aumento della temperatura corporea e una sindrome simile influenzale che sono scomparse entro 4 giorni.

In un altro studio (*Filipponi P. et al. Bone*) sono stati randomizzati 32 pazienti aventi un'età media di 66 anni affetti da malattia ossea di Paget per valutare l'efficacia e la tollerabilità di 200mg di neridronato. Il farmaco è stato somministrato per infusione endovenosa in dose singola giornaliera o in due dosi di 100mg separate da un intervallo di 24 ore.

Quindici di questi pazienti con diagnosi recente di malattia ossea di Paget non erano mai stati trattati con farmaci antiassorbitivi mentre diciassette erano stati trattati con clodronato ma non avevano ottenuto risultati soddisfacenti.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era determinare il tasso di remissione ovvero la percentuale dei pazienti che avevano raggiunto un livello di fosfatasi alcalina ossea normale. L'endpoint secondario era la riduzione del 50% o più dell'eccesso della fosfatasi alcalina ossea rispetto al basale e la riduzione del dolore osseo nell'arco dei dodici mesi di follow-up.

La remissione dalla malattia si è raggiunta per 21 pazienti (65,6%) ed è stata mantenuta fino al dodicesimo mese di follow-up, senza differenze significative tra chi era stato trattato con l'infusione singola o con le due infusioni o tra pazienti mai trattati o precedentemente trattati con clodronato.

La risposta terapeutica al trattamento si è avuta per 27 pazienti (84,4%) definita come una riduzione percentuale dei valori di fosfatasi alcalina sierica di almeno il 50% rispetto al basale in qualsiasi momento durante i 12 mesi di follow-up

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

In 15 dei 21 pazienti che dovevano ricorrere ad analgesici per controllare il dolore osseo si è ottenuta una riduzione del dolore, che in 8 casi, è stato completamente risolto.

Lo studio di *Merlotti D et Al* è uno studio randomizzato, in aperto, della durata di 15 mesi che ha confrontato il trattamento intravenoso di pamidronato verso zolendronato o neridronato in 90 pazienti con malattia di Paget in fase attiva. In questo studio 60 pazienti sono stati randomizzati a ricevere pamidronato (30 mg per 2 giorni consecutivi ogni 3 mesi) e 30 a ricevere zoledronato (4 mg per infusione endovenosa della durata di 15 minuti).

Dopo sei mesi, i pazienti non responder a pamidronato sono passati al trattamento con zoledronato (4mg in singola infusione) o neridronato (100 mg in infusione per 2 giorni consecutivi).

L' endpoint primario di efficacia era la risposta terapeutica a 6 mesi, definita come la normalizzazione dei livelli di fosfatasi alcalina oppure dalla riduzione di almeno il 75% nell'eccesso di fosfatasi alcalina totale.

Gli endpoint secondari erano la riduzione del dolore osseo, il tempo di raggiungimento del nadir di fosfatasi alcalina e della risposta terapeutica, il punteggio al questionario HAQ (Health Assessment Questionary) e la riduzione percentuale media dal basale nella fosfatasi alcalina ossea.

La normalizzazione dei livelli di fosfatasi alcalina è stata raggiunta nel 93% dei pazienti del gruppo zoledronato vs 35% del gruppo pamidronato ( $p<0,001$ ). Tale normalizzazione è stata mantenuta nel 79% e nel 65% dei pazienti trattati con zolendronato e pamidronato rispettivamente dopo 12 e 15 mesi. Inoltre il 97% dei pazienti trattati con zoledronato aveva raggiunto una risposta terapeutica vs 45% dei pazienti trattati con pamidronato. Il nadir della fosfatemia alcalina era significativamente più basso nel gruppo zolendronato che nel gruppo pamidronato ( $p<0.005$ ).

Dopo sei mesi 33 dei 60 pazienti non responder a pamidronato sono stati trattati con neridronato( $n=15$ ) o con zolendronato( $n=18$ ) mentre i responder hanno continuato la terapia con pamidronato.

Dopo sei mesi dalla ricombinazione si è osservata una risposta terapeutica nel 93% del gruppo trattato con neridronato e 94% nel gruppo trattato con zolendronato. Anche il tasso di normalizzazione tra neridronato(80%) e zolendronato(83%) era simile ed entrambi gli endpoint sono stati mantenuti a 15 mesi dalla visita di base.

Si ritiene importante evidenziare che zolendronato da 5mg (Aclasta) è l'unico dosaggio registrato in Italia dove è invece assente quello da 4mg mentre il pamidronato non ha l'indicazione specifica per la malattia ossea di Paget.

### **Osteogenesi Imperfetta (O.I.)**

Nel 1995, è stato intrapreso in Italia il primo studio (*Adami S. et al.*) clinico controllato "per protocol" in pazienti adulti e pediatrici con Osteogenesi imperfetta in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Associazione italiana dei pazienti con Osteogenesi imperfetta(AsItOI).

Per quanto riguarda la popolazione adulta sono stati randomizzati 78 pazienti a ricevere 100mg di Neridronato per infusione intravenosa in 30 minuti ogni 3 mesi verso nessun trattamento, in rapporto 2:1. Solo 46 pazienti, 23 maschi e 23 femmine in pre-menopausa, hanno terminato i primi due anni di follow-up.

Al gruppo di controllo, alla fine del primo anno, è stata somministrata la terapia con il medesimo bisfosfonato. Tutti i pazienti ricevevano un apporto definito di calcio e vitamina D2 tramite dieta o supplementi. I pazienti venivano visitati ad intervalli di tre mesi, e tutte le valutazioni cliniche, per protocol, venivano effettuate ogni 6 mesi e includevano misure di densitometria ossea (BMD) mediante DXA (dual energy X-ray

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

absorptiometry), analisi biochimiche ematiche e urinarie. La radiografia della colonna è stata eseguita al baseline e a 12 e 24 mesi di follow-up.

Nei primi 12 mesi di trattamento con neridronato, la BMD della colonna e dell'anca è aumentata rispettivamente del  $3.0 \pm 4.6\%$  (SD) e del  $4.3 \pm 3.9\%$  mentre solo piccoli cambiamenti non significativi si sono verificati nel gruppo controllo. Durante il secondo anno di follow-up, nel gruppo in trattamento è stato osservato un'ulteriore incremento del 3,9% e dell'1,5% alla colonna e all'anca rispettivamente.

L'esito della densitometria nei pazienti in trattamento attivo fin dal primo anno, valutato dopo 12 mesi, era simile a quello del gruppo di controllo trattato nel secondo anno e valutato dopo 12 mesi.

L'incidenza di fratture durante il trattamento con neridronato è risultata inferiore, sia rispetto al periodo antecedente lo studio che rispetto al controllo ( $p=0.03$ , RR 0,14; 95%CI, 0.02-1.09). Tredici dei pazienti hanno manifestato sintomi simil-influenzali 24-36 ore dopo la prima infusione ev e una reazione attenuata è stata osservata in quattro pazienti dopo la seconda infusione. Nessun paziente ha accusato ipocalcemia sintomatica o altri effetti avversi associati alla somministrazione ev di aminobisfosfonati (4).

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica (Gatti D. et al.) affetta da osteogenesi imperfetta, 64 bambini di età compresa tra 6 e 11 anni i maschi e 6-9 anni le femmine senza alcun segno di pubertà e non trattati in precedenza con bisfosfonati sono stati randomizzati al trattamento di neridronato (2mg/kg di peso) per infusione ev in 30 minuti, ogni 3 mesi al gruppo attivo (42) o senza alcun trattamento per il gruppo di controllo (22), in rapporto di 2:1. In questo studio controllato, della durata di tre anni, tutti i pazienti hanno completato il trattamento e il periodo di osservazione.

Alla fine del primo anno, nei pazienti di controllo la BMD della colonna e dell'anca è aumentata rispettivamente del 3.5% e 5.7% e nel gruppo neridronato del 18% e 25% ( $p<0,001$  vs controllo).

Durante i due anni di follow-up, il trattamento con neridronato in tutti i pazienti è stato associato ad un incremento della BMD del 10-25% per anno.

Durante il primo anno di osservazione il 45% dei pazienti di controllo ed il 27% dei pazienti in trattamento hanno presentato fratture non vertebrali ma questa differenza non aveva significatività statistica ( $p=0,2$ ). Il numero totale di fratture erano 18 nel gruppo di controllo e 13 nel gruppo trattato con neridronato (RR: 0.36; CI 95% 0.15-0.87;  $p<0.05$ ). L'altezza media individuale è aumentata dello 0.9% nel gruppo controllo e del 2.6% nel gruppo neridronato ( $p<0.01$ ).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, 10 dei pazienti hanno accusato sintomi simil-influenzali 24-36 ore dopo la prima infusione ev e una reazione attenuata si è verificata dopo la seconda infusione(5).

In un altro studio prospettico (Antoniazzi F. et al.), randomizzato, in aperto per protocol aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento con bifosfonati in bambini con una severa forma di Osteogenesi Imperfetta. Per questo, 10 bambini con diagnosi neonatale di osteogenesi imperfetta sono stati trattati con neridronato 2mg/kg ev per 2 giorni consecutivi, ogni tre mesi. Cinque di questi pazienti costituivano il gruppo A e iniziarono la terapia alla nascita, subito dopo la diagnosi, mentre 5, che costituivano il gruppo B, iniziarono la terapia dopo 6 mesi di vita. Dieci bambini, scelti per sesso, età e severità della patologia costituivano il gruppo di controllo (C). Tutti i pazienti venivano controllati ogni tre mesi e fino a 18 mesi.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Dopo i primi sei mesi di trattamento era risultato che il gruppo A aveva avuto un miglioramento significativo della crescita e della diminuzione di fratture rispetto al gruppo B e C. Nei sei mesi successivi si era osservato che il gruppo A e B avevano avuto una significativa riduzione del tasso di fratture rispetto al gruppo C. Dopo un anno di trattamento il livello dell'osteocalcina e del fattore di crescita insulino simile (IGF-I) erano aumentati significativamente solo nel gruppo A. I livelli urinari di calcio, creatinina e del telopeptide N-terminale erano significativamente diminuiti solo nei pazienti trattati con neridronato. Dal punto di vista radiologico era evidente un progressivo miglioramento della struttura vertebrale e la correzione della deformità in tutti i pazienti trattati e soprattutto in quelli del gruppo A.

Il trattamento con cicli di neridronato, iniziato alla nascita subito dopo la diagnosi, ha effetti positivi sulla crescita e sull'incidenza delle fratture.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Le linee guida Italiane per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget (2007) raccomandano l'utilizzo di risedronato o neridronato o zoledronato come prima scelta, in quanto farmaci con documentata efficacia e ufficialmente registrati per la terapia del morbo di Paget (8). La scelta tra neridronato e zoledronato può essere fatta tenendo conto del rapporto costo/beneficio.

Le linee guida italiane, data la disponibilità di valide alternative con l'indicazione registrata per la terapia del Paget, ritengono ingiustificato l'impiego off label di altri bisfosfonati.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il Neridronato è autorizzato nel dosaggio di 25-100 mg per l' "Osteogenesi imperfetta e di 100 mg nella Malattia di Paget". Attualmente il neridronato è l'unico bifosfonato autorizzato per l'impiego nell'osteogenesi imperfetta negli adulti e nei bambini, e si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio fratturativo; l'unico altro trattamento usato è l'ormone della crescita.

Nel morbo di Paget il neridronato si è dimostrato efficace sia nel sopprimere in maniera significativa gli indici dell'attività della malattia che nella riduzione del dolore.

Le linee guida Italiane per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget (2007) raccomandano l'utilizzo di risedronato o neridronato o zoledronato come prima scelta, in quanto farmaci con documentata efficacia e ufficialmente registrati per la terapia del morbo di Paget.

Il costo terapia del neridronato nella malattia ossea di Paget è il più basso rispetto a tutti gli altri amino-bifosfonati in commercio.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Sulla base del dosaggio raccomandato in scheda tecnica, il costo del trattamento di un paziente con **Osteogenesi imperfetta (O.I.)** (100mg ogni 3mesi) è 178 €/anno con neridronato da 100mg e 234,4 €/anno con il dosaggio da 25mg (4f x4gg ogni 3 mesi).

Mentre nella **malattia ossea di Paget**, sempre sulla base del dosaggio raccomandato nella scheda tecnica del neridronato, il costo del trattamento di un paziente è di 89,00€ - 178€ per 1-2 cicli di terapia.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Tale costo è comunque inferiore al costo di un solo ciclo di trattamento con acido zoledronico 5mg(Aclasta) (529,49€) o risedronato 30mg orale/die per 2 mesi (743,7€).

Relativamente ad acido zoledronico la scheda tecnica riporta che non sono disponibili dati specifici sul ritrattamento, benché dopo un singolo trattamento si è osservato un periodo prolungato di remissione nei pazienti che rispondevano alla terapia precedente (24 mesi) mentre per risedronato è previsto un possibile secondo ciclo di terapia da effettuarsi non prima di due mesi dal primo ciclo di terapia.

Per quanto riguarda la rimborsabilità, neridronato nella formulazione generalmente utilizzata (100 mg) e acido zoledronico sono entrambi in fascia H ma con una modalità distributiva diversa. Neridronato è infatti un H OSP2 mentre zoledronato è un H OSP1. Risedronato per il morbo di Paget è in fascia C.

ATC	Principio attivo	Via	classe	mod. prescr.	Unità pos	Costo per conf	posologia
M05BA08	Acido Zoledronico 5 mg Aclasta®	ev	H	OSP1 L	1 F	529,49	una singola inf. ev di Aclasta 5 mg
M05BA07	Acido risedronico 30 mg	os	C	RR	14 cpr	173,53	una cp da 30 mg per os per 2 mesi.
M05BA01	Acido etidronico 300 mg	os	A	RR	30 cps	28,24	300-600 mg al dì (1-2 cps) per 6 mesi.
M05BA49	Acido neridronico 100 mg	ev	H	OSP2	2 F	89,00	<b>O.I.</b> -100mg ogni 3 mesi <b>Paget</b> -200mg event.dopo 6 mesi
M05BA49	Acido neridronico 25 mg  <b>Non è autorizzato l'impiego nella malattia ossea di Paget</b>	im/ev	A	RR	1 F	14,65	<b>O.I.</b> Da 25 mg a 100 mg e.v/3mesi. Negli adulti la dose totale può essere frazionata in dosi i.m. da 25 mg/die fino a 4 giorni consecutivi ogni 3 mesi.

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

☒ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni e/o raccomandazioni**

#### Per le seguenti motivazioni:

Attualmente il neridronato è l'unico bifosfonato autorizzato per l'impiego nell'osteogenesi imperfetta negli adulti, oltre all'ormone della crescita, e si è dimostrato efficace diminuendo l'indice delle fratture.

Nel morbo di Paget il neridronato si è dimostrato efficace sia nel sopprimere in maniera significativa gli indici dell'attività della malattia, che nella riduzione del dolore.



## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Adami S. et al. - Clin Exp Rheumatology 2002; 20: 55-58
2. Filippini P. et al. - Bone Vol. 23 N°6 December 1998: 543-548
3. Merlotti D et al. - J Bone Mineral Reserch Vol. 22 N°10 2007: 1510-1517
4. Adami S. et al. - J Med Res; Vol. 18 N.1 2003-126-130
5. Gatti D. et al. - J Bone Miner Res Vol. 20, N. 5 2005- 758-763
6. Antoniazzi F. et al. - J Pediatr. 2006 Aug;149(2):174-9
7. Gatti D et al. - J Bone Miner Res. 2005 Aug; 20(8):1323-6
8. Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget Italian guidelines for the diagnosis and treatment of Paget's disease of bone Reumatismo, 2007; 59(2):153-168
9. Antoniazzi F. et al. Osteogenesi imperfetta: Linee Guida di trattamento
10. <http://www.asitoi.it/> (accesso il 20.01.2009)
11. Giornale italiano di farmacia clinica, 22, 3, 2008: 429-430
12. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO - Autorizzazione all'immissione in commercio della specialita' medicinale per uso umano «Nerixia» Estratto determinazione AIC/N n. 182 del 27 febbraio 2006; GU n.61 del 14-03-2006