

Refusjonsrapport – zoledronat (Aclasta) til behandling av osteoporose

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere zoledronat i.v. (Aclasta) for pliktmessig refusjon etter Blåreseptforskriften og Legemiddelforskriften.

Indikasjon: Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer. Behandling av Pagets bensykdom.

Det er søkt om refusjon for etablert postmenopausal osteoporose med høy risiko for frakturer. Zoledronat gis som infusjon over minst 15 minutter en gang per år. Det er tidligere gitt refusjon for behandling med zoledronat for postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som ikke kan behandles med bisfosfonater i tablettform.

Det er i en randomisert klinisk studie på postmenopausale kvinner med og uten tidligere brudd, men med lav benmasse tetthet vist at zoledronat reduserer risikoen for vertebrale brudd betydelig. Også risikoen for hoftebrudd ble redusert. I en annen studie på kvinner og menn som nylig hadde gjennomgått kirurgisk behandling etter hoftebrudd ble risikoen forekomst av vertebrale brudd og alle typer kliniske brudd samlet betydelig redusert.

Novartis helseøkonomiske analyse av zoledronat bygger på en deterministisk individmodell med ett års sykler. Modellen følger pasientene til de dør og har kostnad per kvalitetsjustert leveår vunnet som viktigste resultat. Man har samfunnets ressursbruk samlet som kostnadsperspektiv, men produksjonstap eller gevinster er ikke inkludert noe som kan være rimelig ut fra pasientenes alder. Kostnader og helseeffekter ble diskontert med 4 %.

Zoledronat er hovedsakelig sammenliknet med alendronat. Alendronat er det mest brukte legemidlet mot etablert osteoporose i dag og valg av sammenlikningsalternativ synes derfor rimelig.

Risikoen for brudd i en kvinnelig befolkning med etablert osteoporose er modellert ved å ta utgangspunkt i risikoen for brudd i den generelle kvinnelige befolkningen og oppjustere for lav BMD og forekomst av tidligere brudd. Modelleringen har enkelte svakheter, men ser stort sett ut til å være gjort på en tilfredsstillende måte.

For pasienter som får behandling med legemidler reduseres risikoen for brudd og dette er modellert ved hjelp av data fra randomiserte kliniske studier og fra meta-analyser. Det foreligger imidlertid ikke studier der effekten av alendronat og zoledronat på brudd er sammenliknet direkte. Når det gjelder zoledronat hentes effektdata fra den randomiserte studien på kvinner med lav BMD med og uten tidligere brudd mens effektdata for alendronat hentes fra en meta-analyse gjort i forbindelse med NICEs vurdering av legemidler mot osteoporose.

Det er gjort flere kunnskapsoppsummeringer av effekten av alendronat på osteoporotiske brudd med noe ulike resultater. Forskjellene gjelder særlig ikke-vertebrale brudd. Forskjellen i resultater synes stort sett å være resultat av forskjeller i inndelingen av studier og dermed hvilke studier som slås sammen. Meta-analysen Novartis legger til grunn slår sammen studier på tvers av BMD og om pasientene hadde tidligere brudd eller ikke. Andre

kunnskapsoppsummeringer som ser på pasienter med alvorlig osteoporose for seg viser bedre effekt av alendronat. Meta-analysen Novartis legger til grunn finner ikke signifikant heterogenitet mellom studiene noe som indikerer at de kan slås sammen. Forklaringskraften til å finne heterogenitet er imidlertid begrenset i en del tilfeller pga få brudd. FIT-studien på pasienter uten tidligere brudd viste at effekten på kliniske brudd samlet varierte signifikant med BMD. FIT-studiene kan også indikere at effekten på ikke-vertebrale brudd varierer med forekomst av tidligere brudd. Dette er imidlertid to ulike studier og de var ikke designet for å finne forskjell i ikke-vertebrale brudd. Foreliggende data synes dermed ikke å gi noe entydig svar på hvilken meta-analyse man bør velge.

Mange undersøkelser internasjonalt tyder på at compliance og varighet av behandling med perorale bisfosfonater er lavere enn ønskelig. Dette kan gi redusert effekt av behandlingen. Data som kan tallfeste effektreduksjonen foreligger imidlertid i liten grad.

Modelleringen av nyttetap forbundet med brudd er beheftet med vesentlige svakheter. Generelt fester Legemiddelverket større lit til verdiene som er funnet i andre kunnskapsoppsummeringer fordi disse i større grad kommer fra reelle før-etter studier og studier med kontrollgruppe. Studien Novartis har basert seg på har potensielle problemer med hukommelseskjevhet og den har heller ingen kontrollgruppe. På grunn av svakhetene ved studien er det fare for at den overdriver nyttetapet ved brudd. Dette gjelder ærlig nyttetapet ved vertebrale brudd generelt, hoftebrudd utover år 1 og innleggelse i sykehjem etter hoftebrudd. Dette introduserer vesentlig usikkerhet i analysen.

Data om ressursbruk er hentet fra den samme studien som livskvalitetsdataene er hentet fra og har dermed de samme generelle svakhetene. For hoftebrudd og vertebrale brudd antas det at kostnadene etter ett år er representative for årene som kommer. Hvorvidt dette er reelt, kommer an på hvor frisk man kan anta at pasientene blir etter et brudd og om det er riktig å anta man er maksimalt rehabilitert etter ett år. Et lignende problem er at etter som årene går er det naturlig å tenke seg at noen pasienter ville kommet på sykehjem eller fått behov for hjelp i hjemmet uansett, selv om de hadde unngått bruddet. Studien av ressursbruk hadde en høy andel pasienter som var innlagt i sykehus. I virkeligheten er det få pasienter med vertebrale brudd som legges inn i sykehus. Kostnadene knyttet til vertebrale brudd er derfor svært usikre og sannsynligvis overvurdert.

Ifølge Novartis helseøkonomiske analyse er zoledronat dominant strategi sammenliknet med alendronat, dvs. at det både gir bedre effekt og koster mindre. Zolderonat gir 0,14 QALY vunnet per pasient samtidig som det er en innsparing på ca 15 000 kroner.

Novartis gjennomfører hovedsakelig enveis sensitivitetsanalyser og finner at variasjon av mange av parametrene i modellen fortsatt gir resultater som er klart kostnadseffektive. Modellens resultater synes først og fremst følsomme for variasjon i legemidlenes effekt på brudd. Dersom effekten settes lik øverste grense for konfidensintervallet for zoledronat eller nederste for alendronat blir kostnad per QALY vunnet 3 – 400 000 kroner. Etter Legemiddelverkets mening er imidlertid effektforskjellen mellom alendronat og zoledronat beheftet med usikkerhet utover det som omfattes av konfidensintervallene:

- Vi har å gjøre med en indirekte sammenlikning.
- Novartis modellerer kliniske vertebrale brudd, men bruker likevel data for morfometriske vertebrale brudd for alendronat. Dette gir noe mindre risikoreduksjon for alendronat enn det kliniske vertebrale brudd ville gitt. Det er usikkert om det er

rimelig å anta at effekten på kliniske vertebrale brudd og morfometriske vertebrale brudd er den samme.

- Ulike meta-analyser av alendronat gir ulik risikoreduksjon for hoftebrudd. Det er usikkert hvilken analyse som er riktig.

Modellens resultater er også i noen grad følsom for: variasjon i pasientenes risiko for brudd i utgangspunktet, variasjon i livskvalitetstap ved brudd, kostnadene forbundet med brudd og antagelser om compliance ved bruk av alendronat.

Enveis sensitivitetsanalyser vil undervurdere resultatenes usikkerhet. Novartis har derfor også gjort noen flerveis sensitivitetsanalyser. Disse har imidlertid en vesentlig svakhet da variasjon i effekt ikke er inkludert selv om dette er den variabel modellens resultater er mest følsom for.

Det er i modellen antatt at pasientene som får alendronat er 100 % compliant. Mer realistiske antagelser om compliance kan svekke kostnadseffektiviteten ved alendronat. Hvilken effektreduksjon en gitt reduksjon i compliance gir er imidlertid svært usikkert. Antagelser om compliance burde derfor vært integrert bedre i modellen og gjort til gjenstand for mer omfattende sensitivitetsanalyser. Optimal behandlingsslengde for bisfosfonater og sammenhengen mellom behandlingsslengde og effekt etter at behandlingen er avsluttet er også usikker. Novartis kan ha overdrevet tapet i behandlingseffekt etter avsluttet behandling.

Det er ikke gjort probabilistiske sensitivitetsanalyser eller analyser av konsekvensene av å ta feil beslutning. Analysen gir dermed ikke et fullstendig grunnlag for å vurdere usikkerheten.

Legemiddelverkets gjennomgang av søkers helseøkonomiske analyse viser at denne på mange områder er av god kvalitet og bygger på solid dokumentasjon. Legemiddelverket har imidlertid også funnet vesentlige mangler. Dette gjelder særlig:

- Dokumentasjonen for antagelsen om forskjellen i effekt mellom zoledronat og alendronat når det gjelder effekt på brudd. Dette gjelder særlig kliniske vertebrale brudd og hoftebrudd.
- Størrelsen på nyttetapet som følge av brudd.
- Kostnadene forbundet med brudd. Dette gjelder særlig vertebrale brudd.
- Betydningen av compliance for effekten av alendronat og betydningen av behandlingsvarighet for effekten av begge legemidler. Usikkerheten rundt dette er utilfredsstillende modellert.
- Håndteringen av usikkerhet har vesentlige mangler

Etter gjennomgang av den innsendte helseøkonomiske dokumentasjon samt innsendte tilleggsopplysninger finner Legemiddelverket at det er for stor usikkerhet til å kunne konkludere med om zoledronat er kostnadseffektivt for hele pasientpopulasjonen det er søkt refusjon for. Det er tidligere gitt generell refusjon for pasienter som ikke kan behandles med perorale bisfosfonater. Legemiddelverket mener derfor at refusjonssøker ikke har vist at kostnadene ved bruk av zoledronat står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi, jf. legemiddelforskriftens § 14-13. Legemiddelverket finner derfor at zoledronat ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering	1
2	Søknadslogg	5
3	Introduksjon/Bakgrunn.....	6
3.1	Beskrivelse av det underliggende helseproblem	6
3.1.1	Epidemiologi	6
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter.....	7
3.2.1	Effekt mål	7
3.2.2	Ulike behandlinger mot osteoporose og brudd.....	8
3.2.3	Bisfosfonater.....	8
3.2.4	Compliance og effekt.....	11
4	Behandling med zoledronat (Aclasta)	13
4.1	Indikasjon.....	13
4.2	Virkemekanisme	13
4.3	Effektstudier, design og resultater	13
4.3.1	HORIZON-2301	13
4.3.2	HORIZON-2310 (19)	14
4.4	Bivirkninger	17
4.5	Dosering	17
4.6	Bruk og salg	17
5	En legemiddeløkonomisk analyse av zoledronat (Aclasta).....	18
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	18
5.1.1	Innledning.....	18
5.1.2	Sammenlikningsalternativ	19
5.1.3	Pasientkjennetegn	19
5.1.4	Modellering av risiko for brudd.....	19
5.1.5	Sannsynlighet for innleggelse på sykehjem.....	20
5.1.6	Sannsynlighet for død.....	21
5.2	Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	24
5.2.1	Risikoreduksjon som følge av behandling.....	24
5.2.2	Nytte/livskvalitet	30
5.3	Analysens kostnadsperspektiv	34
5.4	Kostnader	34
5.4.1	Legemiddel- og administrasjonskostnader	34
5.4.2	Bivirkningskostnader.....	35
5.4.3	Kostnader relatert til osteoporotiske brudd.....	35
5.5	Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	37
5.6	Sensitivitetsanalyser.....	38
6	Diskusjon.....	42
6.1	En totalvurdering	42
7	Konklusjon	44
8	Referanser.....	45



2 Søknadslogg

Refusjonssøker: Novartis Norge A/S.
Preparat: Aclasta 5 mg infusjonsvæske
Virkestoff: Zoledronat
Indikasjon: Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer. Behandling av Pagets bensykdrom.
ATC-nr: M05BA06
Søknadsprosess: Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 12-10-2007
Evt. opphold i saksbehandlingen: 14-03-2008 til 13-05-2008
Saksbehandlingstid: 198 dager

Søknaden gjelder zoledronat til behandling av osteoporose. Zoledronat finnes også på markedet i form av Zometa som brukes til forebygging av skjelettrelaterte hendelser (patologiske frakturer, ryggmargskompresjon, bestråling eller kirurgisk behandling av skjelettmetastaser, eller tumorindusert hyperkalsemi) hos pasienter med utbredt kreftsykdom som involverer skjelettet. Zoledronat (Aclasta) skal gis som en infusjon over minst 15 minutter en gang per år.

Novartis har søkt om refusjon etter sykdomspunkt 42 etablert osteoporose, a) bisfosfonater. Etter dette har refusjonsordningen blitt endret og nye refusjonskoder innført. Sykdomspunkt 42 tilsvarer følgende refusjonsområde i den nye ordningen:

Refusjonsberettiget bruk:

Etablert postmenopausal osteoporose med høy risiko for frakturer.

Refusjonskode:

L95 Osteoporose (ICPC)

Vilkår: Benmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner/menn (T-score < -2,5) og ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd).

M80 Osteoporose med patologisk brudd (ICD)

Vilkår: Benmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner/menn (T-score < -2,5) og ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd).

Legemiddelverket har tidligere gitt zoledronat refusjon for behandling av etablert osteoporose hos postmenopausal kvinner med økt risiko for frakturer med følgende vilkår:

56: Benmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner/menn (T-score < -2,5) og ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd).

128: Til behandling av postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter fordi de: - har gastrointestinale plager (dysfagi, øsofagitt, sår i øsofagus eller magesekken, forsnævninger eller operativ reseksjon av hele/deler av magesekken) som er til hinder for oral behandling eller - ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter slik at doseringsanvisningene for behandling med bisfosfonat tabletter ikke kan overholdes

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Skjelettet består hovedsakelig av benvev. Benvevet har en organisk bestanddel bestående av særlig kollagenfibre som gir bøye- og strekkfasthet. Det har imidlertid også en uorganisk bestanddel, hovedsakelig kalsiumfosfat. Den uorganiske bestanddelen utgjør 70 % av skjelettets vekt (1). Kalsiumsaltene gir stivhet og trykkfasthet.

Benvevet fornyes gjennom hele livet og omtrent 10 % av benvevet fornyes i løpet av et år (1). Det er en avstemt balanse mellom oppbygging og nedbryting av benvev. Det finnes tre typer celler i benvev som står for denne fornyelsen. Osteoblastene bygger opp beinsubstansen, mens osteoklastene bryter den ned. I tillegg har vi osteocytene som er dannet fra osteoblaster og vedlikeholder beinsubstansen. Forholdet mellom oppbygging og nedbygging varierer gjennom livet, men også med fysiske påkjenninger. Fysisk aktivitet fører til oppbygging av benmasse eller hindrer tapet. Under vekst fram til og med puberteten dominerer oppbyggingen, mens benmassen hos eldre mennesker reduseres. Hos kvinner er tapet av benmasse betydelig etter menopausen.

Osteoporose er en skjelettsykdom med redusert mengde benvev og med forandringer i benstrukturen slik at benvevets styrke er svekket (1), noe som gir økt risiko for brudd. Ikke alle eldre eller kvinner etter menopausen utvikler osteoporose. Det er først når bentapet blir tilstrekkelig stort at man definerer dette som osteoporose. WHO-kriteriene sier at man skal ha en benmasse (BMD/BMC) som ligger 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittlig benmasse hos friske, unge, voksne kvinner før det defineres som osteoporose (2). Osteoporose gir seg kliniske utslag i såkalte lavenergibrudd dvs. et brudd ved så små ytre påkjenninger (traumer) at det er rimelig å tilskrive en betydelig del av årsaken for bruddet til svekkelse av benets styrke. Etablert osteoporose er definert som ett eller flere lavenergibrudd og benmasse over 2,5 standardavvik under gjennomsnittlig benmasse hos friske, unge, voksne kvinner (2). Eks på lavenergibrudd er hoftebrudd etter fall fra stående stilling. De hyppigste typene brudd er: brudd i ryggen (vertebrale brudd), lårhalsbrudd og underarmsbrudd.

Av de ulike typene brudd er det lårhalsbrudd som har de mest alvorlige konsekvensene både for pasientene og samfunnet. Lårhalsbrudd gir en økning i mortalitet på 15 – 20 % hos eldre (3) og fører ofte til sykehusinnleggelse. Det er også denne typen brudd som fører til størst livskvalitetstap og tap av funksjon.

Det er en rekke risikofaktorer for å utvikle osteoporose og brudd. Noen er ikke påvirkelige: høy alder, kjønn, tidligere brudd, alder da menopausen inntreffer, arv, etnisitet og kroppslengde. Andre er påvirkelig: fysisk passivitet, lav vekt og kroppsmasseindeks (BMI), kortisonbehandling, lav bentetthet, røyking, alkoholforbruk, lav soleksponering, falltendens (4).

3.1.1 Epidemiologi

Ifølge Sosial og helsedirektoratet er det usikkert hvor mange kvinner i Norge som har BMD lavere enn WHO's osteoporosegrense, dvs. t-skåre lik eller lavere enn -2.5, men i en undersøkelse fra Oslo fant man at 14-36 % av kvinner over 50 år hadde osteoporose, avhengig av hvor i skjelettet man målte. I en annen undersøkelse fra Tromsø fant man at ca. 30 % av kvinner over 50 år og vel 60 % av kvinner over 70 år hadde osteoporose målt i underarmen. (5)

Tabellen under viser andel av kvinner i Sverige med osteoporose etter WHO's definisjon. Tallene er beheftet med en viss usikkerhet, men viser at en relativt stor andel av den kvinnelige befolkning over 50 år har osteoporose. Andelen som har etablert osteoporose vil være vesentlig mindre.

Tabell 1. Andel av kvinner i Sverige med osteoporose etter WHO's definisjon (2).

	50 – 59 år	60 – 69 år	70 – 79 år	80 – 89 år
Ved måling i lårhals	7 %	22 %	31 %	36 %
Ved måling i ryggstøyle	13 %	36 %	43 %	33 %

Forekomsten av brudd øker i den vestlige verden. Mye av økningen skyldes økende andel eldre i befolkningen, men også andre og til dels ukjente faktorer. Hyppigheten av osteoporotiske brudd i Skandinavia er høyest i verden. Hvorfor det er slik er ikke fullstendig kjent (2). Ifølge Sosial- og helsedirektoratet regner man med at det årlig forekommer ca. 9000 hoftebrudd og 15 000 håndleddsbrudd hos voksne i Norge. De anslår også at 140 000 norske kvinner har forandringer i ryggen som følge av kompresjonsbrudd. Vi vet derimot ikke hvor mange av disse pasientene med brudd som har osteoporose (T-skåre lik eller lavere enn -2.5). (5). Risikoen for at en svensk 50-årig kvinne skal rammes av hoftebrudd i den gjenstående del av sin levetid er i gjennomsnitt 23 % og for virvelbrudd 15 %. Insidensen av hoftebrudd i Sverige er ca. 20 per 10 000 innbyggere (4).

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

3.2.1 Effektmål

Benmineraltetthet brukes for å diagnostisere osteoporose. Benmineraltettheten kan måles på ulike måter og på ulike steder i kroppen. Måling ved ulike teknikker og på ulike steder vil gi ulike resultater. Benmineraltetthet måles i gram per kubikkcentimeter ben i kroppen. Målet består altså av benmineralinnholdet (BMC – Bone Mineral Content) målt i gram og en standardisering ved å se benmineralinnholdet i forhold til total benstørrelse målt i cm^2 (BMD – Bone Mineral Density).

Selv om benmineraltetthet kan måles på ulike måter og ulike steder i kroppen er Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) den best etablerte teknikken og har størst nøyaktighet og presisjon i måleverdiene. Relasjonen mellom en gitt endring i benmineraltetthet og en gitt endring i risiko for brudd er imidlertid mindre klar (3). Dette betyr at man ikke kan forutsi at en endring i benmineraltetthet på 0,5 standardavvik gir en bestemt endring i risiko for brudd. I tillegg til at mange andre faktorer spiller inn på risiko for brudd er benmineraltetthet heller ikke den eneste egenskapen ved ben som har en betydning. Også kvaliteten på benet (det som kalles mikroarkitektur) har en betydning.

I og med at det ikke eksisterer en klar sammenheng mellom endring i BMD og endring i risiko for brudd er også BMD av mindre interesse som endepunkt. Bentetthet er derfor i beste fall kun et mellomliggende endepunkt. Det man først og fremst er interessert i er å hindre brudd. Dette må derfor regne som det klinisk viktige (harde) endepunktet.

Heller ikke måling av brudd og risiko for brudd er ukomplisert. Når det gjelder kompresjonsbrudd i ryggen kan man måle disse med røntgen (morfometriske brudd) eller man inkluderer kun symptomatiske kliniske brudd, dvs. brudd der pasienten har klare symptomer på brudd, særlig smerte. En god del virvelbrudd som oppdages med røntgen kan gi ingen eller få symptomer. Insidensen av brudd er derfor høyere målt ved røntgen enn når man ser på brudd oppdaget klinisk. I en helseøkonomisk sammenheng kan det argumenteres for å fokusere på klinisk oppdagede brudd fordi det er disse som vil bli behandlet og QALY-estimatene tar ofte utgangspunkt i slike brudd (3).

3.2.2 Ulike behandlinger mot osteoporose og brudd

Vi vil her særlig omtale legemidler i den gruppen zoledronat tilhører, dvs. bisfosfonater. Tabell 2 viser omsetningen for de ulike legemidlene. Ikke-medikamentelle behandlinger og tiltak vil ikke bli kommentert. Effekten av zoledronat vil bli beskrevet i del 4 og zoledronat var ikke inkludert i noen av kunnskapsoppsummeringene nevnt under.

Tabell 2. Salg av legemidler mot osteoporose i kroner og antall brukere.

Legemiddel	2006	2007	Antall pasienter 2006	Antall pasienter 2007
Alendronat	92 362 736	53 630 136	48 331	51 577
Zoledronat*	6 097 841	4 000 883	1 424	719
Risedronat	15 924 853	4 856 378	6 033	1 971
Zoledronat*	608 347	715 900	32	47
Etidronat	8 884 483	7 322 423	4 427	3 675
Totalt bisfosfonater**	123 878 260	70 525 720	60 247	57 989
Teriparatide	4 138 872	5 060 458	152	174
Parathyreoideahormon		450 632	0	22
Raloksifen	6 276 131	5 633 340	1 915	1 665
Totalt**	134 293 263	81 670 150	62 314	59 850

Kilde: Norsk reseptregister

* Antall pasienter inkluderer også legemidler til behandling av skjelettmetastaser

**Legger man sammen antall pasienter for hvert legemiddel vil dette overdrive totalt antall brukere da noen vil bruke flere legemidler i løpet av året

3.2.3 Bisfosfonater

Bisfosfonater er den gruppen selektive legemidler mot osteoporose som brukes mest. På det norske markedet finnes alendronat, etidronat, risedronat, zoledronat og ibandronat. Bisfosfonatene refunderes for personer med etablert osteoporose etter WHO's definisjon.

Legemiddelverket har funnet 5 kunnskapsoppsummeringer av effekten av legemidler mot osteoporose (3, 4, 6-8). Kanis' systematiske oversikt fra 2002 (3) vil ikke bli omtalt for seg da Stevensons kunnskapsoppsummering fra 2005 (9) kan sees som en oppdatering av Kanis kunnskapsoppsummering og resultatene er svært like. Kanis oppsummering vil derfor ikke bli omtalt separat.

En kunnskapsoppsummering fra Statens beredning för medisinsk utvärdering (SBU) i Sverige fant i ulike metaanalyser at etidronat ga en risikoreduksjon for virvelbrudd, RR 0,6 (95 % KI 0,41 – 0,88), men ikke hadde effekt på andre brudd. Videre reduserte alendronat risikoen for virvelbrudd, RR 0,52 (95 % KI 0,43 – 0,65) og ikke-vertebrale frakturer, RR 0,51 (95% KI 0,38 – 0,69). En studie viste risikoreduksjon for hoftebrudd, RR 0,49 (95 % KI 0,23 – 0,99).

For risedronat viste en metaanalyse redusert risiko for virvelbrudd RR 0,64 (95 % KI 0,54 – 0,77) og ikke-vertebrale brudd RR 0,73 (95 % KI 0,61 – 0,97).

Stevensons systematiske oversikt fra 2005 (9) analyserer kostnadseffektiviteten av ulike behandlinger for osteoporose og det inngår en kunnskapsoppsummering av effekten av de ulike behandlingene. Når det gjelder bisfosfonater inkluderte oppsummeringen studier på alendronat, etidronat og risedronat. Effekt hos kvinner med etablert osteoporose, osteoporose, osteopeni og normal BMD ble studert. Verdier for kliniske vertebrale brudd er ikke oppgitt, kun verdier for morfometriske brudd.

Tabell 3. Oversikt over relativ risiko for ulike brudd ved behandling med forskjellige legemidler hos kvinner med alvorlig osteoporose(6).

Legemiddel	Relativ risiko for vertebrale brudd*	Relativ risiko for alle ikke-vertebrale brudd	Relativ risiko for lårhalsbrudd
Alendronat	0,53 (0,41 - 0,68)	0,81 (0,65 – 1,01)	0,49 (0,24 – 1,01)
Etidronate	0,43 (0,2 -0,91)	1,04 (0,64 – 1,69)	0,5 (0,05 – 5,34)
Risedronat	0,63 (0,51 - 0,78)	0,67 (0,5 - 0,9)	0,6 (0,42 - 0,88)
Raloxifen	0,69 (0,56 - 0,86)	ingen data	ingen data

* morfometriske brudd

Stevenson fant at det for kvinner med etablert osteoporose er godt dokumentert at alendronat, etidronate og risedronat forebygger virvelbrudd (jf. tab.3). Det er videre dokumentert at risedronat gir signifikant reduksjon i hoftebrudd. Alendronat ga ikke signifikant reduksjon i hoftebrudd når man så på pasienter med alvorlig osteoporose, men en signifikant reduksjon når man også inkluderte pasienter med osteoporose (RR 0,46 95 % KI 0,23 – 0,91). Når det gjelder ikke-vertebrale brudd er det vist signifikant effekt av risedronat, men ikke av alendronat og etidronat. For alendronat blir imidlertid effekten signifikant hvis man utvider pasientgruppen til også å inkludere de med osteoporose (RR 0,81 95 % KI 0,66 – 0,98). Når det gjelder etidronat er det lite dokumentasjon i forhold til ikke-vertebrale brudd. Studiene som finnes viser ikke signifikant effekt, men har antakelig vært for små (6).

Cranney vurderte i 2002 ulike behandlinger mot osteoporose, bla de tre bisfosfonatene alendronat, risedronat og etidronat. Oppsummeringen fant en signifikant reduksjon i risikoen for vertebrale brudd for hver av de tre bisfosfonatene. Når det gjaldt ikke-vertebrale brudd viste alendronat (dosering 10 – 40 mg) og risedronat en signifikant risikoreduksjon.

Cochranebiblioteket har i 2008 kommet med en kunnskapsoppsummering av effekten av alendronat for primær- og sekundærforebygging av osteoporotiske brudd hos postmenopausale kvinner (7). Når det gjaldt vertebrale brudd og hoftebrudd hos kvinner med etablert osteoporose fant denne kunnskapsoppsummeringen en risikoreduksjon på linje med Stevenson. Til forskjell fra Stevenson fant imidlertid Cochrane-oppsummeringen er signifikant reduksjon i ikke-vertebrale brudd samlet RR 0,77 (95 % KI 0,64 til 0,92) og hoftebrudd separat (RR 0,47 95 KI 0,26 – 0,85) ved behandling med alendronat (7). Cochrane-oppsummeringen så kun på 10 mg alendronat og inkluderte litt flere studier enn de andre oppsummeringene.

Frafall er et problem ved bruk av bisfosfonater og mage-tarm problemer kan være en viktig grunn til at pasientene avbryter behandlingen (10). Andre grunner kan være at tablettene er vanskelige å bruke fordi de skal tas minst ½ time før mat og at man ikke bør ligge eller sitte i

denne perioden. En annen faktor kan være at man ikke i samme grad vil merke effekten av behandlingen på spesifikke symptomer slik man kan ved en rekke andre sykdommer.

FIT-studiene

Novartis sammenlikner i sin helseøkonomiske analyse zoledronat med alendronat. Størsteparten av pasientene som fikk alendronat i meta-analysene over kommer fra den såkalte Fracture Intervention Study (FIT) (11, 12). Denne vil derfor bli omtalt kort.

FIT-studien ble gjort i USA på kvinner mellom 55 og 81 år som hadde t-skår under 2,1 (senere er det anslått at inklusjonskriteriet tilsvarte t-skår lik eller lavere enn 1,6) (12). Pasientene fikk 5 mg alendronat eller placebo de første 2 årene, hvorpå doseringen alendronat ble øket til 10 mg. Studien var delt i to:

- a) 2027 kvinner med tidligere vertebrale brudd, men hvor noen kan ha hatt t-skår over 2,5 (antall ikke oppgitt). Gjennomsnittlig oppfølging var ca 3 år (12).
- b) 4432 kvinner med lav BMD men uten tidligere vertebrale brudd (ca 37 % hadde t-skår under 2,5, 33 % mellom 2,0 – 2,5 og 30 % mellom 1,5 – 2,0) (11). Gjennomsnittlig oppfølging var ca 4,2 år.

Tabell. 4. Relativ risiko (95 % KI) for kvinner behandlet med alendronat vs placebo i FIT-studien.

Pasientpopulasjon	Morfometriske vertebrale brudd	Kliniske vertebrale brudd	Hoftebrudd	Håndleddsbrudd
Kvinner med tidligere vertebrale brudd	0,53 (0,41 – 0,68)	0,45 (0,27 – 0,72)	0,49 (0,23 – 0,99)	0,52 (0,31 – 0,87)
Kvinner uten tidligere vertebrale brudd	0,56 (0,39 – 0,80)		0,79 (0,43 – 1,44)	1,19 (0,87 – 1,64)

FIT-studien på kvinner med tidligere vertebrale brudd viste en signifikant reduksjon i risiko for morfometriske vertebrale brudd, kliniske vertebrale brudd, hoftebrudd og håndleddsbrudd (se tab. 3). Når det gjaldt alle ikke-vertebrale brudd samlet var det ikke signifikant reduksjon i risiko. FIT-studien på kvinner uten tidligere vertebrale brudd viste kun signifikant reduksjon i risiko for morfometriske vertebrale brudd.

Subgruppeanalyser av pasienter uten tidligere vertebrale brudd indikerer at effekten var størst hos pasienter med BMD under 2,5 (12). Dette gjaldt alle kliniske brudd, hoftebrudd, og morfometriske vertebrale brudd. Det ble også gjort en statistisk analyse av samspill mellom BMD og behandlingseffekt, dvs. at behandlingseffekten varierer med BMD. Denne analysen fant en signifikant samspillseffekt. FIT-studiene viser også at effekten er best hos pasienter med tidligere brudd.

Det er også blitt gjort en analyse der pasienter med t-skår under 2,5 fra armen uten tidligere brudd er blitt slått sammen med alle pasienter fra armen med tidligere brudd (13). Denne analysen viste til dels tilsvarende tall som for gruppen med tidligere brudd, men effekten var dårligere når det gjaldt kliniske vertebrale brudd og håndleddsbrudd. Dette skyldtes at effekten var dårligere i gruppen uten tidligere brudd noe som trakk den samlede relative risikoen noe opp.

Novartis har søkt om refusjon for pasienter med etablert osteoporose. Det er FIT-studien på pasienter med tidligere brudd som passer best til denne pasientpopulasjonen selv om også denne studien kan ha inkludert pasienter som faller utenfor. Ingen av pasientene i FIT-studien uten brudd oppfyller refusjonsvilkårene. Den største studien på zoledronat (Horizon-2301 (14)) inkluderte pasienter med enten 1) BMD under - 2,5 (T-skår) med eller uten tidligere vertebrale brudd eller 2) T-skår under 1,5 og to milde eller ett moderat radiologisk målt vertebralt brudd. 72 % av pasientene hadde BMD under - 2,5 og 63 % hadde hatt tidligere vertebrale brudd. Pasientene i Horizon 2301 tilsvarer ikke helt pasientene i FIT-studien med brudd, men de ligger nokså nær. Sammenlikner man bruddinsidensen i de to studiene ligger FIT ca 2 ganger høyere når det gjelder kliniske vertebrale brudd mens insidensen av hoftebrudd er nokså lik. Pasientpopulasjonen i den samlede FIT-analysen (13) ligger nokså nær pasientene i Horizon 2301 når det gjelder inklusjonskriterier (brudd og BMD).

I FIT-studien brukte pasientene 5 mg alendronat de to første årene og ikke 10 mg som er blitt standard dosering.

3.2.4 Compliance og effekt

I hvilken grad pasientene faktisk tar legemidlene som foreskrevet kan påvirke effekten av behandlingen. Det har ofte vært rapportert om problemer med compliance (i hvilken grad pasientene følger foreskrevet intervall, dosering og andre forholdsregler når de tar et legemiddel) og varighet av behandlingen når det gjelder legemidler mot osteoporose, inkludert alendronat (15). Dette kan gjøre at effekten av alendronat i klinisk praksis ikke vil være så god som rapportert i de randomiserte kliniske studiene.

Siris har gjort en kunnskapsoppsummering av observasjons- og retrospektive studier når det gjelder compliance av osteoporosebehandling og effekten av dette på bruddrater (15). Flertallet av studiene var retrospektive analyser av databaser over forsikringskrav. Det ble gjort systematisk søk etter studier november 2007. Man fant 18 unike studier hvor hormonerstatningsterapi, bisfosfonater eller raloksifen ble brukt og studiene hadde en observasjonsperiode mellom 2 og 7,5 år.

Man fant at det kun var 47 % av pasientene som var compliant etter ett år og kun 42 % brukte legemidlet mer enn ett år uten et betydelig avbrudd i behandlingen. Ukentlig dosering syntes å gi bedre compliance enn daglig dosering.

Alle studier antydte at god compliance reduserte antall brudd og risikoreduksjonen lå mellom 16,7 % og 39 % for pasienter med god compliance. 5 studier som så på bruddrater ved ulike nivåer av compliance antydte at relasjonen mellom compliance og brudd er ikke-lineær og at personer med lavere enn 50 % compliance ikke hadde risikoreduksjon for brudd. En studie fant at risiko for brudd økte med 25 % fra personer med compliance over 90 % til personer med compliance mellom 50 og 89 %.

Studiene i denne oppsummeringen har en rekke svakheter:

1. De fleste studiene baserte seg på forsikringsoppgjør og det kan derfor stilles spørsmål ved om de måler compliance på en god måte. De kan f. eks ikke måle om pasientene faktisk tok legemidlene de hentet ut og de kan heller ikke f. eks avdekke om pasientene tar legemidlene sammen med mat og dermed får redusert absorpsjon.

2. De inkluderte studiene var observasjonsstudier uten randomisering og det er derfor en rekke muligheter for konfundere. Noen av studiene kontrollerte ikke for slike konfundere, mens det for de andre var stor variasjon i variablene det ble kontrollert for. Det er særlig verdt å merke seg at compliance kan være et surrogat for helsemessig gunstig atferd, dvs. at de som følger behandlingsanvisningene også på andre måter har en atferd som gir lavere risiko for brudd (15).

3. Det er store forskjeller mellom studiene i metode, pasientpopulasjon, kriterier for brudddiagnose, definisjon av varighet av behandling, studielengde, legemiddel, land og type brudd. Det er ikke gitt at konklusjoner fra en studie vil gjelde for andre populasjoner, legemidler eller typer brudd. Det ble ikke laget noen formell meta-analyse med statistisk analyse av heterogenitet.

I og med at oversikten ikke laget en meta-analyse presenterer den i liten grad samlede resultater for alle studiene. Konklusjonene presenteres i stor grad som tekstlige utsagn om retningen på sammenhenger og ikke som konkrete tall. Dette gjelder særlig sammenhengen mellom grad av compliance og risiko for brudd, hvor det presenteres tall fra enkelte studier, men ikke presenteres noen samlede tall for risikoreduksjon for ulike nivåer av compliance. En av konklusjonene er at ukentlig dosering gir bedre compliance enn daglig, mange av studiene inkluderte imidlertid daglig dosering. Anslag på compliance basert på daglig dosering kan dermed ikke brukes for ukentlig dosering.

Fordelen ved studiene er at de dokumenterer bruken av legemidler mot osteoprose i klinisk praksis og forsøker å gi et realistisk estimat på bruddreduksjonen som faktisk kan oppnås. Når det gjelder compliance og effekt i klinisk praksis kan randomiserte kliniske studier overdrive dette. Når det gjelder varighet av behandling og effekt er imidlertid randomiserte kliniske studier godt egnet til å analysere konsekvensene av dette for effekten på brudd. FLEX-studien (16) sammenliknet to grupper kvinner der begge hadde blitt behandlet med alendronat i 5 år, men hvor den ene gruppen så ble randomisert til placebo mens den andre fortsatte med alendronat. BMD etter 10 år var noe høyere og benomdannelsen noe redusert i gruppen som fikk alendronat hele tiden. Forskjellene var imidlertid relativt beskjedne. Det var ikke forskjell i ikke-vertebrale brudd eller morfometriske vertebrale brudd mellom de to gruppene, men studien hadde begrenset forklaringskraft når det gjaldt å finne moderate forskjeller i brudd. Når det gjaldt kliniske vertebrale brudd reduserte det å fortsette med alendronat risikoen for brudd med 55 %. For mange kvinner ser det dermed ut til at det å slutte med alendronat ikke i betydelig grad øker risikoen for brudd over de neste 5 årene (16).

Bisfosfonater har lang nedbrytningstid og kan derfor ha residual effekt etter at man slutter å bruke dem. Når bein som inneholder bisfosfonater omdannes kan også bisfosfonatene frisettes og binde seg til nytt bein. Man vet imidlertid lite om hvor lang tid effekten bevares eller med hvilken rate effekten eventuelt svekkes. Dette kan avhenge av samlet mengde bisfosfonat og lengden på behandlingen. Man kan derfor ikke generalisere resultatene fra FLEX til kortere eller lengre perioder (16).

Siris oversiktsartikkel sier noe om compliance, men sier intet om effekten etter at behandlingen er avbrutt. Når det gjelder dette siste har man lite data utover FLEX-studien og en studie rapportert av Bone (17) som også så på 10 års alendronat-behandling vs. 5 år fulgt av 5 år med placebo. Rapporter om varighet av behandlingen går ut på at mange avbryter behandling med bisfosfonater betydelig før 5 år er gått. Det finnes lite data om hvordan dette påvirker effekten, dvs. om residualeffekten avtar raskere enn ved lengre behandling. Dette er

en problemstilling som også gjelder zoledronat da man kun har data fra 3 års studier og det er usikkert hvor lenge behandlingen bør gis.

Samlet sett er det vanskelig å bruke Siris oversiktsartikkel som grunnlag for å modellere den helseøkonomiske betydningen av dårlig compliance når det gjelder alendronat. Den kan i beste fall brukes til å lage noen usikre anslag på betydningen av redusert compliance for risikoreduksjon som så må testes ut i sensitivitetsanalyser. Siris oppsummering gir ikke grunnlag for å si noe om hvordan varigheten av behandlingen påvirker effekten etter at behandlingen avbrytes.

4 Behandling med zoledronat (Aclasta)

4.1 Indikasjon

Zoledronat er indisert for behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer.

4.2 Virkemekanisme

Zoledronat er et nitrogenholdig bisfosfonat som hemmer osteoklastene i å bryte ned ben. På den måten reduseres det postmenopausale bentapet og dermed også forekomsten av frakturer.

4.3 Effektstudier, design og resultater

4.3.1 HORIZON-2301

Horizon 2301 (14) var en dobbeltblindet studie der 7 765 pasienter ble randomisert til enten placebo eller zoledronat. I tillegg fikk pasientene kalsium og vitamin D. Postmenopausale kvinner mellom 65 og 89 år ble inkludert hvis de hadde: 1) BMD under - 2,5 (t-skår) med eller uten tidligere vertebrale brudd eller 2) t-skår under 1,5 og to milde eller ett moderat radiologisk målt vertebralt brudd. 72 % av pasientene hadde BMD under - 2,5 og 63 % hadde hatt tidligere vertebrale brudd. Pasientene ble fulgt i 36 måneder og primært endepunkt var nye hoftebrudd og radiografisk målte vertebrale brudd. 81 % fikk alle tre infusjonene, mens man samlet inn effektdata fra 99,6 % av de randomiserte pasientene. Gjennomsnittsalder var 73 år.

Det var en redusert forekomst av radiografisk målte vertebrale brudd, kliniske vertebrale brudd og hoftebrudd i zoledronatgruppen (tabell 5).



Tabell 5. Absolutt risikoreduksjon og relativ risiko for brudd i Horizon 2301.

	Placebo (%)	Zolderonsyre (%)	Absolutt risiko reduksjon (%)	Relativ risiko. 95 % KI i parentes.	P-verdi
Radiografisk målte vertebrale brudd	10,9	3,3	7,6	0,3 (0,24-0,38)	<0,001
Kliniske vertebrale brudd	2,6	0,5	2,1	0,23 (0,14-0,37)	<0,001
Hoftebrudd	2,5	1,4	1,1	0,59 (0,42-0,83)	0,002
Kliniske brudd	12,8	8,4	4,4	0,67 (0,58 – 0,77)	<0,001

Når det gjaldt effekt på hoftebrudd var det noen motstridende resultater i subgruppeanalysene (18). Når man så på subgruppen som tidligere hadde brukt bisfosfonater var det en økt risiko for hoftebrudd hos de som fikk zoledronat. Dette var en liten gruppe og CHMP mener resultatet mest sannsynlig skyldes tilfeldigheter. Reduksjonen i hoftebrudd var mindre i gruppen som hadde BMD lavere enn 2,5 enn i gruppen som hadde høyere BMD. Det var ikke signifikant reduksjon i hoftebrudd i gruppen over 75 år, men Novartis mener at når man ser på alle brudd og biomarkører samlet er det ingen konsistent trend mot lavere effekt for de eldste. CHMP mener imidlertid at man ikke kan utelukke en lavere effekt på ikke-vertebrale brudd hos de eldste forårsaket av lavere benomsetning (18).

4.3.2 HORIZON-2310 (19)

I denne studien ble 2 127 menn og kvinner over 50 år som nylig (innen 90 dager) hadde gjennomgått kirurgisk behandling av et osteoporotisk hoftebrudd (lavenergi-fraktur) randomisert til zoledronat eller placebo. Pasientene måtte være ute av stand til eller uvillige til å bruke perorale bisfosfonater. Pasientene fikk samtidig behandling med kalsium og vitamin D. Primært endepunkt var kliniske brudd. 71,3 % av pasientene fullført studien og median oppfølgingstid var 1,9 år. Andelen menn var 23 % i zoledronatgruppen og 25 % i placebogruppen. Gjennomsnittsalder var 74,4 i zoledronatgruppen og 74,6 % i placebogruppen.

Det var en signifikant reduksjon i forekomsten av kliniske brudd generelt, ikke-vertebrale brudd og vertebrale brudd i zoledronatgruppen. Reduksjonen i insidens av hoftebrudd var ikke signifikant. Det var en signifikant reduksjon i dødelighet i zoledronatgruppen (tabell 6). Mortaliteten i denne studien var omtrent tre ganger så høy som i Horizon-2301.

Tabell 6. Absolutt risikoreduksjon og relativ risiko for brudd i Horizon-2310.

	Placebo %	Zoledronat %	Absolutt risiko reduksjon %	Relativ risiko	P-verdi
Kliniske brudd	13,9	8,6	5,3	0,65 (0,5 – 0,84)	0,001



Ikke-vertebrale brudd	10,7	7,6	3,1	0,73 (0,55 – 0,98)	0,03
Hoftebrudd	3,5	2,0	1,5	0,7 (0,41 – 1,19)	0,18
Vertebrale brudd	3,8	1,7	2,1	0,54 (0,32 – 0,92)	0,02
Død	13,3	9,6	3,7	0,72 (0,56 – 0,93)	0,01

Ved en del deltakende sentre ble bruk av enkelte helse- og omsorgstjenester og livskvalitet (EQ-5D) målt som sekundære endepunkter. Livskvalitet ved randomisering ble målt hos 1005 pasienter i hver arm, dvs. 94 % av pasientene som ble randomisert. Nytteverdier ble målt både som EQ-5D VAS (Visual Analog Scale) og EQ-5D Utility (dvs. basert på Time Trade Off (TTO)).

I og med at livskvalitet og ressursbruk ble målt som sekundære endepunkter må man trekke slutninger med forsiktighet. Frafallet var også stort, særlig etter 3 år. Det er mao. fare for frafallsskjevheter, særlig utover 24 måneder. Videre må man huske at dette var en prospektiv randomisert studie som ikke hadde som mål å finne livskvalitetstap knyttet til brudd. Det var en relativt liten andel av pasientene som fikk brudd og effekten på livskvalitet og ressursbruk vil dermed vannes ut av alle pasientene som ikke fikk brudd.

Vi vil her hovedsakelig se på EQ-5D Utility. Pasientenes nytte i baseline var henholdsvis 0,58 og 0,567. Pasientene opplevde en relativt rask forbedring fra baseline som var på over 0,1 allerede etter 6 måneder. Denne initielle forbedringen skyldes antagelig at pasientene ble inkludert i studien kort tid etter et hoftebrudd. Ytterligere forbedring var liten og mot slutten av de 3 årene var det en liten forverring igjen. Forskjellen i forbedring fra baseline mellom de to gruppene var aldri signifikant og oversteg aldri 0,02 (zoledronats favør).

Studien måler alle mulige effekter av zoledronat på livskvalitet, dvs. brudd, bivirkninger osv. Den gir dermed ikke separate mål for livskvalitet knyttet til en type brudd. Pga at en del pasienter antagelig fikk satt inn hofteproteser i forbindelse med det første hoftebruddet var antagelig risikoen for nye hoftebrudd redusert, noe som kan slå ut på livskvalitetsverdiene. Risikoen for nye hoftebrudd var likevel høyere enn i Horizon-2301. Horizon-2310 så på livskvalitetsforskjeller mellom zoledronat og placebo og ikke i forhold til alendronat. Sett i forhold til alendronat er forskjellen i brudd mye mindre noe som burde redusere eventuelle livskvalitetsforskjeller betydelig.

Tabell 7. Utviklingen i livskvalitetsverdier i Horizon-2310 (EQ-5D Utility)

	Zoledronat	Placebo	Forskjell i endring fra baseline	95 % KI for forskjellen
Baseline	0,58	0,57		
6 mnd	0,69	0,68	0,00	-0,02 til 0,03
12 mnd	0,73	0,71	0,02	0,00 til 0,04
24 mnd	0,73	0,72	0,01	-0,02 til 0,04
36 mnd	0,69	0,68	0,02	-0,05 til 0,09

Når det gjaldt ressursbruk fant man ingen signifikant forskjell i antall pasienter med minst en sykehusinnleggelse, legebeseøk eller besøk av hjemmehjelp mellom gruppen som fikk

zoledronat og gruppen som fikk placebo. Det var imidlertid signifikant reduksjon i legevaktbesøk. Det var ingen reduksjon i median antall dager med sykehusinnleggelse per år for pasienter som fikk zoledronat sammenliknet med placebo.

Det er også gjort studier der zoledronat er sammenliknet med alendronat gitt en gang per uke. Primært endepunkt i disse studiene var benmasse tetthet og de vil ikke bli kommentert nærmere her.

Mulighet for meta-analyse

Novartis har hentet effektdata fra Horizon-2301 i sin helseøkonomiske modell. En god del av pasientene i denne studien oppfylder imidlertid ikke dagens refusjonsvilkår (dvs. en god del hadde BMD høyere enn -2,5 eller de hadde ikke hatt tidligere brudd). Novartis argumenterer likevel for at denne studien er relevant for pasientpopulasjonen det søkes refusjon for. Det er kun den relative risikoreduksjonen som er brukt i den helseøkonomiske modellen og data tyder på at risikoreduksjon er uavhengig av BMD og tidligere brudd, hevder Novartis. Subgruppeanalyser fra Horizon-2301 viste f. eks at den relative risikoreduksjonen for vertebrale brudd var like stor i gruppene som hadde hatt to, ett og null tidligere brudd. På samme måte var relativ risikoreduksjon omtrent like stor i gruppen med BMD under -2,5 og over -2,5. Denne subgruppeanalysen gjelder imidlertid vertebrale brudd og gjelder ikke nødvendigvis for andre typer brudd. Når det gjaldt hoftebrudd var faktisk effekten bedre i gruppen som hadde BMD over 2,5 enn i gruppen som hadde BMD under 2,5 (18). Subgruppeanalysene er ikke publisert i sin helhet.

Legemiddelverket er enig i at det er relevant å hente effektdata fra Horizon-2301. Det er imidlertid også relevant å vurdere muligheten for en meta-analyse basert på Horizon 2301 og 2310. Novartis argumenterer mot en slik meta-analyse ut fra følgende forhold:

- Horizon 2310 inkluderte 24 % menn
- Alle pasienter i 2310 hadde nylig hatt operasjon for hoftebrudd, hvorav mange hadde fått hofteprotese. Dette reduserer sannsynligheten for nye brudd. Risikoen for hoftebrudd i denne gruppen vil derfor avvike fra gruppen med etablert osteoporose pga tidligere vertebralt brudd
- Ulik oppfølgingstid i de to studiene

Novartis argumenter er for så vidt gyldige, men disse forholdene kunne vært tatt hensyn til ved å ekskludere mennene og justere for ulik oppfølgingstid. Risikoen for hoftebrudd var heller ikke lavere i Horizon-2310 enn i Horizon-2301 som Novartis henter sine effektdata fra. Ser man på alle kliniske brudd generelt var både insidensen og den relative risikoreduksjonen nokså lik i Horizon 2301 og 2310. Dette stemmer også med Novartis argument om at den relative risikoreduksjonen for brudd er like stor uansett om man har hatt tidligere brudd eller ikke.

En meta-analyse kunne derfor vært relevant, men betydningen av dette er antagelig liten. Grunnen til dette er at Horizon-2310 kun har 22 % av det samlede antall pasienter i de to studiene. Trekker man ut mennene blir andelen enda mindre. Når man i tillegg tar hensyn til den kortere oppfølgingstiden vil denne studien i beskjeden grad bidra til det samlede effektestimater som dermed antas å ville ligge nær Horizon-2301.

4.4 Bivirkninger

Flere pasienter som fikk zoledronat fikk reaksjoner på infusjonen sammenliknet med pasienter som fikk placebo. Disse symptomene var stort sett milde og moderate og gikk raskt over. Andelen som fikk slike reaksjoner ble redusert ved senere infusjoner.

Det var en økt forekomst av alvorlig atrieflimmer hos pasienter som fikk zoledronat (1,3 %), sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,5 %) i Horizon-2301. Mekanismen bak den økte forekomsten av atrieflimmer er ukjent (20). Det var ikke økt forekomst av atrieflimmer i Horizon-2310.

I studien Horizon-2301 var forekomsten av gastrointestinale bivirkninger lik i zoledronatgruppen og placebogruppen. I studiene av zoledronat sammenliknet med alendronat (1 gang per uke) var gastrointestinale bivirkninger like hyppige i zoledronatgruppen som i alendronatgruppen (18).

4.5 Dosering

Zoledronat administreres som infusjon over minimum 15 minutter en gang per år. Zoledronat er ikke anbefalt til personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (20).

4.6 Bruk og salg

Novartis forventer at 2347 pasienter vil bruke zoledronat i 2009 og 6280 pasienter i 2012. Det var ca. 60 000 brukere av legemidler mot osteoporose i 2007. Legemiddelverket forventer en viss vekst i antall pasienter som bruker legemidler mot osteoporose fram til 2012. Pasientantallet Novartis antar vil derfor antagelig ligge under 10 % av antall pasienter i 2012.

Ut fra de fordeler som Novartis framholder ved zoledronat må dette anses som beskjedent. Novartis begrunner det beskjedne salget med at zoledronat må gis som intravenøs infusjon og at alle fastleger ikke har fasiliteter for dette. Videre mener man takstene for infusjon gjør behandling med zoledronat lite lønnsomt for legene. Novartis antar at det er ca 30 DXA-sentre og 300 legesentre i Norge med fasiliteter for intravenøs infusjon og at zoledronat vil bli administrert ved disse.

Det er svært vanskelig å predikere salget av zoledronat. Legemiddelverket er enig at administrasjonsmåten antagelig utgjør en vesentlig begrensning for bruken av dette legemidlet og at det derfor ikke er sannsynlig at det vil overta mesteparten av markedet for bisfosfonater skulle det få generell refusjon. Omfanget av bruken av zoledronat er likevel svært usikker. Dette vil bli avhenge av de overnevnte sentres kapasitet til å gi infusjon og legenes holdning til zoledronat og deres vilje til å henvise pasientene til sentre som kan gi infusjon. Hvor mange pasienter med osteoporose de nevnte sentre behandler i dag er ukjent. Novartis antar at ca 40 % av de nye pasientene vil starte behandling ved de nevnte sentrene. Hvorvidt legene vil bytte pasienter over til zoledronat vil imidlertid også være med og påvirke salget.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av zoledronat (Aclasta)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

5.1.1 Innledning

Novartis har gjennomført en cost-utility analyse der kostnadseffektiviteten er beregnet som kroner per kvalitetsjusterte leveår vunnet. En hypotese kan være at zoledronat kan være kostnadseffektiv sammenliknet med perorale bisfosfonater fordi administrasjonsmåten gir bedre absorpsjon og compliance og færre bivirkninger. Novartis har i sin modell antatt at zoledronat gir færre gastrointestinale bivirkninger og har en bedre effekt på brudd. Bedret compliance er ikke inkludert i modellens hovedalternativ men utforsket gjennom en sensitivitetsanalyse.

Den helseøkonomiske analysen er gjort ved hjelp av Sheffield Health Economic Modell for Osteoporosis (SHEMO) utviklet av School of Health and Related Research (ScHARR) ved universitet i Sheffield. Denne modellen ble utviklet i forbindelse med at NICE gjorde en utredning av ulike behandlinger mot osteoporose i 2004 (6). Modellen er en såkalt "discrete event-model" der individuelle pasienter kjøres gjennom modellen en for en. Dette til forskjell fra en kohortmodell der grupper av kvinner beveger seg gjennom helsetilstander som har knyttet til seg kostnader, dødsrater og helsenytte. I individbaserte modeller opplever kvinnene hendelser som brudd og deres tidligere pasienthistorie tas hensyn til når man beregner sannsynligheten for nye hendelser i neste periode. Modellen har perioder (sykler) på 1 år. Kostnader og helseeffekter beregnes om gjennomsnitt av alle pasienter i hver arm av analysen. Hovedfordelen ved en slik tilnærming er at den blir mer fleksibel og nøyaktig enn en kohortmodell som er begrenset av et gitt, relativt begrenset, antall helsetilstander (6).

I analysen av zoledronat er modellen tilpasset til norske forhold ved anvendelse av norske kostnader og ressursbruk. Alle starter som "healthy ostoporotic" (men alle har hatt minst ett brudd fra før). Pasientene kan i hver syklus enten dø, få et brudd eller fortsette i samme tilstand. Modellen fokuserer på 4 typer brudd: hoftebrudd, håndleddsbrudd, overarmsbrudd og vertebrale brudd. Hoftebrudd er videre delt inn i: hoftebrudd, hoftebrudd som fører til død innen 12 mnd og hoftebrudd som fører til varig innleggelse på sykehjem. Det brukes en separat variabel som indikerer pasientens bostatus: sykehjem eller hjemmeboende.

Modellen er deterministisk, dvs. at parametere ikke er variert stokastisk. Pasientkjennetegn varieres i sensitivitetsanalyser. 100 000 pasienter kjøres gjennom modellen.

Alle kostnader og helseeffekter er diskontert med 4 %.

Modellen følger pasientene til alle er døde. Det er antatt at pasientene på begge legemidler behandles i 5 år, påfulgt av en periode hvor risikoreduksjonen sammenliknet med ingen behandling gradvis reduseres lineært til null over 5 år. De som dør gjør det midt i en syklus (midtsyklus-korrigerende). Midtsyklus-korrigerende er gjennomført også for årlige oppfølgingskostnader

5.1.2 Sammenlikningsalternativ

Novartis har søkt om refusjon for zoledronat for behandling av postmenopausal kvinner med etablert osteoporose uten begrensninger utover de som ligger i indikasjonen. Novartis har sammenliknet zoledronat med peroralt alendronat og ibandronat til intravenøs injeksjon.

Alendronat er i dag det mest brukte legemidlet for pasienter med etablert osteoporose, mens ibandronat er det eneste andre legemidlet mot osteoporose med intravenøs administrasjon som finnes på det norske markedet. På denne bakgrunn finner Legemiddelverket valget av sammenlikningsalternativ rimelig. Ibandronat til intravenøs injeksjon har sammen med zoledronat allerede fått generell refusjon for pasienter som har problemer med å bruke orale bisfosfonater. I denne rapporten vil vi derfor fokusere på sammenlikningen med alendronat.

5.1.3 Pasientkjennetegn.

Ved start av behandlingen har modellpopulasjonen benmasse tetthet 2,5 standardavvik under gjennomsnittet for friske unge kvinner og minst ett brudd. Startalderen er satt til 75 år. Dette virker rimelig ut fra den aldersmessige fordelingen av kvinner som kjøper alendronat i statistikken fra reseptregisteret.

Alle pasienter har minst ett brudd og fordelingen på type brudd ved oppstart av modellen er i følge Novartis hentet fra en studie gjort i Malmö (21), se tabell 8. Det antas at fordelingen fra Malmö er representativ for Norge. Ved kjøring på pasienter med startalder 75 år hentes fordelingen fra kolonnen merket 70 år.

Tabell 8. Fordeling av initiale brudd.

Brudd	50 år	60 år	70 år	80 år
Hoftebrudd	7,7 %	17,3 %	22,2 %	43,5 %
Vertebralt brudd	17,1 %	20,4 %	26,7 %	18,6 %
Håndleddsbrudd	57,0 %	50,1 %	34,2 %	23,7 %
Overarmsbrudd	18,1 %	12,2 %	17,0 %	14,1 %

Legemiddelverket kan imidlertid ikke gjenfinne disse tallene i artikkelen det refereres til. Betydningen av å variere pasientkjennetegnene analyseres i sensitivitetsanalyser. Betydning av å variere fordelingen av brudd er imidlertid ikke analysert.

5.1.4 Modellering av risiko for brudd.

Dette skjer i flere trinn:

- Man finner først aldersrelatert risiko for brudd hos kvinner generelt.
- Denne oppjusteres pga lav BMD.
- Videre oppjusteres risikoen som følge av tidligere brudd
- Til slutt nedjusteres risikoen for å unngå dobbeltregning

1. Insidensen av brudd hos kvinner generelt

Tall for hoftebrudd er hentet fra Oslo-undersøkelsen (22). Når det gjelder vertebrale brudd og overarmsbrudd har vi ikke gode tall fra Norge. Disse tallene er derfor hentet fra en undersøkelse i Malmö (21). Studien i Malmö fant insidensen av hoftebrudd, vertebrale brudd,

håndleddsbrudd og overarmsbrudd ved å granske pasientjournaler for pasienter henvist til radiografi ved et sykehus i Malmö i 1993 og 1994. Man målte kun insidensen av kliniske vertebrale brudd. Insidensen av håndleddsbrudd er hentet fra en undersøkelse i Oslo i 1979 (23). Nylig er det publisert tall for insidensen av håndleddsbrudd i Oslo basert på en undersøkelse i 1998/9 (24). I forhold til tallene fra Oslo i 1998/9 er insidensen Novartis har brukt for høy for de yngste og for lav for de eldste mens avviket er relativt lite for de midtre aldersgruppene. En sensitivitetanalyse viser at de nye tallene ville gitt omtrent samme resultater.

Det antas at insidens av brudd i Oslo og Malmö er representativt for hele Norge. Cathrine Lofthus og Jan Falch mener insidensen i Malmö er et godt estimat på insidensen i Oslo (25). Insidensen av brudd er imidlertid noe høyere i Oslo enn i hele landet (26, 27). Det er derfor sannsynlig at insidenstallene i Novartis analyse overvurderer bruddinsidensen i Norge noe.

2. Oppjustering av risikoen for brudd som følge av lav BMD og tidligere brudd

Metoden for å oppjustere risikoen for brudd som følge av BMD og tidligere brudd følger metoden brukt i SHEMA (6).

Novartis skriver at dataene for bruddrisiko er basert på kvinner med gjennomsnittlig BMD og at det derfor korrigeres for pasienter med BMD lavere enn gjennomsnittet. Relativ risiko for brudd per standardavvik reduksjon i BMD under gjennomsnittet hentes fra Marshall (28).

Tabell 9. Relativ risiko for ulike typer brudd per standardavvik reduksjon i BMD.

	Hoftebrudd	Vertebrale brudd	Håndleddsbrudd	Overarmsbrudd
Relativ risiko	2,6	1,8	1,4	1,6*

* Relativ risiko for overarmsbrudd er antatt lik gjennomsnittet av alle brudd

Pasienter med et initialt brudd er av Klotzbuecher vist å ha forhøyet risiko for påfølgende brudd (29). Dette var en meta-analyse av studier som så på betydningen av tidligere brudd for risikoen for nye brudd. Alle pasientene i modellen antas å ha brudd fra før og som følge av dette er det lagt inn en økt risiko for brudd for alle pasienter.

Klotzbutcher finner en lavere risikoøkning enn man fant i en studie fra Malmö (30). Skandinavia ligger i verdenstoppen når det gjelder brudd og å velge internasjonale data som viser lavere risiko kan sees som konservativt. Malmö-studien er mer detaljert da den skiller mellom ulike aldersgrupper og antall år etter brudd.

Den økte risikoen for sekundære brudd av samme typer er justert ned til 90 % for å unngå overestimering. Dette er i tråd med NICE sin tilnærming.

Modellens predikasjon av brudd er ikke validert mot epidemiologiske data.

5.1.5 Sannsynlighet for innleggelse på sykehjem

I modellen gir hoftebrudd en økt sannsynlighet for varig innleggelse på sykehjem. For tidligere hjemmeboende kvinner er det antatt at sannsynligheten for slik innleggelse er 17 %. Kilde for dette er en studie av Osnes (31). Osnes inkluderte alle pasienter over 50 år som ble innlagt ved de to største sykehusene i Oslo for hoftebrudd fra mai 1996 til april 1997. I november 1997 fikk pasienter som var i live et spørreskjema hvor de ble spurt om type

boforhold, evne til å utføre dagligdagse gjøremål, smerte og helsetilstand før og etter hoftebruddet. Gjennomsnittlig tid fra bruddet til spørreskjemaet ble sendt ut var 352 dager. 17 % av kvinnene som tidligere bodde hjemme var innlagt i sykehjem på dette tidspunktet. Fordi studien ikke hadde en kontrollgruppe er det fare for at den overvurderer andelen som blir innlagt i sykehjem som følge av hoftebrudd. Dette fordi en del av kvinnene kanskje ville blitt innlagt i sykehjem i løpet av dette året uansett.

5.1.6 Sannsynlighet for død

Sannsynlighet for død i modellen baserer seg på alders- og kjønns spesifikke dødsrater for den generelle befolkningen i Norge samt overdødelighet relatert til osteoporotiske brudd.

Generell mortalitetsrate fra 2006 for kvinner i alderen 50 år og oppover er hentet fra Statistisk sentralbyrå.

Overdødelighet som følge av osteoporotiske brudd

I modellen er det lagt inn økt dødelighet det første året etter hoftebrudd og vertebrale brudd.

For hoftebrudd tar Novartis utgangspunkt i halvparten av 6-måneders relativ risiko for dødelighet hos hoftebruddspasienter sammenliknet med normalpopulasjonen funnet av Farahmand (32). Denne var 2,85. Basert på artikkel av Kanis (33) antar de videre at 24 % av overdødeligheten etter hoftebrudd er direkte relatert til bruddet, de resterende 76 % skyldes andre årsaker. ”Justert for sammenheng mellom hoftebrudd og dødelighet anvendes derfor en relativ risiko for død på grunn av hoftebrudd de første 12 månedene etter bruddet på 1,444 sammenliknet med normalbefolkningen”.

Det finnes en rekke studier som viser at hoftebrudd er korrelert med økt dødelighet. Dette er derfor godt dokumentert og er også vist i norske studier (34). En del av dødeligheten for pasienter som får brudd kan skyldes komorbiditet og er dermed ikke kausalt relatert til selve bruddet. Bare kausalt relaterte dødsfall har potensiale for å kunne bli utsatt gjennom medikamentell behandling av osteoporose. Litteraturen gir ikke noe klart svar på hvor lenge den økte mortaliteten etter hofte- og vertebrale brudd varer, og komorbiditetens rolle er også uklar (32).

Kanis forsøker å beregne den kausalt relaterte delen av mortaliteten etter hoftebrudd (33). Man antar her at forskjellen i mortalitet mellom den generelle befolkningen og pasienter med hoftebrudd er en blanding av 1) dødsfall kausalt relatert til hoftebrudd og 2) dødsfall som skyldes foruteksisterende komorbiditet. Man antar videre at det ikke er noe kausalt relatert mortalitet utover det første året. Kanis beregner at 24 % av leveårene tapt hos pasienter med hoftebrudd i forhold til den generelle befolkningen var kausalt relatert til bruddene. Studien registrerte imidlertid ikke komorbiditet.

Farahmand gjorde en studie der han sammenliknet to grupper:

- 1) En gruppe på 1327 kvinner, 50 – 81 år innlagt på sykehus for hoftebrudd i perioden 1993 – 1995 i Sverige.
- 2) En kontrollgruppe på 3170 tilfeldig utvalgte kvinner i samme aldersgruppe (32).

Deltakerne ble fulgt i 5 år og data om død, komorbiditet og risikofaktorer for brudd og død ble samlet inn gjennom dødsårsaksregister, registre over sykehusinnleggelser og et spørreskjema.

Farahmand fant at kvinner med hoftebrudd i større grad hadde vært innlagt på sykehus for alvorlige sykdommer før bruddet enn kvinnene i kontrollgruppen. Hyppigheten av sykehusinnleggelser etter bruddet var imidlertid også 2 til 3 ganger høyere hos kvinnene med brudd enn i kontrollgruppen selv når ortopediske innleggelser ble utelukket. 5 års risiko for død viser at kumulativ sannsynlighet for død er størst i gruppen med hoftebrudd og tidligere sykehusinnleggelser (53 %). Deretter følger personer uten hoftebrudd, men med tidligere sykehusinnleggelser (27 %), personer med hoftebrudd, uten tidligere sykehusinnleggelser (16 %) og personer uten hoftebrudd, uten tidligere sykehusinnleggelser (7 %).

Blant de uten komorbiditet øker et hoftebrudd den absolutte dødsrisikoen over 5 år med 9 %. Blant de med komorbiditet øker hoftebrudd den absolutte dødsrisikoen over 5 år med hele 26 %. Både komorbiditet og hoftebrudd ser ut til å ha stor betydning for overlevelsen. Det ser dermed ut til å være et samspill mellom komorbiditet og hoftebrudd, dvs. at hoftebrudd øker den absolutte risikoen for død mest i gruppen med komorbiditet. Det er også her antallet dødsfall er størst. Selv i gruppen uten komorbiditet øker imidlertid risikoen for død etter brudd. Dette antyder i det minste at noe av overskuddsmortaliteten er kausalt relatert til hoftebruddene (25). Mekanismen for hvordan hoftebrudd forårsaker død er usikker. Noe av mortaliteten skyldes umiddelbare konsekvenser av brudd som traumet, kirurgi osv. Men mange av dødsfallene synes å komme på lang sikt og er relatert til komorbiditet. Farahmand har ikke forsøkt å beregne hvor mange av dødsfallene som var forårsaket av hoftebruddet.

Meyer har studert faktorer som er assosiert med mortalitet etter hoftebrudd i Oslo (35). Personer som ble innlagt med hoftebrudd ved to sykehus i Oslo i løpet av 12 måneder i 1992 og 1993 ble inkludert i studien. 248 pasienter ble inkludert samtidig som det ble tilfeldig utvalgt 248 kontroller matchet på alder og kjønn fra samme område. Deltakerne ble undersøkt innen 14 dager etter brudd og data om mental status, kronisk sykdom, antall sykehusinnleggelser i en toårsperiode før bruddet og indikatorer på fysisk aktivitet ble registrert. Samme opplysninger ble samlet inn for kontrollene. Deltakerne ble fulgt opp i 3,5 år. Data om død ble innhentet fra dødsårsaksregisteret.

Meyer fant at 12,9 % blant de med hoftebrudd mot 5,2 % av kontrollene hadde dødd etter 1 år (RR =2,48). Etter 3,5 år var det 28,2 % av de med hoftebrudd mot 19,8 % blant kontrollene som var døde (RR=1,63). Pasienter som var mentalt friske, ikke rapporterte kroniske sykdommer og ikke hadde vært innlagt i sykehus de siste 2 årene før bruddet, hadde ikke økt risiko for å dø. Den relative risikoen sammenliknet med kontrollene økte imidlertid med redusert mental ytelse, antall kroniske sykdommer og antall sykehusinnleggelser. Pasienter som var friske på tidspunktet for hoftebruddet synes ikke å ha økt risiko for å dø sammenliknet med friske kontroller. På den annen side hadde pasienter med 3 risikofaktorer 7 ganger økt risiko for å dø mens kontroller med 3 risikofaktorer hadde 4 ganger økt risiko. Dette indikerer et samspill mellom komorbiditet og hoftebrudd. Overskuddsdødeligheten etter hoftebrudd var begrenset til subgruppene med redusert helse. Dette tyder på at det kun er i denne gruppen man finner dødsfall som er kausalt relatert til hoftebruddet.

Resultatene fra Meyer synes å være delvis i strid med Farahmand som fant økt relativ risiko for død både hos pasienter med og uten komorbiditet. "Later mortality was increased over controls even among those with healthy lifestyle habits" (32). Meyer fant at overskuddsdødeligheten etter hoftebrudd var begrenset til subgrupper med redusert helse. Begge studier var case-kontroll studier og kontrollerte delvis for de samme forhold knyttet til komorbiditet (sykehusinnleggelser). Det er derfor vanskelig å forklare forskjellen i resultatene.

Hypotesen om en kausal sammenheng mellom hoftebrudd og død er styrket av Horizon-2310 som fant en signifikant reduksjon i dødelighet hos pasienter som ble behandlet med zoledronat. 9,6 % av pasientene som fikk zoledronat døde i løpet av studien mot 13,3 % av pasientene som fikk placebo noe som ga en hasardratio på 0,72 (95 % KI 0,56 – 0,93).

Alt i alt virker det godt dokumentert at hoftebrudd er korrelert med økt dødelighet, men at kun en del av den økte dødeligheten er kausalt relatert til bruddet. Novartis har antatt 24 %. Novartis antagelse virker ikke urimelig, men andelen er usikkert og der er derfor viktig at konsekvensen av å variere denne andelen analyseres i sensitivitetsanalyser. Antagelsen om overdødelighet kun det første året er i tråd med Kanis analyse og er trolig en konservativ antagelse.

For vertebrale brudd tar Novartis utgangspunkt i en studie av Johnell av overdødelighet etter vertebrale brudd (36). Dette var en studie på pasienter innlagt ved et sykehus i Malmö. Den vertebrale delen av studie ble utført på pasienter innlagt i 1993/4. Studien kontrollerte ikke for komorbiditet. Novartis benytter overdødeligheten hos kvinner over 80 år som var 3,4 i modellen. Overdødeligheten er høyere for de yngre slik at når Novartis henter data fra kvinner som er eldre enn det som antagelig er gjennomsnittet hos pasientene de søker refusjon for er dette sannsynligvis en konservativ antagelse.

Novartis antar at 28 % av alle dødsfall assosiert med vertebrale brudd er direkte forårsaket av bruddet. Dette er basert på en artikkel av Kanis der man identifiserte menn og kvinner over 50 år som ble innlagt i svenske sykehus for vertebrale brudd i perioden 1987 – 1996 (37). Disse pasientene ble så fulgt opp i forhold til et register over dødsfall. Risikoen for død var forhøyet den første tiden etter bruddet men falt raskt. Etter ett år var risikoen for død høyere enn den generelle befolkningen, men økte med en rate lik den generelle befolkningen ettersom pasientene ble eldre. Kanis antok at denne langtidskomponenten av overdødeligheten ikke var kausalt relatert til bruddet. Man beregnet at 28 % av dødsfallene var kausalt relatert til bruddet.

Novartis korrigerer for årsakssammenheng og finner relativ risiko for død som en direkte konsekvens av vertebrale brudd på 1,43 sammenliknet med den generelle populasjonen ($0,28 \times (3,4 - 1) + 1 = 1,67$).

Legemiddelverket har funnet noen få studier av mortalitet etter vertebrale brudd som kontrollerer for komorbiditet. Kado fant a kvinner med minst ett vertebralt brudd ikke hadde økt risiko for død når man kontrollerte for mulige konfundere (38, 39). EPOS gjorde samme funn (39). EVOS fant imidlertid at 65-årige kvinner hadde relativ risiko for brudd på 2,2 etter kontroll for konfundere (40).

Kanis kontrollerer ikke for komorbiditet, men antar noe om dødsfall som skyldes komorbiditet ut fra formen på trenden i dødsraten over tid. Denne antagelsen kan ikke valideres direkte. Kanis beregning er derfor usikker. En annen svakhet er at Kanis kun ser på pasienter innlagt i sykehus som følge av brudd i ryggen. Disse kan ha en høyere forekomst av komorbiditeter enn de med vertebrale brudd som behandles hjemme. De som legges inn for vertebrale brudd er kun et lite mindre tall av alle med kliniske vertebrale brudd. Kanis beregner selv at de utgjør ca 10 %.

Legemiddelverket anser derfor antagelsen om kausalt relatert overdødelighet etter vertebrale brudd som mer usikker enn for hoftebrudd. I lys av disse usikkerhetsmomentene er det viktig å se på konsekvensene for resultatene av analysen av å variere overdødeligheten etter vertebrale brudd.

I tillegg til at kun en andel av dødsfallene er kausalt relatert til bruddet kommer at noen kvinner som unngår eller får utsatt dødsfall som følge av osteoporosebehandling sannsynligvis vil dø av andre årsaker. Bare deler av de kausalt relaterte dødsfallene kan dermed unngås (25). Det er derfor generelt en risiko for at Novartis overvurderer dødsfallene som kan unngås ved behandling med zoledronat.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

5.2.1 Risikoreduksjon som følge av behandling

Effektdata brukt i den helseøkonomiske analysen er gjengitt i tabell 10. Når det gjelder zoldronsyre er kilden Horizon 2301. Håndleddsbrudd og overarmsbrudd var ikke separate endepunkter i studien og det er antatt samme effekt som for ikke-vertebrale brudd samlet. Effektdata for alendronat er hentet fra en meta-analyse gjort i forbindelse med NICES vurdering av legemidler mot osteoporose (41). Relativ risiko for håndleddsbrudd og overarmsbrudd er imidlertid ikke oppgitt i rapporten til NICE og er av Novartis antatt lik relativ risiko for ikke-vertebrale brudd. I NICES endelige vurdering fra 2007 er imidlertid relativ risiko for håndleddsbrudd inkludert (RR 0,67 95 % KI 0,34 – 1,31).

Tabell 10. Relativ risiko for ulike brudd brukt i Novartis helseøkonomiske analyse

	Alendronat	Zoledronat
Kliniske vertebrale brudd	0,56	0,23
Hoftebrudd	0,62	0,59
Håndledd	0,81	0,75
Overarm	0,81	0,75

1. Zoledronat

Novartis har begrunnet valget av effektdata fra Horizon-2301 framfor Horizon-2310 på følgende måte:

- Horizon-2301 var større og varte lengre
- Horizon-2310 inkluderte 24 % menn
- Alle pasienter i Horizon-2310 hadde hatt hoftekirurgi noe som i mange tilfeller involverer innsetting av hofteprotese noe som hindrer nye brudd. Risikoen for hoftebrudd vil dermed være redusert i denne befolkningen sammenliknet med en befolkning som ikke tidligere har hatt hoftebrudd.
- Horizon-2310 var en studie av zoledronat som annenlinjebehandling, dvs. at den kun inkluderte pasienter som ikke kunne eller ville bruke perorale bisfosfonater.

Argumentet om at pasientpopulasjonen avviker fra den man har søkte refusjon for er i og for seg riktig. Ut fra dette er det rimelig at man ikke har valgt å basere effektdata alene på Horizon-2310. Et problem er imidlertid at heller ikke Horizon-2301 har en pasientpopulasjon

som samsvarer fullt ut med den man har søkt refusjon for i og med at den inkluderer pasienter uten tidligere brudd og pasienter med BMD høyere enn 2,5. Muligheten for en meta-analyse burde derfor vært vurdert. Viktig er imidlertid at Horizon-2310 har betydelig færre pasienter (særlig hvis man trekker fra mennene) og kortere oppfølgingstid enn Horizon-2301. Data fra Horizon-2310 vil dermed telle relativt beskjedent i en meta-analyse. Alt i alt virker derfor valget av Horizon-2301 rimelig.

2. Alendronat

Når det gjelder alendronat har Novartis hentet effektdata fra en meta-analyse laget av NICE. Denne bygger på samme grunnlagsmateriale som Stevensons kunnskapsoppsummering fra 2005. Vi vil også se på effektestimater for alendronat fra kunnskapsoppsummeringene til Wells og Cranney.

Tabell 11. Relativ risiko for brudd i ulike meta-analyser av effekten av alendronat.

	Morfometriske vertebrale brudd	Hoftebrudd	Håndledds- brudd
NICE (41)	0,56	0,62	0,67*
Stevenson 2005 (6) alvorlig osteoporose og osteoporose	0,53	0,46	0,48
Stevenson 2005 (6) osteoporose og osteopeni	0,6	0,68*	0,67*
Wells (7) primær prevensjon	0,55	0,79*	1,19*
Wells (7) sekundær prevensjon	0,55	0,47	0,52
Wells (7) samlet	0,55	0,61	0,84*
Cranney (8) behandling	0,53		
Cranney (8) prevensjon	0,45*		
Cranney (8) samlet	0,52	0,63	0,84*

* Ikke signifikant

Stevenson 2005/NICE

Den opprinnelige meta-analysen ble gjort i 2002-3 og publisert i en rapport fra ScHARR (42) og senere i en kunnskapsoppsummering (6). Denne ble så oppdatert med et nytt søk i 2004 og publisert som den såkalte DSU-rapporten i 2005 (9). Effektdata for alendronat som er brukt i NICES foreløpige vurdering fra 2006 (41) er hentet fra denne DSU-rapporten. Dette er de samme effektdata som Novartis bruker.

Selv om DSU-rapporten gjorde ett nytt søk fant man ingen nye studier når det gjaldt alendronat. Den største forskjellen mellom DSU-rapporten og ScHaRR-rapporten fra 2003 ligger i måten dataene presenteres på. I DSU-rapporten skriver man at klinikere innen gruppen ikke fant noen troverdig årsak til at effekten skulle endre seg avhengig av om man

hadde tidligere brudd eller ikke. Man antok derfor at effektdata er like for de med alvorlig osteoporose, osteoporose og osteopeni (9). Man bruker derfor samme effekt (relativ risiko) for alle kvinner uavhengig av alder, t-skår og tidligere brudd og slår derfor sammen alle studier på pasienter med alvorlig osteoporose, osteoporose og osteopeni. Denne antagelsen synes imidlertid å stride med data presentert ovenfor. FIT-studien uten tidligere brudd har en dominerende plass i meta-analysene NICE har gjort for alendronat. Dette betyr at under 30 % av pasientene hadde etablert osteoporose. Som vi har sett var effekten dårligere i pasientgruppene uten brudd og med høyere t-skår i FIT-studiene. Begge disse forhold indikerer at det er en mulighet for at tallene fra NICE undervurderer effekten av alendronat i den relevante pasientpopulasjonen. Det er verdt å merke seg at NICEs endelige vurdering gjør analyser der man slår sammen alendronat og risedronat og operer med felles risikoreduksjon for disse to legemidlene (43). Novartis har ikke begrunnet hvorfor man ikke har brukt dette effektestimater.

Wells

Kunnskapsoppsummeringen til Wells skiller på primærprevensjon og sekundærprevensjon og presenterer resultater for de to atskilt. Sekundærprevensjon vil si studier som inkluderte pasienter med t-skår lavere enn 2 eller pasienter med tidligere vertebrale brudd. Primærprevensjon er definert som studier som inkluderte kvinner med t-skår over 2 eller hvor prevalensen av tidligere vertebrale brudd var under 20 %. Wells fant 11 studier hvorav 8 ble klassifisert som sekundærprevensjon og 3 som primærprevensjon, inkludert FIT-studien på pasienter uten tidligere brudd.

Tabell 12. Relativ risiko for brudd i Wells meta-analyse (7).

	Wells sekundær prevensjon	Wells primær prevensjon	Samlet analyse	p-verdi for heterogenitet
Vertebrale brudd (morfometriske)	0,55 [0.43,0.69]	0,55 [0.38,0.8]	0,55 [0.45,0.67]	0,61
Hoftebrudd	0,47 [0.26,0.85]	0,79 [0.44,1.44]	0,61 [0.4,0.92]	0,84
Håndledd	0,52 [0.36,0.75]	1,19 [0.87,1.62]	0,84 [0.66,1.06]	0,0007
Overarm	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig

Cranney

Denne meta-analysen skilte mellom tidlig osteoporose med BMD nær normalen, dvs. t-skår over 2 (primærprevensjon) og etablert osteoporose (sekundærprevensjon). Man utviklet på forhånd hypoteser som kunne forklare heterogenitet mellom studiene og undersøkte om studiene kunne slås sammen. Disse hypotesene gikk på grad av osteoporose, samtidig behandling, dosering, kvalitet på studien og type brudd. For ikke-vertebrale brudd fant man signifikant større effekt ved dosering på 10 mg eller mer, mens man ikke så en slik effekt for vertebrale brudd. Man slo dermed sammen resultatene for alle studier når det gjaldt vertebrale brudd, men skilte ut fra dosering for ikke-vertebrale brudd. Man fant ingen signifikant



forskjell mellom studier som så på primærprevensjon og studier som så på sekundærprevensjon. Man fant ingen tegn til publiseringskjevheter.

Diskusjon

Kunnskapsoppsummeringene i tabell 11 inkluderer stort sett de samme studiene og i alle utgjør FIT-studiene hovedtyngden av pasientene. Likevel viser kunnskapsoppsummeringene noe ulike effektestimater. Dette gjelder særlig for hoftebrudd og håndleddsbrudd. Forskjellen er i stor grad resultat av inndelingen av studiene. Stevenson, Wells og Cranney har delt studiene i to (Stevenson: etablert osteoporose og osteoporose vs. osteoporose og osteopeni; Wells: primær prevensjon vs. sekundærprevensjon; Cranney: primærprevensjon vs. sekundærprevensjon men også kalt prevensjon og behandling) mens NICE slår sammen alle studiene. I tillegg er det visse forskjeller i klassifisering av doseringen i studiene. Cranney definerer doseringen i FIT-studiene som 5 mg mens Wells definerer den som 10 mg. Pasientene fikk 5mg i 2 år og gikk så over til 10 mg.

Om man ser på etablert osteoporose hos kvinner med eller uten brudd og med lav eller høy BMD virker ikke ha særlig betydning for effekten av alendronat på morfometriske vertebrale brudd. Det er særlig for hoftebrudd og håndleddsbrudd inndelingen av studiene fører til forskjell i resultatene. Dette skyldes hovedsakelig at FIT-studien uten tidligere brudd klassifiseres forskjellig. Denne studien fant ikke signifikant forskjell i hoftebrudd og håndleddsbrudd.

Novartis skriver at ”det er ingen data som tyder på at relativ risiko er avhengig av BMD T-score, og det er derfor overraskende at Cochrane [Wells] har valgt dette skillet mellom primær- og sekundær prevensjon uten å begrunne hvorfor”. De skriver videre at det ikke er gjort noen test av heterogenitet for å analysere om inndelingen av studier etter frakturrisiko påvirker størrelsen på behandlingseffekten. En slik test ville gitt en p-verdi på 0,8 noe som viser at det ikke er bevis for heterogenitet. Forskjellen i effekt mellom primærprevensjon og sekundærprevensjon hos Wells kan etter Novartis mening forklares med for få antall pasienter og lav insidens av brudd.

Kritikken av at Wells ikke har gjort test av heterogenitet virker uforståelig. I tabellene 01.01 til 04.01 (gjengitt i tabell 12) er det gjengitt resultater for primær- og sekundærprevensjon hver for seg, men også samlet. For den samlede analysen er det gjort test for heterogenitet. Testen gir en p-verdi som sier noe om hvor ofte man ville finne forskjeller mellom studiene som er så store eller større enn de man har funnet, gitt at den underliggende effekten er lik i alle studiene og vi gjentok studiene mange ganger. Man sier man har signifikant heterogenitet hvis p-verdien er mindre enn 0,05. Meta-analysen til Wells viser signifikant heterogenitet for håndleddsbrudd, men ikke for vertebrale brudd eller hoftebrudd.

Generelt er utvalgskriteriene for hvilke studier som skal slås sammen i en felles analyse av stor betydning for resultatet (44). Hvis de er for vide eller for snevre vil man få resultater som er meningsløse eller misvisende. En viktig regel er at man kun skal slå sammen når biologisk kunnskap tilsier at man kan forvente samme effektstørrelse på tvers av pasienter, intervensjoner og utfallsmål (44). DSU-rapporten uttrykker er slik forventning når det gjelder alendronat (9). Dette er imidlertid åpent for tolkning og skjønn og løser derfor ikke problemet. Guyatt foreslår derfor å gå relativt bredt ut og så undersøke om det er variasjon i resultatene mellom studiene. For å minske faren for å trekke spuriøse slutninger om subgruppe-effekter bør imidlertid hypotesene om forskjeller i resultatene være spesifisert på forhånd, slik det

gjøres i Cranneys meta-analyse. Denne tankegangen begrunner dermed delingen av studiene i to, samtidig som det også presenteres tall for alle studier samlet.

De kan være mange mulige forklaringer på forskjeller i effekt mellom studier av effekten av alendronat på brudd: pasientenes BMD, forekomst av tidligere brudd, dosering, varighet av studien, type brudd, kvaliteten på studiene. Som vi har sett over fant man i FIT-studien på kvinner uten tidligere brudd at effekten på kliniske brudd varierte signifikant med BMD. Det er dermed lite sannsynlig at man ville observere en slik forskjell dersom det ikke fantes en underliggende forskjell i behandlingseffekt. Forskjellen i effekt mellom subgruppene kan ikke forklares med få antall pasienter eller lav insidens av brudd i noen av subgruppene. Dette funnet synes delvis å være i motstrid til meta-analysene der man ikke fant signifikant heterogenitet mellom studiene. Dette fordi BMD var et av hovedkriteriene for inndeling av studiene.

Som Cranney påpeker vil forklaringskraften til å finne heterogenitet være svært begrenset i en del tilfeller pga få antall brudd (8). F. eks vil meta-analysene ha liten forklaringskraft for å finne forskjeller i effekt mellom primær- og sekundærprevensjon fordi det forekom så få brudd i studiene på primærprevensjon. FIT-studiene har indikert at effekten av bisfosfonater på ikke-vertebrale brudd kan variere med graden av osteoporose i utgangspunktet. Dette var imidlertid to ulike studier og størrelsen på studiene ble ikke bestemt med det formål å finne forskjeller i ikke-vertebrale brudd. Når det gjelder andre ikke-vertebrale brudd enn håndleddsbrudd synes eksisterende data dermed ikke å kunne avklare spørsmålet om man skal velge data fra alle studiene samlet eller kun fra studier på pasienter med mer alvorlig osteoporose.

Et annet problem er hvorvidt man kan bruke anslag for effekten på morfometriske vertebrale brudd som anslag for effekten på kliniske vertebrale brudd. Novartis bygger sine effektanslag for alendronat på NICEs meta-analyse som kun opererer med effektanslag for morfometriske vertebrale brudd. Insidensen av vertebrale brudd uten behandling i Novartis analyse er imidlertid basert på kliniske vertebrale brudd. Det samme gjelder anslagene for effekten av zoledronat. Ingen av meta-analysene på alendronat ser på kliniske brudd og gir dermed ikke grunnlag for å avgjøre om effektanslagene for morfometriske vertebrale brudd kan brukes for kliniske vertebrale brudd eller om det er signifikant heterogenitet mellom studiene når det gjelder kliniske vertebrale brudd.

Effektdata for alendronat er dominert av FIT-studien. Pasientene i denne studien brukte en lavere dosering enn det som senere har blitt standard behandling. Man kan ikke se bort fra at dette kan ha påvirket behandlingseffekten. Cranney undersøkte betydningen av dosering og fant signifikant heterogenitet for studier med ulike doseringer når det gjaldt ikke-vertebrale brudd. Man undersøkte imidlertid ikke dette når det gjaldt kliniske vertebrale brudd.

Det synes relativt klart at man kan slå sammen alle studier for morfometriske vertebrale brudd. Videre synes det klart at det er en forskjell i effekt ut fra BMD og tidligere brudd for håndleddsbrudd. Når det gjelder kliniske vertebrale brudd og hoftebrudd synes det usikkert hvorvidt man kan slå sammen studier på tvers av BMD og tidligere brudd. Sensitivitetsanalyser når det gjelder effekt av alendronat på kliniske vertebrale brudd og hoftebrudd er derfor viktig.

Compliance

Det foreligger en rekke undersøkelser internasjonalt som tyder på at compliance og varighet av behandlingen med bisfosfonater er lavere enn ønskelig. Tilgjengelig norsk dokumentasjon er knapp, men det er liten grunn til å tro at forholdene er annerledes her. Det er imidlertid vanskelig å tallfeste disse problemene.

Det er også grunn til å tro at redusert compliance kan slå ut i redusert effekt på brudd, det viser bla oppsummeringen til Siris (15). Som vi har sett gir imidlertid oppsummeringen dårlig grunnlag for å komme med konkrete tallverdier for hvor mye lavere effekten av alendronat vil være ved ulike nivåer av compliance. En modellering av de helseøkonomiske konsekvensene av redusert compliance må derfor i stor grad basere seg på antagelser. Novartis har utforsket de mulige konsekvensene av manglende compliance på effekten av alendronat i en sensitivitetsanalyse som presenteres nedenfor.

I hovedanalysen har Novartis antatt at pasientene er 100 % compliant. Novartis skriver imidlertid at de antar at det i virkeligheten kun er et mindretall av pasientene som er mer enn 80 % compliant og at compliance under 80 % er assosiert med 20 – 50 % risikoøkning for brudd sammenliknet med de randomisert kliniske studiene. I sensitivitetsanalysen er det benyttet 22 % risikoøkning. Det refereres her til oppsummeringen til Siris, men som vi har sett gir denne lite grunnlag for å komme med konkrete tall. Tallet på 22 % må derfor sees som Novartis antagelse som kun løselig er basert på denne oppsummeringen.

Tabell 13. Relativ risiko for brudd i hovedanalysen og i sensitivitetsanalysen med lavere compliance.

	Alendronat	Alendronat redusert compliance
Kliniske vertebrale brudd	0,56	0,66
Hoftebrudd	0,62	0,7
Håndledd	0,81	0,85
Overarm	0,81	0,85

I tillegg til compliance kan også varigheten av behandlingen og antagelser om effekten av behandlingen etter at den er avsluttet ha betydning for kostnadseffektiviteten ved behandling med alendronat. Modellen antar at pasientene på både zoledronat og alendronat behandles i 5 år, påfulgt av en periode på 5 år hvor relativ risikoreduksjon gradvis reduseres til 0. Som vi har sett over viser FLEX-studien at behandlingseffekt av alendronat 5 år etter avbrutt behandling antagelig opprettholdes i vesentlig grad, også når det gjelder brudd. Novartis modell overdriver derfor antagelig fallet i relativ risikoreduksjon. For zoledronat finnes ikke tilsvarende data. Dersom man antar at effekten opprettholdes tilsvarende for zoledronat ville dette gi flere unngåtte brudd i begge armer, men flest i zoledronatarmen. Antagelsen kunne dermed sees som konservativ. Dette er imidlertid usikkert da man foreløpig ikke har langtidsdata for zoledronat. Hvor lenge pasientene faktisk vil stå på behandling med zoledronat er usikkert. For alendronat finnes data som tyder på at gjennomsnittet står på behandlingen betydelig kortere enn 5 år. Hvor stor reduksjon i effekten av alendronat dette medfører er usikkert.



5.2.2 Nytte/livskvalitet

Kunnskapsoppsummeringer av nytteverdier

Det er gjort tre kunnskapsoppsummeringer av bruddrelaterte livskvalitetsverdier: Brazier 2002 (45), Kanis 2002 (3) og Stevenson 2005 (6). Brazier og Kanis er antakelig samme kunnskapsoppsummering og omtales kun som Kanis 2002. Kunnskapsoppsummeringene finner store forskjeller i verdier for samme typer brudd. Det er mange forhold som kan forklare forskjellene: bruk av generiske eller sykdomsspesifikke instrumenter, hvem man spør, verdsettings teknikk (SG, TTO, VAS), om subjektene skal verdsette egen helse eller hypotetiske tilstander osv.

Både Kanis 2002 og Stevenson 2005 gjør et systematisk søk etter studier av preferansebaserte nytteverdier. Studienes metode for å finne verdiene gjennomgås og verdier fra de beste studiene gitt bestemte kriterier velges. De valgte nytteverdiene og deres kilde er vist i tabell 14.

Tabell 14. Sammenfatning av nytteverdier brukt i sentrale helseøkonomiske analyser.

	Stevenson 2005(6)		Kanis 2002(3)		Novartis	
	Multiplier	Kilde	Multiplier	Kilde	Multiplier	Kilde
Hoftebrudd år 1	0,83	Murray 2002(46)	0,797	Brazier 2000(45)	0,7875	Borgström 2006(47)
Hoftebrudd senere år	0,925	Murray 2002(46)			0,8375	Borgström 2006(47)
Hoftebrudd 1 år, innlagt i sykehjem					0,5404	Ekspertuttalelse
Hoftebrudd senere år, innlag i sykehjem					0,5404	Ekspertuttalelse
Vertebrale brudd år 1	0,83	Oleksik 2000(48)	0,909	Oleksik 2000(48)	0,6438	Borgström 2006(47)
Vertebrale brudd senere år	0,93	Oleksik 2000(48)			0,6712	Borgström 2006(47)
Håndledd	0,981	Dolan 1999(49)	0,981	Dolan 1999(49)	0,9326	Borgström 2006(47)
Håndledd senere år	1	Dolan 1999(49)			1	Antagelse
Overarmsbrudd år 1					0,9326	Antatt lik håndleddsbrudd
Overarmsbrudd senere år					1	Antagelse

Når det gjelder hoftebrudd velger Stevenson og Kanis ut studiene til Brazier 2000 (45) og Murray 2002 (46). Dette er før-etter studier og den siste har også en matchet kontrollgruppe. Dette antas å gi mer valide verdier enn de andre studiene som ikke hadde kontrollgrupper eller ikke var prospektive. Et problem med mange av de andre studiene er at man ikke kjenner pasientenes helsenytt før bruddet. Man antar enten at denne er 1 eller lik gjennomsnittet for personer av samme alder og kjønn. Ved å finne nyttetapet i forhold til personer av samme alder og kjønn får man i det minste kontrollert for at de som opplever brudd ofte er eldre enn gjennomsnittet av befolkningen. Slike studier vil likevel ofte ikke gi en god nok kontrollgruppe fordi de som får brudd antagelig også har en dårligere helse enn gjennomsnittet (3). Når det gjelder hoftebrudd valgte Stevenson studien til Murray framfor Brazier fordi dette var en prospektiv før-etter studie med matchede kontroller med samme

kjønn, alder og uførhetsgrad (disability). Murray brukte også EQ-5D og hadde data etter 1 år og 2 år. Det antas derfor at denne studien bedre kontrollerer for systematiske skjevheter enn de andre.

Når det gjelder vertebrale brudd foretrekker Stevenson og Kanis studien til Oleksik 2000 som hadde en kontrollgruppe med personer som ikke opplevde brudd og ellers skulle ha samme alder og BMD. Kontrollgruppen viste seg imidlertid å være yngre og ha høyere BMD. Oleksik måler nytte hos personer som har hatt tidligere brudd. Det er ukjent hvor lenge det hadde gått siden bruddene. Studien skiller ikke mellom nytteverdier for personer med symptomatiske og ikke symptomatiske brudd. Den gir dermed antakelig ikke en god verdi for år 1 eller for kliniske brudd. Dette antas likevel å være den beste studien. Kanis finner ingen dokumentasjon for å skille på første år og senere år, mens Stevenson beregner seg fram til ulike verdier. Han antar at forholdet mellom nytte i år 1 og år 2 for hoftebrudd også gjelder for vertebrale brudd. Stevenson vekter så nytte i år 1 og år 2 slik at gjennomsnittet blir som i artikkelen til Oleksik. Det antas at pasientene var jevnt fordelt utover antall år etter brudd i studien.

Novartis modellering av nytte

1) Livskvalitet – normal populasjon

I modellen antas det at pasientene starter i tilstanden ”healthy osteoporotic” og har en normal livskvalitet i forhold til befolkningen med samme kjønn og alder. Det finnes per i dag ingen livskvalitetsdata for den generelle befolkningen i Norge, og det er derfor benyttet data fra Sverige (50). Det finnes også slike tall for befolkningen i Storbritannia, men søker antar at de svenske tallene passer bedre på den norske befolkningen.

Fordi Novartis antar at pasientene har samme livskvalitet før brudd som friske personer med samme kjønn og alder er det en fare for at man overdriver nyttetapet. Dette fordi man har søkt om refusjon for personer med etablert osteoporose, dvs. kvinner som allerede har hatt minst ett brudd. Dette gjelder imidlertid begge behandlingene.

2) Livskvalitet – osteoporotiske brudd

Brudd reduserer livskvaliteten i forhold til en normal populasjon. I forhold til livskvalitet antar man fem ulike osteoporotiske brudd: hoftebrudd, hoftebrudd som fører til varig sykehjemsopphold, overarmsbrudd, vertebralebrudd og håndleddsbrudd. Det skilles dessuten på livskvalitet i det første året etter bruddet og livskvalitet i senere år.

Data for livskvalitet etter hoftebrudd, vertebrale brudd og håndleddsbrudd er hentet fra KOFOR-studien (47). Valget av denne studien begrunnes med at det var ønskelig med skandinaviske verdier og at det ikke ble funnet tilsvarende norske studier. Novartis vurderte dessuten Borgström til å være mer relevant enn en annen svensk studie (51) fordi den var nyere og med et større pasientgrunnlag.

Borgström undersøkte kostnader og livskvalitet hos 635 menn og kvinner i Sverige med osteoporoserelaterte brudd i hofte, underarm og rygg. Data ble samlet inn ved baseline, 4 måneder, 12 måneder og 18 måneder etter bruddet. Livskvalitet ble målt ved hjelp av spørreskjemaet EQ-5D. Alle de tre typene brudd var assosiert med statistisk signifikante reduksjoner i livskvalitet sammenliknet med før bruddet. Livskvalitet for året etter brudd ble estimert på to ulike måter, for det første ved å anta en lineær interpolering mellom livskvalitet målt ved baseline, etter 4 måneder og etter 12, måneder, og for det andre ved å anta at

pasientene hadde livskvalitet som målt etter fire måneder allerede etter en måned. I modellen valgte Novartis å bruke den siste metoden som ga de mest konservative resultatene. Multiplikatorene ble beregnet ved å ta hensyn til livskvalitet før bruddet og etter fire måneder.

Svakheter ved studien:

- Data om livskvalitet før bruddet er målt retrospektivt, noe som kan overvurdere nyttetapet på grunn av hukommelsesskjevheter.
- Antallet vertebrale brudd i studien er lite og vesentlig lavere enn for de andre typene brudd.
- Studien kontrollerer ikke for komorbiditet. Det er derfor en fare for at studien overdriver nyttetapet ved brudd. Det er også en risiko for overestimering av livskvalitetstap som følge av det ikke er gitt en oversikt over pasienter som ble vurdert til ikke å være i stand til å delta i undersøkelsen grunnet komorbiditet.
- 72 % av pasientene med vertebrale brudd i denne studien var innlagt på sykehus mens det ifølge Borgström er kun 10 % av de kliniske vertebrale bruddene som i virkeligheten legges inn. Det er fare for at pasienter som legges inn har mer alvorlige brudd og lavere livskvalitet enn de som ikke legges inn.
- Livskvalitet 18 måneder etter bruddet er samlet inn, men ikke rapportert

KOFOR-studien var ikke en randomisert kliniske studie og den valgte ut personer med brudd for å måle livskvalitetstap etter ett brudd. Studien er dermed ikke sammenliknbar med studien Horizon-2310 som også målte livskvalitet. Horizon-2310 hadde som formål å studere effekten av zoledronat vs. placebo og kun en liten andel av pasientene i denne studien opplevde brudd. Livskvalitetstapet eller forbedringen i denne studien vil dermed bli kraftig fortennet av alle pasientene som ikke opplever brudd. Sett i forhold til KOFOR-studien er Horizon-2310 dermed mer å sammenlikne med hele den helseøkonomiske modellen der KOFOR-studien kun utgjør en av mange datakilder.

A) Nytteverdier for det første året etter vertebrale brudd, underarmsbrudd og hoftebrudd

Verdiene Borgström finner er lavere enn hva Kanis og Stevenson fant i sine kunnskapsoppsummeringer (se tabell 14). Dette gjelder særlig nytteverdier for ryggbrudd som i Borgström sin studie er basert på kliniske brudd og hovedsakelig målt hos pasienter som var innlagt på sykehus som følge av bruddet. Legemiddelverket mener det er stor fare for at studien til Borgström overdriver nyttetapet ved brudd. Dette gjelder særlig vertebrale brudd.

Som følge av dette er det foretatt en rekke sensitivitetsanalyser der både kostnader (hentet fra den samme studien) og livskvalitetstap ved vertebrale brudd endres i disfavør av zoledronat. Disse beskrives nærmere i kapitlet om sensitivitetsanalyser.

Første år etter hoftebrudd er verdiene Borgström finner ikke ulik verdiene i Stevenson og Kanis, mens for underarmsbrudd er verdiene noe lavere.

B) Hoftebrudd og vertebrale brudd senere år

Nytte ved hoftebrudd i senere år er hentet fra data etter 12 måneder i studien til Borgström og det antas at nyttetapet holder seg konstant etter dette. Antagelsen om at livskvaliteten knyttet til hoftebrudd holder seg på samme nivå som etter 12 måneder også i årene etter bruddet begrunnes av Novartis med at hoftebrudd leges fullstendig i løpet av 12 måneder og at det derfor er rimelig at livskvalitetstap påfølgende år er lik tap etter 12 måneder. Også for vertebrale brudd antas det at verdiene i senere år holder seg konstant.

Stevenson gjør lignende antagelser, mens Kanis ikke skiller på år 1 og senere år, men antar at verdiene for år 1 holder seg ut modellens varighet. Felles for Stevenson og Kanis er imidlertid at nytteverdiene deres ligger vesentlig over de Novartis har brukt. Det er således fare for at nyttetapet i senere år er for høyt i Novartis' modell.

Borgstrøms studie samlet også inn data om ressursbruk og livskvalitet etter 18 måneder, men resultatene rapporteres ikke i Borgstrøms artikkel. Det er derfor ikke mulig på bakgrunn av denne artikkelen å vurdere om livskvalitetsverdiene er konstante i påfølgende år.

Det er ikke lagt inn nyttetap for senere år for håndleddsbrudd da dette ikke er en tilstand i modellen.

C) Hoftebrudd som fører til varig opphold på sykehjem

Novartis antar at 17 % av hoftebruddspasientene flytter på sykehjem som følge av bruddet. Antagelser om livskvalitet for disse pasientene er hentet fra en studie av Kanis (3) som igjen hentet estimatet fra en oversiktsartikkel fra National Osteoporosis Foundation. Estimater i artikkelen fra National Osteoporosis Foundation er gjort av et ekspertpanel som anslå livskvaliteten til 0,4. Novartis antar at kvinnene som legges inn på sykehjem er over 80 år og at friske kvinner med samme alder har livskvalitet på 0,74. Multiplier er den faktor som må brukes for å redusere 0,74 til 0,4, dvs. 0,5405. I og med at livskvalitetsverdiene for sykehjem er hentet fra et ekspertpanel er disse meget usikre.

D) Overarmsbrudd

Livskvalitetstapet som følge av overarmsbrudd, både for første år og senere år, er satt tilsvarende det for håndleddsbrudd. Dette skyldes at man i KOFOR-studien ikke studerte overarmsbrudd. Det finnes lite studier som ser på dette, og verken Kanis eller Stevenson inkluderte overarmsbrudd i sine oppsummeringer.

3. Oppsummering

Det er viktig å finne den delen av en persons nyttetap (differanse fra perfekt helse) som er forårsaket av bruddet. Det kan være en rekke andre tilstander (alder, kjønn) og sykdommer som kan redusere en persons helsenytt. Disse kan være korrelert med risikoen for brudd, men dette nyttetapet kan ikke unngås ved å unngå eller utsette brudd. Det er vanlig å anta at helsenytt før brudd er den samme som hos personer med samme kjønn og alder. Dette har også Novartis gjort. Det er imidlertid rimelig å anta at personer som får brudd har en dårligere helse enn gjennomsnittet med samme alder og kjønn. Brazier har bla funnet dette (45). Dette får man ikke kontrollert for ved kun å bruke en kontrollgruppe som er lik i alder og kjønn. Novartis har heller ikke justert for at man søker å modellere personer som hadde hatt minst ett tidligere vertebralt brudd.

Helsenytt ble i artikkelen Novartis henter sine data fra estimert ved hjelp av MAU-instrumentet (Multi-Attribute-Utility-instrument) EQ-5D. Det finnes flere ulike MAU-instrumenter og korrelasjonen mellom dem er funnet å være dårlig til moderat (52). Dette betyr at ulike instrumenter kan gi ulike verdier for samme helsetilstand. Forskjellene kan være store eller små avhengig av hvor på skalaen populasjonen man måler befinner seg (alvorlighet) og forskjellene kan variere fra sykdom til sykdom. Få studier har sammenliknet mange MAU-instrumenter, men en fant f. eks at EQ-5D var blant de instrumentene som ga lavest verdier mens f. eks 15-D ga høyere verdier (53).

Nå er det endringen i helsenytt vi er ute etter å måle og kunnskapen om forskjeller i hvor gode de ulike instrumentene er til å måle dette er dårligere enn for måling av helsetilstander. Det er likevel en fare for at de samme problemene gjør seg gjeldende for måling av endringer i nytte. Det er derfor fare for at bruk av andre MAU-instrumenter enn EQ-5D ville gitt andre nyttetap knyttet til brudd og andre QALY-gevinster ved bruk av zoledronat. Vi vet også lite om hvilke instrument som er best for å måle nyttetap forbundet med brudd. Målingen av nyttetap i Novartis analyse er derfor usikker og burde ideelt sett vært supplert med målinger fra flere MAU-instrumenter.

Alt i alt er modelleringen av nyttetap forbundet med brudd beheftet med vesentlige svakheter. Generelt fester Legemiddelverket større lit til verdiene som er brukt av Stevenson og Kanis fordi disse i større grad kommer fra reelle før-etter studier og studier med kontrollgruppe. Studien Novartis har basert seg på har potensielle problemer med hukommelsesskjvhet og den har heller ingen kontrollgruppe. På grunn av svakhetene ved studien er det fare for at den overdriver nyttetapet ved brudd. Dette gjelder ærlig nyttetapet ved vertebrale brudd generelt, hoftebrudd utover år 1 og innleggelse i sykehjem etter hoftebrudd. Dette introduserer vesentlig usikkerhet i analysen. Det er derfor viktig at konsekvensene av å variere disse verdiene analyseres i en sensitivitetsanalyse.

Også livskvalitetsverdiene for håndleddsbrudd og overarmsbrudd er usikre men det antas at disse i liten grad påvirker resultatene av analysen.

5.3 Analysens kostnadsperspektiv

Novartis oppgir at de bruker et samfunnsmessig perspektiv. Indirekte kostnader er ikke inkludert.

5.4 Kostnader

I modellen registreres kostnader per år per pasient avhengig av hvilken tilstand pasienten er i. Kostnadene er hovedsakelig basert på 2006-kostnader, men legemiddelkostnader er basert på priser fra oktober/november 2007.

5.4.1 Legemiddel- og administrasjonskostnader

Pasientene som får zoledronat får en infusjon årlig i fem år. Det benyttes AUP eksklusiv mva, noe som tilsvarer 3 462,80 kr per år. I tillegg kommer administrasjonskostnader. Til dette benyttes takst 100 i normaltariffen for 2006/2007, pålydende 85 kr. Det antas at taksten tilsvarer 50 % av den reelle administrasjonskostnaden slik at årlig kostnad for zoledronat blir 3 632,80 kr.

Beregningene over er gjort under forutsetning av at det er allmennleger som gir zoledronat, men det er usikkert i hvilken grad dette er tilfelle. Både allmennleger, private spesialister og poliklinikker kan tenkes å administrere zoledronat. Dersom andre enn fastlegen skal administrere medikamentet, kreves andre takster for å beregne kostnadene enn hva som er brukt i søknaden. For eksempel vil poliklinisk administrering innebære at poliklinikketakster bør benyttes og at medikamentet vil være et sykehusmedikament og dermed ikke lenger falle inn under blåreseptordningen.

Det antas at pasientene som får alendronat får 70 mg generisk alendronat til trinnpris en gang per uke. Kostnaden per år beregnes til 829,23 kr (AUP eksklusiv mva.). Novartis

argumenterer med at dette er en underestimering av kostnadene fordi en del pasienter bruker originalprodusentens alendronat solgt til maksimal AUP.

Novartis viser til studier der det blir vist at compliance er lav for behandling med peroral alendronat og hevder at dette har negativ effekt på behandlingsresultatet. Legemiddelverket mener at også legemiddelkostnadene må justeres ned dersom compliance antas å være redusert.

Monitoreringskostnader antas å være lik i de to gruppene, det vil si at antall legebesøk og BMD-målinger er uavhengig av type behandling. Disse kostnadene er derfor utelatt fra analysen.

5.4.2 Bivirkningskostnader

Modellen inkluderer kostnader knyttet til gastrointestinale bivirkninger som følge av alendronatbehandling. Det antas at den første måneden vil 2,35 % av pasientene trenge et besøk hos allmenlege og en måneds behandling med protonpumpehemmere som følge av slike bivirkninger. Kostnadene knyttet til dette baseres på takst 2ad for konsultasjon hos allmenlege på 125 kr (50 % av den reelle kostnaden) og en måneds bruk av omeprazol 20 mg til trinnpris 142,88 kr eksklusive mva. Til sammen utgjør dette 392,88 kr per GI-bivirkning knyttet til alendronat.

5.4.3 Kostnader relatert til osteoporotiske brudd

For hvert brudd utløses en kostnad avhengig av type brudd. Det skilles mellom hoftebrudd, hoftebrudd som fører til varig opphold på sykehjem, hoftebrudd som fører til død innen 12 måneder, overarmsbrudd, vertebralt brudd og håndleddsbrudd.

Kostnadene relatert til brudd er i hovedsak hentet fra KOFOR-studien (47). I denne studien ble opplysninger om ressursbruk samlet inn prospektivt etter at bruddene hadde funnet sted. Opplysningene ble samlet fra pasientjournaler, registre og ved å spørre pasienten. Studien skiller mellom medisinske kostnader (sykehus, poliklinisk behandling og legemidler), ikke-medisinske kostnader (kommunehelsetjenester og uformell omsorg) samt indirekte kostnader (produksjonstap). I refusjonssøknaden har Novartis ikke tatt uformell omsorg og indirekte kostnader med i betraktningen.

I Borgströms artikkel er alle kostnader oppgitt i 2004 Euro. Novartis har regnet om til 2006 NOK ved hjelp av gjennomsnittlig valutakurs og inflasjonsrate.

Kostnader etter brudd, første år

For pasienter som overlever de første 12 månedene etter hoftebrudd er kostnadene angitt til NOK 119 792. Denne summen inkluderer sykehusinnleggelse, poliklinisk oppfølging, medikamentell behandling, hjemmesykepleie, sykehjem osv første år og er oppgitt som et gjennomsnitt per pasient. For pasienter som dør innen 12 måneder etter hoftebruddet er det antatt en kostnad tilsvarende 80 % av kostnaden knyttet til hoftebrudd, det vil si NOK 95 833. Kostnaden for underarmsbrudd er beregnet på samme måte og beløper seg til NOK 16 958. Disse kostnadene antas av Novartis å være representative også for overarmsbrudd. Tilsvarende kostnader for vertebralt brudd er NOK 103 843.

Kostnader etter brudd, påfølgende år

For hoftebrudd og vertebrale brudd er det lagt inn kostnader også for årene etter bruddet. Hoftebruddspasientene er delt i to grupper, de som trenger hjelp til daglige gjøremål, men fortsatt bor hjemme, og de som legges permanent inn på sykehjem som følge av bruddet.

Kostnader forbundet med hjelp i hjemmet som følge av hoftebrudd er beregnet på to måter. Den ene tar utgangspunkt i en studie av Osnes der 55 % av hoftebruddspasientene som bodde hjemme før og etter bruddet trengte hjemmehjelp som følge av bruddet (31). Den andel av disse pasientene som i tillegg bodde alene (30,9 % av alle hoftebruddspasientene) antas å motta hjelp i hjemmet til en årlig kostnad på NOK 142 420. Årlig kostnad for en bruker av hjemmehjelpstjenester er hentet fra Kostra (54). Dette tilsvarer i gjennomsnitt en årlig kostnad til hjemmehjelpstjenester for pasienter som bor hjemme etter hoftebrudd på NOK 43 944. Novartis har valgt å ikke bruke denne metoden, men heller ta utgangspunkt i KOFOR-studien og bruk av hjemmehjelp 12 måneder etter bruddet. I gjennomsnitt økte behovet med 1,42 timer hjemmehjelp per uke, tilsvarende 73,84 timer per år. Dette har Novartis multiplisert med NOK 280, som er timekostnaden for hjemmehjelp fra en privat tilbyder av hjemmehjelp (55). Den metoden gir årlig kostnad på NOK 20 675, altså et mye lavere estimat.

De som har vertebrale brudd antas kun å trenge økt hjelp i hjemmet i påfølgende år, ingen antas å komme på sykehjem som følge av denne typen brudd. Basert på KOFOR-studien antar Novartis et økt behov for hjelp i hjemmet på 2,56 timer. Med den samme timeprisen som over utgjør dette en årskostnad på NOK 37 274.

For de som legges permanent inn på sykehjem etter hoftebrudd benyttes gjennomsnittskostnad for en sykehjemsplass fra alle kommuner for 2006, hentet fra SSB (56), med fratrekk for kostnader som en hjemmeboende person normalt dekker selv, det vil si mat og drikke, bolig, lys og brensel. Disse kostnadene er hentet fra en forbruksundersøkelse utført av SSB i 2003-2005. Novartis finner en årlig merkostnad for en sykehjemspasient på NOK 577 706.

I tabellen under oppsummeres kostnadene knyttet til brudd som er benyttet i Novartis modell.

Tabell 15. Kostnader ved ulike typer brudd. NOK 2006.

	Direkte kostnader (NOK)	Referanser
Hoftebrudd	119 792	KOFOR (47)
Hoftebrudd, hjemmehjelpskostnader	20 675	KOFOR / Oslo helse og omsorg (57)
Sykehjem, varig sykehjem	577 706	Statistisk sentralbyrå (56) / KOSTRA (54)
Hoftebrudd, død innen 12 mnd.	95 833	KOFOR
Vertebralt brudd	103 843	KOFOR
Vertebralt brudd, hjemmehjelp	37 274	KOFOR / Oslo helse og omsorg (57)
Håndleddsbrudd	16 958	KOFOR
Overarmsbrudd	16 958	KOFOR

Når man skal finne kostnader relatert til brudd er det viktig at kun kostnader som kommer som følge av bruddet blir tatt med i beregningen. Borgström skriver at en ulempe med den prospektive metoden i KOFOR-studien er at det i noen tilfeller kan være vanskelig å vite om ressursbruken kommer som en konsekvens av bruddet eller ikke.

På grunn av ulik organisering av helsevesenet og ulikt prisnivå, kan overføring av kostnader fra et land til et annet være problematisk. Legemiddelverket ønsker derfor helst at norske kostnader skal benyttes. KOFOR-studien er gjort i Sverige. Novartis antar at kostnadene er konservative sett med norske perspektiv på grunn av et generelt lavere prisnivå i Sverige. Både prisnivå og organisering av helsevesenet er imidlertid forskjellig, og det er derfor usikkert hvilke konsekvenser de svenske kostnadene får for analysen.

For hoftebrudd og vertebrale brudd antas det at kostnadene etter ett år er representative for årene som kommer. Hvorvidt dette er reelt, kommer an på hvor frisk man kan anta at pasientene blir etter et brudd og om det er riktig å anta man er maksimalt rehabilitert etter ett år. Et lignende problem er at etter som årene går er det naturlig å tenke seg at noen pasienter ville kommet på sykehjem eller fått behov for hjelp i hjemmet uansett, selv om de hadde unngått bruddet. Det kan derfor tenkes at kostnadene som følge av bruddet avtar etter hvert. Det er imidlertid ikke lett å anslå i hvor stor grad dette vil skje.

Artikkelen til Borgström viser at nesten halvparten av kostnadene som følge av vertebrale brudd er relatert til sykehusinnleggelse. Fordi en høy andel (72 %) av pasientene med vertebrale brudd i KOFOR-studien var innlagt i sykehus, mot kun en liten andel i virkeligheten (10 % i følge Borgström), er kostnadene knyttet til vertebrale brudd høyst usikre, og sannsynligvis overvurdert i søknaden.

5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Under presenteres den helseøkonomiske modellens prediksjon av antall brudd. Resultatene presenteres for en kohort på 100 000 kvinner i resten av deres levetid.

Tabell 16. Antall brudd for 100 000 kvinner over resten av deres levetid

Type brudd	Zoledronat	Alendronat	Forskjell
Antall hoftebrudd	37 604	37 590	14
Antall håndleddsbrudd	15 075	15 699	-2
Antall vertebrale brudd	46 646	57 576	-10 930
Antall overarmsbrudd	11 417	11 658	-241
Antall pasienter innlagt i sykehjem	6 090	6 067	23

Sammenliknet med alendronat er det særlig vertebrale brudd man unngår ved bruk av zoledronat. At det inntreffer litt flere hoftebrudd i zoledronatgruppen enn i alendronatgruppen skyldes at pasientene som bruker zoledronat ifølge modellen lever litt lenger og dermed pådrar seg ekstra brudd.

Tabell 17. Kostnader ved behandling av 100 000 kvinner resten av deres levetid

	Zoledronat	Alendronat	Forskjell
Kostnader hoftebrudd	5 778 665 250	5 780 791 086	-2 125 836
Sykehjemskostnader	12 915 873 286	12 976 573 144	-60 699 858
Kostnader vertebrale brudd	13 077 349 123	14 704 213 575	-1 626 864 452
Legemiddelkostnader	1 560 346 588	355 939 057	1 204 407 531
Kostnader bruddinsidens	8 001 522 730	8 999 006 368	-997 483 637
Bivirkningskostnader	0	8 006 147	-8 006 147



Tabell 18. Kostnader per pasient

Type Kostnad	Zoledronat	Alendronat	Forskjell
Kostnader hoftebrudd	57 787	57 808	-21
Sykehjemskostnader	129 159	129 766	-607
Kostnader vertebrale brudd	130 773	147 042	-16 269
Legemiddelkostnader	15 603	3 559	12 044
Bivirkningskostnader	0	80	-80

De to viktigste kostnadskomponentene er vertebrale brudd og sykehjemskostnader. Når det gjelder kostnadsforskjeller er imidlertid oppfølging av vertebrale brudd av klart størst betydning fulgt av bruddinsidens, dvs. kostnader til selve behandling av bruddene i den første fasen før opptrening, sykehjem, hjemmehjelp osv.

Både når det gjelder forskjell i antall brudd og kostnader er vertebrale brudd av størst betydning. Effekt og kostnader knyttet til vertebrale brudd er derfor av særlig interesse i sensitivitetsanalysene.

Tabell 19. Kostnader per QALY. Tall per pasient for resten av deres levetid.

	Zoledronat	Alendronat	Forskjell
Kostnader per QALY	413 337	428 245	-14 908
QALY	6,03	5,89	0,14
Merkostnad per QALY	Dominant		

Novartis har ikke oppgitt tall for effekt på leveår og kostnad per leveår mangler. Den alt overveiende delen av QALY-forbedringen skyldes imidlertid livskvalitetsforbedring som følge av færre brudd og ikke livsforlengelse.

Zoledronat er ifølge modellen dominant strategi sammenliknet med alendronat, dvs. at det både gir bedre effekt og koster mindre. Det gir 0,14 QALY vunnet per pasient samtidig som det er en innsparing på ca 15 000 kroner.

Novartis har ikke presentert resultater for ibandronat men i og med at det antas at zoledronat har bedre effekt på brudd samtidig som det er små forskjeller i legemiddelkostnader er det åpenbart at modellen vil gi som resultat at zoledronat er dominant sammenliknet med ibandronat.

5.6 Sensitivitetsanalyser

Modellen er deterministisk dvs. at man opererer med en fast verdi for alle parametere i modellen. Dette til forskjell fra en probabilistisk modell hvor man angir en forventet verdi og en fordeling rundt denne for alle parametere og så kjører modellen mange ganger mens man trekker parameterverdier fra fordelingen.

Det er hovedsakelig utført enveis sensitivitetsanalyser. Modellens resultater er først og fremst følsom for variasjon i legemidlenes effekt på brudd. Dersom man benytter øverste grense fra konfidensintervallet for effekt av zoledronat på brudd synker QALY vunnet fra 0,14 til 0,06 og kostnadsforskjellen endres fra en innsparing på 15 000 kroner til merutgifter på 26 000 kroner noe som gir en kostnad per QALY vunnet på 434 000 kroner. Dersom man bruker nederste grense av konfidensintervallet for alendronat syker QALY vunnet fra 0,14 til 0,07

mens kostnadsforskjellen endres fra en innsparing på 15 000 kroner til merutgifter på ca 22 500 kroner noe som gir en kostnad per QALY vunnet på 324 000 kroner. Dersom man kombinerer nedre grense for både zoledronat og alendronat eller øvre grense for begge er zoledronat dominant.

Et bedre utgangspunkt ville være konfidensintervall for forskjellen mellom de to legemidlene men siden det ikke er gjort direkte sammenlikninger av de to legemidlene eksisterer ikke dette. Siden effektforskjellene er basert på indirekte sammenlikninger introduserer dette ekstra usikkerhet som ikke er dekket gjennom konfidensintervallene for de to legemidlene funnet i separate studier eller meta-analyser.

Nederste grense for konfidensintervallet for alendronat når det gjelder vertebrale brudd er en relativ risiko på 0,46 dvs. en reduksjon på 0,1 fra effektestimateret brukt i modellens hovedalternativ. Det er ikke gjort noen egen sensitivitetsanalyse av kun å variere effekten på vertebrale brudd, men ut fra analysene over synes det klart at det er variasjon i vertebrale brudd som hovedsakelig påvirker resultatet. En såpass beskjeden variasjon som 0,1 vil dermed påvirke resultatet i meget betydelig grad fra at zoledronat er dominant til en merkostnad på 300 000 kroner per QALY vunnet eller mer.

I tillegg til den usikkerhet som er omfattet av konfidensintervallene kommer også spørsmålet om effektanslag for morfometriske vertebrale brudd kan brukes for kliniske vertebrale brudd. Når det gjelder alendronat bruker Novartis effektanslag fra morfometriske vertebrale brudd for kliniske vertebrale brudd uten å oppgi dette eksplisitt og uten å begrunne det. Novartis antar relativ risiko for vertebrale brudd på 0,56 mens FIT-studien på pasienter med tidligere brudd viste en relativ risiko for kliniske vertebrale brudd på 0,46. FIT-studien på pasienter uten tidligere brudd oppga ikke relativ risiko for kliniske vertebrale brudd. Forskjellen i relativ risiko for morfometriske og kliniske vertebrale brudd var 0,08 i FIT studien på pasienter med tidligere brudd uten at det ble sett på om dette var en signifikant forskjell. Det bør derfor avklares hvilken effekt alendronat har på kliniske vertebrale brudd og om det er forskjell i effekt på morfometriske og kliniske vertebrale brudd. I tillegg kommer at Novartis har hentet relativ risiko for vertebrale brudd fra effekten på kliniske brudd (0,23) og ikke fra morfometriske vertebrale brudd (0,3).

Det hadde videre vært ønskelig med sensitivitetsanalyser som ser på konsekvensene av å variere effektestimaterne for de ulike typene brudd hver for seg. Dette har Novartis ikke presentert.

Andre variable hvor variasjon i noen grad påvirker resultatet er:

- Variasjon i gjennomsnittlig risiko for brudd i utgangspunkt. Risikoen for brudd avhenger bla av alder, BMD og tidligere brudd. Tendensen er at jo yngre kvinner, jo høyere BMD og jo lavere insidens av brudd jo mindre kostnadseffektivt er zoledronat. Selv om alderen reduseres til 65 år, eller BMD til 1,5 eller insidensen med 25 % er imidlertid zoledronat fortsatt dominant.
- Variasjon i livskvalitetstap ved brudd. Dersom livskvalitetstapet ved brudd reduseres blir zoledronat mindre kostnadseffektivt. Dette påvirker kun antallet QALY vunnet og det er hovedsakelig livskvalitetstap forbundet med vertebrale brudd som påvirker modellens resultat vesentlig. Dersom livskvalitetstapet forbundet med vertebrale brudd reduseres med 50 % synker QALY vunnet fra 0,14 til 0,08. Zoledronat er imidlertid fortsatt dominant. Reduksjon av livskvalitetstapet med 50 % tilsvarer omtrent verdiene fra Stevenson for vertebrale brudd år 1, mens tapet fortsatt er noe høyere enn hos

Stevenson for senere år. Novartis har på oppfordring fra Legemiddelverket gjort en sensitivitetsanalyse der livskvalitetsverdiene fra Stevenson er brukt. Når det gjelder sykehjemsinleggelse og overarmsbrudd er Novartis' verdier brukt. Analysen viser at antall QALY vunnet synker til 0,05.

- Modellen er også til en viss grad følsom for kostnadene forbundet med brudd. Dersom kostnadene reduseres med 50 % reduseres innsparingen fra 15 000 kroner til 1500 kroner. Det er fare for at KOFOR-studien kan overdrive kostnadene forbundet med vertebrale brudd. En 80 % reduksjon i vertebrale bruddkostnader gir kostnad per QALY vunnet på NOK 41 589.
- Modellen er også følsom for antagelser om compliance ved bruk av alendronat. Dersom compliance reduseres fra 100 % bedres kostnadseffektiviteten ved zoledronat. Hvis en antar en compliance mellom 50 % og 89 % og at dette fører til økt relativ risiko for brudd med 22 % (58) øker QALY vunnet til 0,18 og innsparingene til ca 30 000 kroner. Det antas at det her menes en relativ økning i relativ risiko på 22 % og at man ikke mener 22 prosentpoeng.

Det er verdt å merke seg at modellens resultater er lite følsom for antagelser som overdødelighet etter brudd og antagelser om bivirkninger ved alendronat. Novartis har gjort en enveis sensitivitetsanalyse der man ikke har antatt noen overdødelighet etter vertebrale brudd. Dette ga ingen endring i kvalitetsjusterte leveår vunnet og en liten økning i innsparingen ved bruk av zoledronat. Både antall gjenværende kvalitetsjusterte leveår og kostnader øker i begge behandlingsgrupper, men kostnadene øker altså noe mer i alendronatgruppen. Denne endringen i modellen fører til at man unngår relativt færre dødsfall ved behandling med zoledronat noe som igjen fører til at flere har risiko for nye brudd som fører til at flere brudd unngås. Modellens resultater er lite sensitive for antagelser om livskvalitetstap etter hoftebrudd.

Hvis man endrer sentrale variable betydelig en for en synes modellen i stor grad fortsatt å gi kostnadseffektive resultater. Et problem med enveis sensitivitetsanalyser er imidlertid at det er lett å variere variablenes verdier, men vanskelig å bestemme hvor sannsynlige variasjonen er. Det er også ofte usannsynlig at enkeltparametere separat vil endre beslutningen. Selv om ikke en enkelt variabel alene ser ut til å endre beslutningen kan det være betydelig usikkerhet når flere variabler sees i sammenheng. Enveis sensitivitetsanalyser undervurderer derfor usikkerheten (59). Problemet er at man ikke får sett effekten av samvariasjon i variablene, dvs. f. eks av både reduksjon av effekten på vertebrale brudd, kostnadene ved vertebrale brudd og nyttetapet ved vertebrale brudd samtidig.

Det er også gjennomført enkelte flerveis sensitivitetsanalyser. Man har her nedjustert insidensen av hoftebrudd og håndleddsbrudd siden det er klare indikasjoner på at tall fra Oslo overvurderer insidensen i hele landet. Man har i tillegg nedjustert livskvalitetstap og kostnader forbundet med vertebrale brudd.

Worst-case scenario: nedjustering av insidens av hofte og håndleddsbrudd, 50 % reduksjon i livskvalitetstap og kostnader forbundet med vertebrale brudd og ingen overdødelighet etter brudd. Kvalitetsjusterte leveår synker her til 0,07 og zoledronat gir en merkostnad på 230 kroner noe som gir en kostnad per kvalitetsjusterte leveår vunnet på 3 250 kroner.

Konservativt scenario: nedjustering av insidens av hofte og håndleddsbrudd, 25 % reduksjon i livskvalitetstap og kostnader forbundet med vertebrale brudd og ingen overdødelighet etter brudd. Zoledronat er her dominant.

Novartis har ikke inkludert variasjoner i legemidlenes effekt i flerveis sensitivetsanalyser. Novartis mener tilgjengelig dokumentasjon ikke gir grunnlag for å stille spørsmål ved effekten av zoledronat. Det hadde imidlertid vært rimelig å variere effekten av zoledronat innenfor kofindensintervallet sammen med de andre endringene gjort over i og med at variasjoner i effekt viser seg å være den parameter modellen er mest følsom for. I tillegg kommer at det ut fra meta-analysene som er gjort synes å være usikkerhet knyttet til effekten av alendronat og at effektforskjellen mellom alendronat og zoledronat må baseres på indirekte sammenlikninger. Det er derfor av betydning for vurderingen av usikkerheten å se effekten av å variere effekten av alendronat og dermed også effektforskjellen mellom de to legemidlene på modellens resultater. Videre har Novartis tatt utgangspunkt i relativ risiko for kliniske vertebrale brudd for zoledronat, men morfometriske for alendronat. Dette introduserer også usikkerhet. Ikke minst fordi kliniske brudd er mye dårligere dekket i meta-analysene av alendronat.

Et forhold som trekker i motsatt retning er manglende compliance ved behandling med alendronat. Novartis har gjort en sensitivetsanalyse der risikoreduksjonen for brudd er redusert med 22 %. Som vi har sett er denne risikoøkningen svært usikker og burde vært gjort til gjenstand for egne sensitivetsanalyser.

Et annet usikkert aspekt ved bruken av bisfosfonater er hva som er optimal behandlingstid. Betydningen av dette er ikke analysert i sensitivetsanalysene. Det er antatt at pasientene får behandling i 5 år, men at de har gradvis avtagende effekt i ytterligere 5 år. Data for alendronat antyder at effekten kun svekkes moderat 5 år etter behandlingsstopp og at Novartis antagelse dermed overdriver effekttapet. Antar man at data for alendronat også kan overføres til zoledronat vil dette antagelig undervurdere kostnadseffektiviteten ved zoledronat noe. Det er imidlertid usikkert om data for alendronat kan overføres til zoledronat. Videre tyder utenlandske data på at gjennomsnittlig behandlingstid med alendronat er lavere enn 5 år. Hva dette har å si for behandlingseffekten etter avsluttet behandling er usikkert pga manglende data. Behandlingstid for zoledronat er også usikker. Foreløpig har man data fra studier som har vart i tre år, men hvor lenge legene vil behandle med zoledronat er usikkert. Administrasjonsmåten kan bety at det er mindre fare for at pasientene avslutter behandlingen før legen anbefaler. Optimal behandlingstid med zoledronat er imidlertid usikker slik at det også kan være en fare for at pasientene blir stående på behandlingen for lenge, dvs. at de ikke oppnår noen ytterligere mereffekt i forhold til om de hadde avbrutt behandlingen.

Den helseøkonomiske analysen gir ikke et fullgodt grunnlag for å vurdere konsekvensen av å variere flere variable samtidig. I og med at det ikke er gjennomført en probabilistisk sensitivetsanalyse er det også vanskelig å tallfeste usikkerheten. Det er mao. vanskelig å si hvor sannsynlig det er at zoledronat er kostnadseffektivt gitt modellens forutsetninger.

Analysen sier heller ikke noe om konsekvensen av å ta feil og gir dermed ikke fullstendig grunnlag for å vurdere usikkerheten. Dette kan analyseres gjennom en analyse av net benefit. Dette er ikke gjort. En slik analyse ville også gjøre det mulig å analysere enkeltparameteres betydning for usikkerheten.

6 Diskusjon

6.1 En totalvurdering

Legemiddelverkets gjennomgang av søkers helseøkonomiske analyse viser at denne på en del områder er av god kvalitet og bygger på solid dokumentasjon. Legemiddelverket har imidlertid også funnet vesentlige mangler. Dette gjelder særlig:

- Pasientpopulasjon, dvs. kjennetegn ved de pasienter, utover de som i dag allerede kan få refundert zoledronat, som er aktuelle for behandling med zoledronat. Dette vil være pasienter som oppfyller kravet til etablert osteoporose og som ikke har vesentlige problemer med å bruke perorale bisfosfonater. Novartis har ikke oppgitt kjennetegn utover dette og omfanget av framtidig bruk er usikker.
- Dokumentasjonen for antagelsen om forskjellen i effekt mellom zoledronat og alendronat når det gjelder effekt på brudd. Dette gjelder særlig kliniske vertebrale brudd og hoftebrudd.
- Størrelsen på nyttetapet som følge av brudd
- Kostnadene forbundet med brudd. Dette gjelder særlig vertebrale brudd.
- Betydningen av compliance for effekten av alendronat og betydningen av behandlingsvarighet for effekten av begge legemidler. Det bør påpekes at det på dette området mangler data internasjonalt så vel som for Norge. Usikkerheten rundt dette er imidlertid utilfredsstillende modellert.

Novartis gjennomfører enveis sensitivetsanalyser og finner at modellens resultater særlig er sensitive for effektforskjellen mellom zoledronat og alendronat på brudd med kostnadseffektivitetsratioer opp mot 3-400 000 kroner per QALY vunnet. I tillegg er modellen til en viss grad sensitiv for variasjon i risiko for brudd i utgangspunktet, størrelsen på livskvalitetstapet ved brudd (særlig vertebrale), kostnadene ved brudd (særlig vertebrale) og antagelser om compliance.

Det er også gjennomført enkelte flerveis sensitivetsanalyser. Man har her nedjustert insidensen av hofte- og håndleddsbrudd og redusert kostnadene og livskvalitetstapet ved vertebrale brudd med 50 %. Dette ga resultater som fortsatt klart er kostnadseffektive.

Det er imidlertid avgjørende svakheter ved de foreliggende analysene av usikkerheten ved modellens resultater:

- Effektforskjellen mellom legemidlene er ikke inkludert i flerveis sensitivetsanalyser til tross for at dette er den variabel som modellens resultater er mest følsom for. Alle resultater av kliniske studier er forbundet med usikkerhet. I dette tilfellet er effektforskjellen basert på en indirekte sammenlikning noe som introduserer ytterligere usikkerhet. I tillegg gir ulike meta-analyser ulikt svar når det gjelder relativ risiko for brudd og meta-analysene har i liten grad sett på kliniske vertebrale brudd. Relativ risiko for vertebrale brudd er for alendronat basert på morfometriske brudd mens den for zoledronat er basert på kliniske brudd. I tillegg kommer at effektestimatene for alendronat kan være påvirket av at man brukte en lavere dose et det som senere er blitt standarddosering i de to første årene i FIT-studien.
- Usikkerheten rundt compliance ved alendronat og varighet av behandling og betydningen av dette for behandlingseffekt ved de to legemidlene synes utilfredsstillende analysert.
- I tillegg foreligger det ytterligere usikkerhet som det ikke har vært mulig å vurdere på en tilfredsstillende måte. Det skyldes at det ikke er gjennomført probabilistiske

sensitivitetsanalyser eller analyse av net benefit. Dagens retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser gir ikke grunnlag for å kreve slike analyser. Dette gjør det imidlertid vanskelig å kvantifisere sannsynligheten for at zoledronat er kostnadseffektivt og bedømme konsekvensene av å fatte en feilaktig avgjørelse. Usikkerheten ved en beslutning bestemmes både av sannsynligheten for at den er feil og av konsekvensene av å ta feil.

Livskvalitetsdata fra studien Horizon-2310 gir grunnlag for å sette spørsmålstegn ved livskvalitetsforbedringen og reduksjonen i ressursbruk som den helseøkonomiske modellen predikerer. Resultatene fra studien må tolkes med varsomhet da livskvalitet var et sekundært endepunkt, det er muligheter for frafallsskjevheter og risikoen for hoftebrudd antagelig var redusert. Horizon-2310 så også på et begrenset utvalg av typer ressursbruk. Når man ikke fant signifikant forskjell mellom zoledronat og placebo reiser dette likevel spørsmål om muligheten for at zoledronat kan gi en signifikant forskjell i livskvalitet eller ressursbruk sammenliknet med pasienter behandlet alendronat. Styrken ved Horizon-2310 er selvfølgelig at dette er en randomisert klinisk studie noe som reduserer faren for skjevheter betydelig i forhold til en modellering bygget på mange ulike datakilder og antagelser.

Novartis har ikke oppgitt den gjennomsnittlige livskvalitetsforbedringen per år som pasientene opplever ved behandling med zoledronat. Det er godt mulig denne er så liten at det ville kreve en meget stor studie å oppdage den. For å vurdere denne problemstillingen ville det være til hjelp å finne ut hvor stor livskvalitetsforbedring modellen predikerer per pasient ved behandling med zoledronat sammenliknet med placebo, dvs. ved effektdata fra Horizon-2310. Novartis har heller ikke oppgitt innsparing per pasient for ulike typer ressursbruk. Det ville på samme måte være til hjelp å finne ut hvor store innsparinger i ulike typer ressursbruk modellen predikerer gitt effektdata fra Horizon-2310.

Ut fra den foreliggende dokumentasjon mener Legemiddelverket det foreligger betydelig grad av usikkerhet knyttet til om zoledronat er kostnadseffektivt og at det dermed ikke oppfyller vilkårene for opptak på generell refusjon.

I vurderingen over ligger også at ytterligere informasjon kan redusere usikkerheten og dermed endre konklusjonen om refusjonsverdighet. Slik ny informasjon kan oversendes Legemiddelverket gjennom en ny søknad.

Legemiddelverket mener usikkerheten rundt kostnadseffektiviteten kan reduseres særlig gjennom fokus på følgende faktorer:

- 1) Effektforskjellen mellom zoledronat og alendronat. I mangel av direkte sammenliknende studier vil dette måtte bygge på indirekte sammenlikninger. Det er særlig viktig å avklare usikkerheten rundt effektforskjellen når det gjelder hoftebrudd og klinisk vertebrale brudd.
- 2) Avklaring av og/eller ytterligere analyser av usikkerheten knyttet til compliance av alendronat og behandlingsvarighet og behandlingseffekt etter stopp av behandlingen for begge legemidler.
- 3) Livskvalitetstap ved brudd. I dette bør det inkluderes en validering av livskvalitetsforbedringen modellen predikerer mot studien Horizon-2310.
- 4) Kostnader knyttet til brudd. I dette bør det inkluderes en validering av ressursreduksjonene modellen predikerer mot studien Horizon-2310.
- 5) Flerveis sensitivitetsanalyser som inkluderer effektforskjell, insidensrater, nyttetap og kostnader ved brudd, compliance og effekt etter avbrutt behandling.
- 6) Probabilistiske sensitivitetsanalyser og analyser av net benefit.

Dersom Legemiddelverket i framtiden skulle komme til at zoledronat er refusjonsverdig er det også nødvendig å utrede budsjettkonsekvensene nærmere. Ut fra den informasjonen som foreligger i dag er det svært vanskelig å predikere hvor mange pasienter som vil komme til å bruke zoledronat om 5 år dersom legemidlet får generell refusjon.

Zoledronat har allerede generell refusjon for behandling av postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter fordi de:

- 1) Har gastrointestinale plager (dysfagi, øsofagitt, sår i øsofagus eller magesekken, forsnevring eller operativ reseksjon av hele\delene av magesekken) som er til hinder for oral behandling
- 2) Ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter slik at doseringsanvisningene for behandling med bisfosfonat tabletter ikke kan overholdes.

Legemiddelverket mener dette langt på vei dekker behovet for individuell refusjon. Det vil likevel være anledning til i helt spesielle tilfeller å søke NAV om individuell refusjon.

7 Konklusjon

Etter gjennomgang av den innsendt helseøkonomiske dokumentasjon samt forespørsel om tilleggsopplysninger finner Legemiddelverket at det fortsatt er for stor usikkerhet til å kunne konkludere med om zoledronat er kostnadseffektivt for hele pasientpopulasjonen det er søkt refusjon for. Det er tidligere gitt generell refusjon for pasienter som ikke kan behandles med perorale bisfosfonater. Legemiddelverket mener derfor at refusjonssøker ikke har vist at kostnadene ved bruk av zoledronat står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi, jf. legemiddelforskriftens § 14-13 . Legemiddelverket finner derfor at zoledronat ikke oppfyller kriteriene for å bli tatt opp på refusjonslisten etter blåreseptforskriftens § 2.

Statens legemiddelverk, 03-07-2008

Lars Granum
fung. seksjonssjef (e.f)

Janicke Nevjar
forsker

8 Referanser

1. Bjålie JG. Menneskekroppen. Fysiologi og anatomi. Gyldendal norsk forlag; 2001.
2. Statens legemiddelverk. Terapi anbefaling: Behandling av osteoporose for å forebygge brudd. Journal [serial on the Internet]. 2004 Date; 5.
3. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technology Assessment (Winchester, England). 2002;6(29):1-146.
4. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Osteoporos - prevention, diagnostik och behandling. SBU-rapport nr. 165. Stockholm 2003. Statens beredning för medicinsk utvärdering; [cited]; Available from: <http://www.sbu.se/sv/Publicerat/Gul/Osteoporos---prevention-diagnostik-och-behandling/>.
5. Sosial- og helsedirektoratet. Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. Journal [serial on the Internet]. 2005 Date: Available from: http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00007/IS-1322_7789a.pdf.
6. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technology Assessment. 2005 Jun;9(22):1-160.
7. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (review). The Cochrane Collaboration (2008).
8. Cranney A, Tugwell P, Wells G, Guyatt G. Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis * I. Systematic Reviews of Randomized Trials in Osteoporosis: Introduction and Methodology. Endocr Rev. 2002 August 1, 2002;23(4):496-507.
9. Stevenson M, Lloyd Jones M, Davis S. A systematic review and economic evaluation of interventions for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Sheffield: School of Health and Related Research (SchARR). 2005.
10. Senter_for_medisinsk_metodevurdering. Parathormon ved osteoporose. Metodevarsling nr. 1. 2004.
11. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures: Results From the Fracture Intervention Trial. JAMA. 1998 December 23, 1998;280(24):2077-82.
12. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996;348(9041):1535-41.
13. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000 November 1, 2000;85(11):4118-24.
14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3, 2007;356(18):1809-22.
15. Siris ES (et.al). Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in north america and europe. Unpublished. 2008.
16. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention

- Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA*. 2006 December 27, 2006;296(24):2927-38.
17. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2004 March 18, 2004;350(12):1189-99.
 18. European Public Assessment Report. Aclasta: scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/EMEA-H-595-II-10-AR.pdf>. 2007.
 19. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809.
 20. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Aclasta. 2007.
 21. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporosis International*. 2000;11(8):669-74.
 22. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone*. 2001 Nov;29(5):413-8.
 23. Falch J. Epidemiology of fractures of the distal forearm in Oslo, Norway. *Acta Orthop Scand*. 1983;54(2):291-5.
 24. Lofthus C, Frihagen F, Meyer H, Nordsletten L, K M, JA F. Epidemiology of distal forearm fractures in Oslo, Norway *Osteoporosis international*. 2008;19(6).
 25. Hagen G, Nevjar J. Cost effectiveness of alendronate in the treatment of low bone mineral density in the time of price competition [Masteroppgave]: Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo; 2007.
 26. Falch JA, Meyer HE. Osteoporose og brudd i Norge. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*. 1998 Feb 10;118(4):568-72.
 27. Bulajic-Kopjar M, Wiik J, Nordhagen R. Regionale forskjeller i forekomst av lårhalsbrudd i Norge. *Tidsskrift for den norske Legeforening*. 1998;118:30-3.
 28. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal*. 1996;312:1254-9.
 29. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott III TA, M. B. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. . *Journal of Bone Mineral Research*. 2000;15(4):721 - 39.
 30. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporosis International*. 2004 Mar;15(3):175-9.
 31. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, Falch JA, Nordsletten L, Cappelen I, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporosis International*. 2004 Jul;15(7):567-74.
 32. Farahmand BY, Michaelsson K, Ahlbom A, Ljunghall S, Baron JA, Swedish Hip Fracture Study G. Survival after hip fracture. *Osteoporosis International*. 2005 Dec;16(12):1583-90.
 33. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003 May;32(5):468-73.
 34. Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporosis International*. 1999;10(1):73-8.
 35. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA, Pedersen JI. Factors associated with mortality after hip fracture.[see comment]. *Osteoporosis International*. 2000;11(3):228-32.
 36. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 2004 Jan;15(1):38-42.



37. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporosis international*. 2004;15(2):108-12.
38. Kado DB et al. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporosis international*. 2003;14:589-94.
39. Ismail AA et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporosis international*. 1998;8(3):291-7.
40. Hasserijs R et al. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporosis international*. 2003;14(1):61-8.
41. Burslem. Technologies for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE. 2006.
42. Stevenson M, Lloyd Jones M, de Nigris E. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of prevention and treatment of osteoporosis. Sheffield: School of Health and Related Research (ScHARR). 2003.
43. Stevenson M. Final appraisal determination: alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE. 2007.
44. Guyatt G, Drummond R, editors. Users' guide to the medical literature. Chicago: AMA Press; 2002.
45. Brazier JE, Green C, Kanis JA, Committee Of Scientific Advisors International Osteoporosis F. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporosis International*. 2002 Oct;13(10):768-76.
46. Murray C, Walters SJ, Brazier JE. Utility of fracture in a group of elderly women. *Quality of Life Research*. 2002;11:642.
47. Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporosis international*. 2006;17(5):637-50.
48. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *Journal*.
49. Dolan P, Torgerson D, Kakarlapudi TH. Health-related quality of life of colles fracture patients. *Osteoporosis international*. 1999;9:196-9.
50. Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of Life Research*. 2001;10(7):621-35.
51. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Journal*. 2004.
52. Brazier J, Ratcliffe J, Salomon JA, Tsuchiya A. Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2007.
53. Hawthorne G, Richardson J, NA. D. A comparison of the Assessment of Quality of Life (AQoL) with four other generic utility instruments. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):358-70.
54. SSB. <http://www.ssbno/kostra/>.
55. Oslo Helse og Omsorg AS. <http://www.ohono/tjenesterhtm>.
56. SSB. Forbruksundersøkelsen 2004-6. <http://www.ssb.no/fbu/>.
57. Andersen L, Kristiansen IS, Falch JA, Aursnes I. Cost-effectiveness of five years of alendronate for the prevention of osteoporotic fractures in Norwegian women. Discussion paper 11/1995. In press 1995.

58. Penning van Beest F. Poster presented at EULAR 7th annual european congress of rheumatology. Amsterdam. 2006.
59. Claxton K. Exploring uncertainty: workshop briefing paper.
http://www.nice.org.uk/about/nice/howwe_work/devnicedev/technologyappraisalprocessguides/technologyappraisalmethodsreview/technologyappraisalmethodsreviewsupportingdocuments.jsp. 2007.