

Refusjonsrapport – ibandronat (Bonviva) til behandling av osteoporose

1 Oppsummering

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

Indikasjon: Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer. Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer er dokumentert; effekt på lårhalsbrudd er ikke fastslått.

Det er søkt om refusjon for pasienter med etablert osteoporose som ikke kan bruke bisfosfonater i tablettform. Dette er pasienter som ikke kan bruke bisfosfonat tabletter på grunn av gastrointestinale plager eller fordi de ikke klarer å overholde anbefaling om å sitte oppreist eller stå inntil dagens første måltid er inntatt, dvs. minst ½ time etter tablettinntak. I tillegg er det søkt refusjon for pasienter som har dårlig effekt av orale bisfosfonater pga manglende overholdelse av doseringsregimet.

Det er i en randomisert klinisk studie vist at intravenøst ibandronat har minst like stor økning i benmineralitet som ibandronat tabletter. Ibandronat tabletter er i en tidligere randomisert klinisk studie vist å signifikant redusere risikoen for vertebrale brudd, men ikke risikoen for andre brudd. Indikasjonen for bruk av intravenøst ibandronat for å forebygge vertebrale brudd bygger på dokumentasjonen for ibandronat tabletter.

Roches helseøkonomiske analyse av ibandronat i.v. bygger på en deterministisk kohortanalyse utført ved en Markov-modell. Modellen har ett års sykler, følger pasientene til de dør og har kostnad per leveår vunnet og per kvalitetsjustert leveår vunnet som viktigste resultater. Ibandronat i.v. er sammenliknet med ingen behandling, raloksifen (Evista) og teriparatide (Forsteo). At ibandronat i.v. ikke er sammenliknet med bisfosfonat tabletter betyr at man ser på ibandronat i.v. som annenlinjebehandling.

Alt i alt har valg av sammenlikningsalternativ visse svakheter, men virker i hvert fall et stykke på vei rimelig. For deler av pasientgruppen det er søkt refusjon for savner Legemiddelverket en sammenlikning med orale bisfosfonater. Legemiddelverket savner også en sammenlikning med zoledronat injeksjon. Analysen som er gjort synes først og fremst relevant for pasienter med gastrointestinale problemer som gjør at de ikke kan bruke orale bisfosfonater. Hvor mange dette gjelder, er uklart. Hvorvidt pasienter på orale bisfosfonater får flere bivirkninger enn de som får injeksjon er også uklart. Utover dette kan analysen også være relevant for pasienter som ikke kan sitte eller stå over en halv time og som er hjemmeboende. For disse pasientene krever imidlertid behandlingen at de kommer seg til lege for å få satt injeksjon eller at den gis av hjemmesykepleier. Den eventuelle størrelsen på denne pasientgruppen er Legemiddelverket imidlertid usikker på.

Ibandronat i.v. er i liten grad tatt i bruk i dag. Behandlingsmønsteret i fremtiden er derfor usikkert. Dette gjelder særlig hovedgrunnene til bruk av ibandronat i.v., hvor legemidlet vil bli gitt (sykehus, sykehjem, hos lege, hjemme), av hvem og hvor stor den aktuelle pasientgruppen er.

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 synkende BMD og eksistensen 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 ut fra data fra meta-analyser av randomiserte kliniske studier. Når det gjelder ibandronat er det antatt at risikoreduksjonen for vertebrale brudd og hoftebrudd er lik den man fant for bisfosfonater generelt i en meta-analyse som særlig bygde på data fra alendronat og risedronat. Når det gjelder vertebrale brudd undervurderer dette risikoreduksjonen funnet i kliniske studier litt. Den mest problematiske antagelsen er imidlertid antagelsen som at ibandronat reduserer risikoen for hoftebrudd i like stor grad som andre bisfosfonater. Dette fordi det ikke er vist signifikant reduksjon i hoftebrudd eller ikke-vertebrale brudd ved behandling med ibandronat i kliniske studier og fordi hoftebrudd er den typen brudd som er klart viktigst for resultatene av analysen. Det er imidlertid indisier på at ibandronat kan ha effekt på hoftebrudd, hvorav det viktigste antagelig er en meta-analyse av 4 sentrale ibandronatstudier. Selv om dokumentasjonen for effekt på hoftebrudd har vesentlige mangler har Legemiddelverket ut fra en skjønsmessig vurdering funnet det rimelig å anta en viss effekt på hoftebrudd.

Kvinner som får hoftebrudd eller vertebrale brudd har økt mortalitet etter bruddet sammenliknet med kvinner uten brudd. Det er imidlertid usikkert hvor stor andel av denne økte mortaliteten som er kausalt relatert til bruddet. Roche har antatt at all økt mortalitet som observeres etter hoftebrudd og vertebrale brudd er kausalt relatert til bruddet og dermed potensielt kan unngås ved bruk av ibandronat i.v. I og med at dokumentasjonen for den økte mortaliteten er observasjonsstudier som ikke kontrollerer for konfundere som komorbiditet kan Legemiddelverket ikke se at Roche har dokumentert at disse antagelsene holder. Det er derfor grunn til å tro at modellen i vesentlig grad overvurderer effekten av ibandronat i.v. på leveår vunnet.

Brudd gir redusert livskvalitet og behandling som gir redusert risiko for brudd vil derfor kunne øke pasientenes livskvalitet. I helseøkonomiske modeller måles livskvalitetstap som tap i helsenytte på en skala som går mellom 0 og 1. Roches modellering av nyttetap ved brudd er beheftet med vesentlige svakheter. Disse er særlig knyttet til nyttetap ved vertebrale brudd og til nyttetapet ved hoftebrudd utover det første året.

Den helseøkonomiske analysen er gjort ut fra et samfunnsperspektiv, men inkluderer ikke produksjonstap noe som er rimelig ut fra pasientenes alder. Beregningen av kostnader har en del svakheter, men er likevel stort sett tilfredsstillende ut fra det foreliggende norske datagrunnlag. Kostnadene som er brukt i modellen er usikre fordi de er basert på en studie fra 1995 og ressursbruk og takster er endret siden da. Hvis man skulle bruke dagens takster og ressursbruk ville imidlertid noen ting øke kostnadene mens andre ting ville redusere dem. Kostnadene som er benyttet er ikke urealistiske sammenliknet med nyere svenske studier.

Den helseøkonomiske analysen viser at ibandronat i.v. er kostnadseffektiv behandling sammenliknet med ingen behandling, raloksifen og teriparatide. Sammenliknet med ingen behandling gir ibandronat i.v. en helsegevinst på 0,15 kvalitetsjusterte leveår, samtidig som det gir en innsparing på 16 000 kroner per pasient.

Roche gjennomfører hovedsakelig enveis sensitivitetsanalyser og finner at variasjonen i mange av parametrene i modellen fortsatt gir resultater som er klart kostnadseffektive. Dette

gjelder også flere av de svakhetene ved modellen som er nevnt over som modellering av kostnader, livskvalitet og mortalitet. Roche og Legemiddelverket har også gjennomført enkelte flerveis sensitivitetsanalyser som også gir kostnadseffektive resultater. Disse analysene viser imidlertid at modellens resultater særlig er følsomme for modelleringen av risikoen for hoftebrudd og reduksjonen av denne som følge av behandling. Effekten av ibandronat i.v. på hoftebrudd er usikker. Dette er imidlertid en variabel som i stor grad påvirker resultatene av modellen. Hvis man i tillegg til de andre endringene i de flerveis sensitivitetsanalysene antar at ibandronat i.v. henholdsvis ikke reduserer risikoen for hoftebrudd, reduserer den med 10 % og med 20 % blir kostnad per kvalitetsjustert leveår vunnet 1,9 mill. kroner, 326 000 kroner og 71 000 kroner. Selv om det er mangler i dokumentasjonen for effekten av ibandronat i.v. på hoftebrudd har Legemiddelverket etter en skjønnsvurdering kommet til at det er rimelig å anta at ibandronat i.v. har en viss effekt på hoftebrudd. Legemiddelverket antar videre at denne effekten er stor nok til at den helseøkonomiske analysen vil gi resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektiv.

Ut fra den foreliggende dokumentasjon mener Legemiddelverket det er overvekt av sannsynlighet for at ibandronat i.v. er kostnadseffektivt og at det oppfyller vilkårene for opptak på generell refusjon. Denne vurderingen er beheftet med usikkerhet. Noe av usikkerheten er tatt hensyn til. Det foreligger imidlertid ytterligere usikkerhet som det ikke har vært mulig å vurdere på en tilfredsstillende måte. Dette skyldes at usikkerheten i betydelig grad kun er vurdert gjennom enveis sensitivitetsanalyser. Det er ikke gjennomført probabilistiske sensitivitetsanalyser eller analyse av net benefit. Dagens retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser gir ikke grunnlag for å kreve slike analyser. Dette gjør det vanskelig å kvantifisere eller bedømme sannsynligheten for at denne vurderingen er feil og konsekvensene av å ta feil. Legemiddelverket antar likevel av konsekvensene er relativt beskjedne.

Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering	1
2	Søknadslogg	5
3	Introduksjon/Bakgrunn	5
3.1	Beskrivelse av det underliggende helseproblem	5
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	7
3.2.3	Bisfosfonater	8
3.2.4	Teriparatide	10
3.2.5	Østrogenanaloger – selektive østrogenreseptormodulerere (SERM)	10
4	Behandling med ibandronat (Bonviva)	11
4.1	Indikasjon	11
4.2	Virkemekanisme	11
4.3	Effektstudier, design og resultater	11
4.4	Bivirkninger	12
4.5	Dosering	12
5	En legemiddeløkonomisk analyse av ibandronat (Bonviva)	13
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	13
5.1.1	Innledning	13
5.1.2	Sammenlikningsalternativ	13
5.1.3	Pasientkjenne tegn	15
5.1.4	Modellering av risiko for brudd	16
5.1.5	Modellering av mortalitet	19
5.2	Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	24
5.2.1	Risikoreduksjon som følge av behandling	24
5.2.2	Nytte/livskvalitet	29
5.3	Studiens kostnadsperspektiv	34
5.4	Kostnader	34
5.4.1	Direkte kostnader	34
5.4.2	Indirekte kostnader og ”uformell omsorg”	37
5.5	Legemiddelets kostnadseffektivitet	37
5.6	Sensitivitetsanalyse	39
6	Diskusjon	41
6.1	En totalvurdering (og drøfting av søknadens begrensninger og metodesvakheter)	41
6.2	Valg av refusjonsordning	43
7	Konklusjon	43
8	Referanser	44



2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Roche Norge A/S. Ibandronat i.v. markedsføres som et samarbeid mellom Roche og GSK. GSK har sendt inn tilleggsopplysninger som var på brev fra Legemiddelverket. Da det var Roche som sendte selve søknaden vil refusjonssøker i rapporten bli omtalt som Roche.
Preparat:	Bonviva 3 mg/3ml injeksjon
Virkestoff:	Ibandronsyre
Indikasjon:	Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for frakturer. Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer er dokumentert; effekt på lårhalsfrakturer er ikke fastslått.
ATC-nr:	M05BA06
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 07-05-2007 Evt. opphold i saksbehandlingen: 24-10-2007 til 24-01-2008 Saksbehandlingstid: 204 dager

Søknaden gjelder ibandronat til injeksjon. Legemidlet skal gis som en intravenøs injeksjon over 15-30 sekunder, hver tredje måned. Ibandronat finnes også på markedet som tablett (2,5 mg og 150 mg). Disse har ikke refusjon.

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 bøy 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 osteoblastene 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 lavenergi-brudd 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 lavenergi-brudd 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 kvinnene over 50 år og vel 60 % av kvinnene 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). Dvs 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. Brudd som i vesentlig grad skyldes osteoporose kalles ofte lavenergibrudd dvs. brudd som som følge av en påkjenning som normalt ikke ville føre til brudd hos en person uten osteoporose.

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 bruke 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 har her omtalt legemidler som er på refusjon eller som er sammenlikningsalternativ i den helseøkonomiske evaluering av Bonviva. Tabell 2 viser omsetningen for de ulike legemidlene. Andre behandling og tiltak vil ikke bli kommentert. Effekten av ibandronat vil bli beskrevet i del 4 og ibandronat var ikke inkludert i noen av kunnskapsoppsummeringene nevnt under.

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

Legemiddel	2006	2007	Antall pasienter 2006	Antall pasienter 2007
Alendronat	92 362 736	53 630 136	48 331	51 577
Ibandronat*	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, ibandronat og zoledronat.

Bisfosfonatene refunderes for personer med etablert osteoporose etter WHO's definisjon.

Legemiddelverket har funnet 4 kunnskapsoppsummeringer (3, 4, 6, 7).

Kanis' systematiske oversikt fra 2002 oppsummerer kostnadseffektiviteten av flere ulike intervensjoner på brudd hos pasienter med osteoporose. Som en del av den systematiske oversikten inngår en kunnskapsoppsummering av effekten av de ulike intervensjonene. Denne inkluderer randomiserte kontrollerte studier med brudd som effektmål. Studiene var homogene med hensyn til at alle inkluderte kvinner med primær osteoporose eller osteopeni, men varierte noe med hensyn til varighet, alder og doser.

Tre bisfosfonater var inkludert, alendronat, etidronat og risedronat. Kontrollgruppa fikk ingen behandling eller placebo. Alle bisfosfonatene hadde statistisk signifikant effekt på vertebrale brudd. På ikke-vertebrale brudd var effekten noe dårligere, og i ett tilfelle ikke statistisk signifikant. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom ulike orale bisfosfonater. (3)

Tabell 3. RR (relativ risiko) for vertebrale- og ikke-vertebrale brudd for pasienter behandlet med ulike typer bisfosfonater, sammenliknet med kontrollgruppe (3)

	RR (95 % KI)
Vertebrale brudd	
Alendronat	0,536 (0,439-0,656)
Etidronat	0,434 (0,236-0,800)
Risedronat	0,628 (0,506-0,779)
Ikke-vertebrale brudd	
Alendronat	0,825 (0,736-0,926)
Etidronat	1,011 (0,681-1,501)
Risedronat	0,737 (0,559-0,972)

Effekten av de tre bisfosfonatene på RR ble samlet i ett mål for hver type av brudd. Samlet reduserte bisfosfonatene RR for vertebrale brudd, ikke-vertebrale brudd og hoftebrudd med henholdsvis 43 %, 18 % og 33 %. I den helseøkonomiske analysen antas det at ibandronat iv har tilsvarende effekt på brudd som orale bisfosfonater.

Tabell 4. Samlet (pooled) effekt av bisfosfonater på RR for ulike typer brudd (3)

	RR	Konfidensintervall
Armbrudd	0,833	0,659-1,054
Hoftebrudd	0,672	0,459-0,983
Ikke-vertebrale brudd	0,824	0,745-0,913
Vertebrale brudd	0,571	0,495-0,659

En kunnskapsoppsummering fra Statens beredning for medisinsk utvärdering (SBU) i Sverige fant i ulike metaanalyser at etidronat ga en risikoreduksjon for virvelbrudd på 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 ga en risikoreduksjon for hoftebrudd på 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).

Frafall er et problem ved bruk av bisfosfonater. Mage-tarm problemer kan være en viktig grunn til at pasientene avbryter behandlingen (8). 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.

Tabell 5. 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

* Radiografisk målte

Stevensons systematiske oversikt fra 2005 oppsummerer også kostnadseffektiviteten av ulike behandlinger for osteoporose og også her inngår en kunnskapsoppsummering av effekten av de ulike behandlingene. De samme bisfosfonatene som i studien til Kanis var inkludert. 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.

Stevenson fant at det for kvinner med etablert osteoporose er godt dokumentert at alendronat, etidronate og risedronat forebygger virvelbrudd. Det er videre dokumentert at risedronat gir signifikant reduksjon i hoftebrudd. Alendronat ga ikke signifikant reduksjon 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. Når det

gjelder alendronat blir imidlertid effekten signifikant hvis man utvider pasientgruppen til 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. De studiene som finnes viser ikke signifikant effekt men har antakelig vært for små. (6)

Cochrane har i 2008 kommet med en kunnskapsoppsummering av effekten av alendronat for primær og sekundær forebygging av osteoporotiske brudd hos postmenopausale kvinner. Når det gjaldt vertebrale brudd og hoftebrudd hos kvinner med etablert osteoporose fant denne kunnskapsoppsummeringen en risikoreduksjon på linje med Stevenson 2005. Til forskjell fra Stevenson fant imidlertid Cochrane-oppsummeringen en 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 flere studier enn de andre.

3.2.4 Teriparatide

Ibandronat i.v. blir sammenlignet med Teriparatide i den helseøkonomiske analysen. Teriparatide tas som daglige injeksjoner med ferdigfylt penn, og stimulerer de beindannende cellene til økt aktivitet. Stevenson (2005) fant i sin meta-analyse en signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale- og ikke-vertebrale brudd (RR 0,35 (0,22 – 0,55) og 0,65 (0,43 – 0,98)) men ikke i hoftebrudd og armbrudd separat (RR 0,50 (0,09 – 2,73) og 0,54 (0,22 – 1,35)) (6). Teriparatide har ikke refusjon.

3.2.5 Østrogenanaloger – selektive østrogenreseptormodulerere (SERM)

Østrogenanaloger har østrogenliknende effekt på skjelettet, men andre effekter enn østrogen i andre deler av kroppen. På det norske markedet finnes raloksifen som har refusjon for osteoporose.

Kanis fant to studier som sammenliknet raloksifen med placebo for kvinner med osteoporose. En meta-analyse av de to studiene viste at raloksifen reduserte den relative risikoen for vertebrale brudd med 34 % hos kvinner med etablert osteoporose (3). Det var ingen signifikant reduksjon i andre typer brudd. SBU har kommet til samme resultater basert på de samme studiene (4). Når det gjelder bivirkninger gir raloksifen en økning i risikoen for dyp venetrombose, men kan ha en beskyttende effekt mot brystkreft.

Stevenson fant at det er dokumentasjon for at raloksifen forebygger virvelbrudd (9). Det er ikke dokumentasjon for at raloksifen forebygger ikke-vertebrale brudd. Man konkluderte med at raloksifen ikke var så effektivt som bisfosfonater i å forebygge osteoporotiske brudd. Det er data som tyder på at raloksifen kan forebygge brystkreft, men raloksifen gir også en øket risiko for blodpropp.

I en terapianbefaling fra Legemiddelverket er bisfosfonater anbefalt som førstevalg i den medikamentelle behandlingen av kvinner med høy bruddrisiko. Raloksifen anbefales kun som andrehåndvalg (2).

4 Behandling med ibandronat (Bonviva)

4.1 Indikasjon

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

4.2 Virkemekanisme

Ibandronat virker ved å hemme aktiviteten til osteoklastene. På den måten reduseres det postmenopausale bentapet og dermed også forekomsten av frakturer.

4.3 Effektstudier, design og resultater

Den viktigste studien i dokumentasjonen av effekten av ibandronat i.v. er BM16550, også kalt DIVA-studien.

BM16550

I en randomisert, dobbeltblind, fase 3, non-inferiority studie ble ibandronat iv (2 mg hver annen måned og 3 mg hver tredje måned) sammenliknet med oral ibandronat 2,5 mg daglig (10). I studien ble 1395 postmenopausale kvinner (55-80 år) med osteoporose (lumbar ryggsgøyle BMD < - 2.5) randomisert til ett av de tre behandlingsregimene. Alle deltakerne fikk i tillegg 500 mg kalsium og 400 IE vitamin D daglig. BMD i utgangspunktet var likt fordelt i de ulike behandlingsgruppene og 42-44 % av pasientene hadde osteoporotiske brudd fra før.

Primært effektmål var gjennomsnittlig, relativ økning av BMD i ryggsgøylen etter ett år. Behandling iv ble vist å være minst like effektiv (non-inferior og superior) som oral behandling (non-inferior margin 1 %). Den relative forskjellen fra utgangs-BMD fortsatte å øke i det andre året av studien. Etter to år med behandling hadde gjennomsnittlig BMD i hele hoften (total hip), lårhals og trokanter økt ytterligere. Økningen var større for gruppene av pasienter som fikk behandling intravenøst enn for de som fikk oral behandling. Det var ingen statistisk forskjell mellom de to intravenøse doseregimene med hensyn til effekt på lumbal BMD (10). Resultatene etter ett år ble publisert av Delmas og hans medarbeidere i 2006 (11), og resultater etter 2 år er nylig publisert (12).

Tabell 6. Gjennomsnittlig relativ endring i baseline BMD lumbal ryggsgøyle og proximal femur etter ett og to år behandling i BM16550 (10).

	År 1		År 2	
	2,5 mg daglig	3 mg injeksjon hver 3. mnd	2,5 mg daglig	3 mg injeksjon hver 3. mnd
BMD lumbal ryggsgøyle	3,82 %	4,82 %*	4,84 %	6,28 %*
BMD hele hoften	1,79 %	2,36 %*	2,20 %	1,30 %*
BMD lårhalsen	1,61 %	2,31 %*	2,25 %	2,78 %
BMD trokanter	2,97 %	3,81 %*	3,47 %	4,92 %*

* p < 0,05 vs 2,5 mg daglig

Den sentrale studien i dokumentasjonen av oralt ibandronat på brudd er den såkalte BONE-studien (13). Denne studien undersøkte effekten av oral ibandronat hos postmenopausale kvinner med BMD mellom 2 og 5 standardavvik lavere enn friske unge kvinner som hadde hatt minst ett vertebralt brudd (13). Kvinnene ble randomisert til enten placebo eller ibandronat og studien varte i 3 år. Studien viste at ibandronat signifikant reduserte forekomsten av nye kliniske vertebrale brudd. Etter 3 år var det 5,3 % av kvinnene som fikk ibandronat som hadde fått minst ett nytt klinisk vertebralt brudd mens det var 2,8 % i placebogruppen. Absolutt risikoreduksjon var 2,6 % og relativ risikoreduksjon 49 % (95 % CI: 14 % - 69 %). Når det gjaldt radiografisk målte vertebrale brudd fant man en risikoreduksjon på 62 % (95 % CI: 41 % - 75 %).

For ikke-vertebrale brudd fant man ingen signifikant reduksjon av disse (RR 1,11 95 % KI 0,83 – 1,48). Studien hadde antakelig ikke forklaringskraft nok til å finne alle interessante forskjeller i ikke-vertebrale brudd. En analyse som ikke var spesifisert på forhånd fant en signifikant reduksjon i ikke-vertebrale brudd (RR 0,31) hos en subgruppe med høyere risiko (T-skår under 3) for brudd enn gjennomsnittet i studien (13). Denne subgruppen utgjorde kun 13 % av pasientene i studien. I subgruppen med t-skår over 3 må den relative risikoen for brudd ha vært enda høyere i gruppen som fikk ibandronat enn den var i hele studien. Studien kunne ikke dokumentere effekt av ibandronat på lårhalsbrudd.

4.4 Bivirkninger

I BM16550 rapporterte 76,1 % av pasientene som fikk iv-behandling bivirkninger, 39 % hadde behandlingsrelaterte bivirkninger og 6,6 % hadde bivirkninger som gjorde at de trakk seg fra studien. Hyppigst rapportert var gastrointestinale sykdommer, samt sykdommer i muskler og skjelett. Få alvorlige bivirkninger ble rapportert.

Forekomsten av bivirkninger for iv-behandling var i stor grad lik oral behandling, også for gastrointestinale sykdommer. Ett unntak var influensalignende symptomer som ble rapportert av større andel av pasientene som fikk ibandronat hver tredje måned enn av de som fikk tabletter (4,9 % vs 1,1 %), men hyppigheten av slike reaksjoner avtok etter hvert som pasientene hadde fått flere injeksjoner (10).

Det er i den helseøkonomiske modellen antatt at eventuell forskjeller i bivirkninger i forhold til ingen behandling, teriparatide eller raloksifen ikke påvirker helsenytt eller ressursbruk.

4.5 Dosering

Ibandronat i.v. administreres som intravenøs injeksjon. Anbefalt dosering er 3 mg hver tredje måned. Det er ikke påvist noen klinisk relevante forskjeller mellom kjønnene eller ulike raser så dosejustering er ikke nødvendig. Ibandronat i.v. er ikke anbefalt til personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (14).

5 En legemiddeløkonomisk analyse av ibandronat (Bonviva)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

5.1.1 Innledning

Den helseøkonomiske analysen er utført ved hjelp av en Markov-modell med 7 helsetilstander. Pasientene starter i en tilstand der de ikke har akutte tegn eller symptomer på brudd av noen type. De har imidlertid hatt minst ett vertebralt brudd tidligere. Utover dette er det 3 tilstander hvor de har akutte symptomer på hoftebrudd, vertebrale brudd eller håndleddsbrudd. Pasientene kan etter et brudd gå til en tilstand med kroniske symptomer på hoftebrudd eller vertebrale brudd. Pasientene kan også hele tiden dø eller oppleve nye brudd. Modellen har sykler på 1 år og følger pasientene til de dør. Modellen er en deterministisk kohortanalyse, dvs. at den følger kohorter av pasienter (ikke individer) og bruker parametere med faste verdier, dvs. ikke en probabilistisk analyse med forventningsverdi og en fordeling det trekkes fra.

Både kostnader og helseeffekter er diskontert med 3,5 %.

5.1.2 Sammenlikningsalternativ

Det søkt om refusjon for pasienter som ikke kan bruke bisfosfonat tablett på grunn av gastrointestinale plager eller fordi de ikke klarer å overholde anbefaling om å sitte oppreist eller stå inntil dagens første måltid er inntatt, dvs. minst ½ time etter tablettinntak. I tillegg er det søkt refusjon for pasienter som har dårlig effekt av orale bisfosfonater pga manglende overholdelse av doseringsregimet.

I den helseøkonomiske analysen er ibandronat i.v. sammenliknet med ingen behandling, raloksifen (Evista) og teriparatide (Forsteo). At ibandronat i.v. ikke er sammenliknet med bisfosfonat tablett betyr at man ser på ibandronat i.v. som annenlinjebehandling.

Orale bisfosfonater kan både gi gastrointestinale bivirkninger (dysfagi, øsofagitt eller sår i øsofagus eller magesekken) og forverre slike plager. Om dette sier f. eks preparatomtalen for alendronat følgende: Preparatet kan forårsake lokal irritasjon og sår i slimhinnen i øvre gastrointestinal tractus. Derfor skal tablettene ikke gis til pasienter som ikke kan sitte oppreist eller stå i minst en halv time. På grunn av potensiell risiko for forverring av grunnsykdommen bør Fosamax anvendes med forsiktighet til pasienter med pågående besvær i øvre magetarmkanal, slik som dysfagi, sykdom i øsofagus, gastritt, duodenitt eller ulcus. Ved symptom på sykdom i øsofagus, som svelgeproblemer, svelgesmerte, retrosternal smerte, ny eller forverret halsbrann, skal pasienten slutte å ta preparatet og kontakte lege (14).

For pasienter som får bivirkninger av orale bisfosfonater eller som ikke kan starte opp behandling med orale bisfosfonater pga gastrointestinale plager er raloksifen antagelig det mest aktuelle alternativet. Tabell 2 viser at når vi ser bort fra bisfosfonater står raloksifen for en meget høy andel av salget av de resterende legemidlene mot osteoporose. Teriparatide kan også være et alternativ. Oralt ibandronat synes imidlertid kun i marginal grad å gi høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger enn ibandronat iv i RCT (13). Ut fra dette er det rimelig å anta at problemene over først og fremst gjelder pasienter som har gastrointestinale plager i utgangspunktet. Om dette gjelder også i klinisk praksis er imidlertid usikkert.

Pasienter med compliance problemer er også nevnt i den helseøkonomiske analysen, men er ikke definert nærmere. Complianceproblemer kan strekke seg fra at man av og til ikke tar tablettene til at man så å si aldri tar dem. Årsaken kan også variere fra bivirkninger, som er beskrevet over til praktiske årsaker (f. eks at det er tungvint eller ubekvent). For pasienter som i mindre eller moderat grad har problemer med compliance er det ikke uten videre gitt at man bør skifte legemiddel. Disse vil nok oppleve en lavere grad av effekt, men denne bør holdes opp mot de økte kostnadene ved å skifte til dyrere alternativer. Slik sett kunne det være relevant å sammenlikne Bonviva med fortsatt behandling med alendronat. For pasienter med store complianceproblemer vil det i sterkere grad være aktuelt å skifte behandling. Her er injeksjonsbehandling eller raloksifen aktuelle sammenlikningsalternativ.

Ved vurdering av relevant sammenlikningsalternativ er spørsmålet om hva slags behandling det nye legemidlet vil erstatte sentralt. Dette vil ofte tolkes som det mest brukte alternativet for pasientgruppen det er søkte refusjon for. Dette ser i dette tilfellet ut til å være raloksifen eller teriparatide. Refusjonssøker har antatt at ikke alle pasienter som har etablert osteoporose, men ikke kan bruke bisfosfonater får en behandling per i dag. Ingen behandling er derfor inkludert som et sammenlikningsalternativ. Da andre virkestoff enn bisfosfonater og injeksjonsformuleringer er lite brukt er det ikke urimelig å anta at en del pasienter blir uten behandling utover basisbehandling som er kalsium og d-vitamin.

Da Roche søkte om refusjon var ibandronat i.v. det eneste bisfosfonatet i injeksjonsformulering på markedet. Senere har zoledronat (Aclasta) kommer til, men har et meget begrenset salg. I framtiden er det imidlertid mulighet for at ibandronat i.v. vil konkurrere med zoledronat (Aclasta). Slik sett ville det vært gunstig om ibandronat i.v. var sammenliknet med zoledronat. Dette er også noe det er lagt opp til i utformingen av modellen. Det er imidlertid vanskelig å kreve dette da zoledronat ikke hadde fått markedsføringstillatelse på det tidspunkt Roche søkte om refusjon. Når det gjelder milde og moderate complianceproblemer kunne det være aktuelt å sammenlikne med fortsatt behandling med alendronat.

Det må antas at en del av pasientene i gruppene det er søkt om refusjon for befinner seg i sykehjem. Disse vil dermed ikke dekkes av folketrygden. De hjemmeboende må enten reise til allmennlege/spesialist for å få injeksjon eller det må gis av hjemmesykepleier.

Alt i alt har valg av sammenlikningsalternativ visse svakheter, men virker i hvert fall et stykke på vei rimelig. For deler av pasientgruppen det er søkt refusjon for savner Legemiddelverket en sammenlikning med orale bisfosfonater. Legemiddelverket savner også en sammenlikning med zoledronat injeksjon. Analysen som er gjort synes først og fremst relevant for pasienter med gastrointestinale problemer som gjør at de ikke kan bruke orale bisfosfonater. Hvor mange dette gjelder, er uklart. Hvorvidt pasienter på orale bisfosfonater får flere bivirkninger enn de som får injeksjon er også uklart. Utover dette kan analysen også være relevant for pasienter som ikke kan sitte eller stå over en halv time og som er hjemmeboende. For disse pasientene krever imidlertid behandlingen at de kommer seg til lege for å få satt injeksjon eller at den gis av hjemmesykepleier. Den eventuelle størrelsen på denne pasientgruppen er Legemiddelverket imidlertid usikker på.

Ibandronat i.v. er i liten grad tatt i bruk i dag. Behandlingsmønsteret i framtiden er derfor usikkert. Dette gjelder særlig hovedgrunnene til bruk av ibandronat i.v., hvor legemidlet vil bli gitt (sykehus, sykehjem, hos lege, hjemme), av hvem og hvor stor den aktuelle pasientgruppen er.

5.1.3 Pasientkjennetegn.

Pasientene som er modellert er postmenopausale kvinner 50 år eller eldre med etablert osteoporose definert som minst ett tidligere vertebralt brudd og BMD minst 2,5 standardavvik lavere enn for normale unge kvinner. Dette er samme pasientpopulasjon som i studien til Chesnut (13).

Det er antatt en gjennomsnittlig BMD for tre ulike aldersgrupper av kvinner med osteoporose. Dette er basert på analyser gjort av Stevenson og overlevert ved personlig kommunikasjon. Disse verdiene varierer i en sensitivitetsanalyse.

Tabell 7. Beregnet gjennomsnittlig BMD hos kvinner med osteoporose fordelt på ulike aldersgrupper.

Aldersgruppe	Gjennomsnittlig BMD
50 – 64 år	- 2,8
65 – 84 år	- 3,0
85 og over	- 3,2

Roche har beregnet størrelse på pasientkohorten (dvs. antall kvinner i Norge over 50 år med osteoporose og minst ett tidligere brudd) på følgende måte:

- Antall kvinner i Norge over 50 år hentet fra SSB
- Andel i hver 5 års aldersgruppe som har hatt minst ett brudd er hentet fra O'Neill som var en europeisk epidemiologisk studie av kvinner med vertebrale brudd og tilpasset til Oslo. Dette gjelder i alt 155 491 kvinner.
- Finner andel med ulike typer brudd i hver aldersgruppe basert på kunnskapsoppsummeringen til Kanis (3).
- Man utelukker kvinner med brudd, men som ikke oppfyller vilkåret om at BMD skal være mer enn 2,5 standardavvik lavere enn hos friske unge kvinner (15). Dette gir 67 542 kvinner.
- Antar at kun 80 % av disse får diagnose og 90 % av disse igjen settes på behandling.
- Det antas at 3,7 % av disse ikke kan bruke orale bisfosfonater og dermed er kvalifisert for ibandronat i.v. Dette gir 1 799 kvinner.

Det er altså beregnet at det er 1 799 norske kvinner som er aktuelle for bruk av ibandronat i.v. I analysen av budsjettkonsekvenser er det antatt at antall brukere av ibandronat i.v. vil stige gradvis fra 250 i år 1 etter refusjon til 1000 i år 5. Avviket mellom antallet potensielle pasienter og de som faktisk antas å ville bruke ibandronat i.v. kan antakelig forklares med at behandlingen er intravenøs og at de fleste legekantor ikke har rutiner for denne type behandling per i dag. Det vil derfor ligge visse praktiske begrensninger på veksten i antall pasienter. Med 1000 pasienter om 5 år vil ibandronat i.v. ikke overstige bagatellgrensen og refusjon kan derfor innvilges uten Stortingets samtykke (jf. legemiddelforskriften § 14-15).

De helseøkonomiske modellen er imidlertid kjørt med en kohort på 5 000 kvinner med kjennetegn som beskrevet over. Pasientene deles inn i kohorter ut fra BMD og alder (5 års intervaller). Risikoen for hver type brudd varierer mellom kohortene.

5.1.4 Modellering av risiko for brudd.

Modellering av risiko for brudd er gjort i flere steg:

- Risiko for brudd i befolkningen generelt
- Oppjustering av risikoen for kvinner med lav BMD
- Oppjustering av risikoen for kvinner med tidligere brudd

1. Risiko for brudd i den kvinnelige befolkningen generelt

Man starter med å finne risiko for ulike typer brudd for kvinner i ulike aldersgrupper i den generelle befolkning. Disse tallene inkluderer altså ikke bare brudd hos kvinner med osteoporose. Det er viktig at disse tallene ikke inneholder brudd hos kvinner som har fått behandling med bisfosfonater.

Hoftebrudd

Insidensen av hoftebrudd er basert på en studie av Lofthus (16). Lofthus fant retrospektivt alle hoftebrudd blant personer bosatt i Oslo i perioden 1. mai 1996 – 30. april 1997 ved å se på elektroniske registre ved de 4 somatiske sykehusene som mottok personer med hoftebrudd i Oslo. Kjønn- og aldersavhengige årlige insidensrater for hoftebrudd ble beregnet ved hjelp av befolkningsstatistikk fra 1. januar 1997. I alt var det 1015 hoftebrudd i en populasjon på 85 994 kvinner over 50 år, noe som gir en årlig insidensrate på 118,0. Insidensen økte eksponentielt med alder.

For å justere insidensraten for Oslo til hele Norge tar Roche utgangspunkt i 9 000 hoftebrudd for landet som helhet (17). Dette tallet inkluderer imidlertid også brudd hos menn. Lofthus finner at 78 % av hoftebruddene skjedde hos kvinner (16). Man tar derfor utgangspunkt i 7020 ($9000 * 0,78$) hoftebrudd for kvinner i hele landet.

Insidens av hoftebrudd varierer mellom ulike regioner i Norge, og Oslo har en høy insidensrate (18). Det er derfor rimelig å nedjustere insidensraten ut fra det totale antallet brudd slik Roche har gjort. Tallet for antall hoftebrudd hentes fra Faktaarket utgitt av Folkehelse (17) og er igjen basert på tall fra norsk pasientregister fra de senere år. Det samme anslaget (dvs. 9 000) ble imidlertid presentert av Falch i 1998 og han henviser til data fra Oslo og Sogn og fjordane fra 1988 – 89. Dette må enten bety at insidensen har holdt seg konstant eller så overvurderte de tidligere studiene antall hoftebrudd.

I og med at Lofthus finner insidensen for hoftebrudd i Oslo i 1996 – 97 kan vi regne med at få av kvinnene i risikopopulasjonen ble behandlet med bisfosfonater. Anslaget på brudd i hele Norge er imidlertid av senere dato og gir antall brudd i en befolkning som delvis behandles med bisfosfonater. Dette kan dermed undervurdere risikoen i en befolkning som ikke behandles med legemidler mot osteoporose (utover kalsium og vitamin D), noe som vil bidra til å undervurdere kostnadseffektiviteten av ibandronat iv. Antall brudd som unngås gjennom bruk av bisfosfonater er imidlertid antakelig relativt få sammenliknet med totalt antall brudd slik at utslaget av dette ikke blir så stort.

Vertebrale brudd

Det finnes ikke data om insidensen av vertebrale brudd i Norge. Insidensraten for vertebrale brudd er derfor basert på utenlandske data. Roche antar at forholdet mellom hoftebrudd og

vertebrale brudd er nokså likt på tvers av europeiske land. Dette er en nokså vanlig antagelse (3, 6). Stevenson mener denne antagelsen har et vist grunnlag i litteratur som viser forholdet mellom ulike typer brudd i vestlige land.

Ved beregning av insidens av vertebrale brudd i Norge har Roche først funnet forholdet mellom norske aldersavhengige insidensrater for hoftebrudd og insidensraten for hoftebrudd som er brukt i den opprinnelige modellen som tar utgangspunkt i Storbritannia. Insidensraten for ryggbrudd i den opprinnelige modellen er så multiplisert med forholdet mellom insidensraten for hoftebrudd i Norge og insidensraten for hoftebrudd i den opprinnelige modellen. Insidensraten for vertebrale brudd i den opprinnelige modellen kommer imidlertid indirekte fra en studie i Malmö (19).

Studien i Malmö fant insidensen av hoftebrudd, vertebrale brudd, håndleddsbrudd ved å granske pasientjournaler for pasienter ved et sykehus i Malmö i 1993 og 1994. Man målte kun insidensen av kliniske vertebrale brudd. Kanis finner både insidensen av første brudd på et sted og alle brudd. Det siste er riktig å bruke i dette tilfellet. For de yngste pasientene (50 – 54 år) var insidensen av vertebrale brudd over 3 ganger så høy som insidensen av hoftebrudd, mens insidensen av hoftebrudd var høyere enn insidensen av vertebrale brudd for de eldste.

Roches metode for å finne insidensen av vertebrale brudd er tungvint da den går veien om data fra både Storbritannia og Sverige. En bedre metode er antagelig å ta utgangspunkt i forholdet mellom hoftebrudd og vertebrale brudd i Malmö direkte. Svenske data er antakelig også mer representative for Norge enn britiske. Lofthus og Falch har vurdert tallene fra Malmö til å være et godt estimat for insidensen i Oslo (20), men de kan muligens overvurdere insidensen i hele landet.

Roche har på forespørsel fra Legemiddelverket beregnet insidensen av vertebrale brudd på nytt med utgangspunkt i svenske (19) og norske insidenstall (16). Forholdet mellom insidensen av hoftebrudd i Sverige og Norge er multiplisert med insidensen av vertebrale brudd i Sverige for å finne insidensen av vertebrale brudd i Norge. Modellen er så kjørt på nytt.

Håndleddsbrudd

Aldersavhengige insidensrater for håndleddsbrudd er hentet fra Falch (18). Falch presenterer insidensrater for håndleddsbrudd målt i to studier, en i Oslo 1979 og en annen i Bergen 1988. Insidensratene er nokså like. Insidensratene presenteres i en figur. Roche skriver at gjennomsnittlig insidensrater for de to studiene er ”estimated by picking numbers from figure 1”. Legemiddelverket antar at dette betyr at insidensraten er anslått på øyemål eller ved å måle i figuren. Dette må ansees som en unøyaktig metode. Insidensen av håndleddsbrudd betyr imidlertid lite for resultatene av modellen sammenliknet med hoftebrudd og vertebrale brudd.

2. Oppjustering av risiko for brudd ut fra BMD.

En rekke studier viser at risiko for brudd øker etter hvert som BMD synker, f. eks viser en meta-analyse av Marshall fra 1996 at risikoen for hoftebrudd, vertebrale brudd og håndleddsbrudd øker med henholdsvis 2.6, 1.8 og 1.4 for hvert standardavvik BMD synker (20).

Senere studier av Johnell (21) har vist at denne økningen er aldersavhengig for hoftebrudd (se kolonne 1 i tabellen under).

Tabell 8. Økning i risiko for hoftebrudd ved reduksjon i BMD.

Age Group	Increased Risk per Z-score	Average T-score	Assumed T-score	Relativ Risk
50 to 54 years	3,68	-0,66	-2,80	16,25
55 to 59 years	3,35	-0,92	-2,80	9,71
60 to 64 years	3,07	-1,17	-2,80	6,22
65 to 69 years	2,89	-1,43	-3,00	5,29
70 to 74 years	2,78	-1,69	-3,00	3,82
75 to 79 years	2,58	-1,94	-3,00	2,73
80 to 84 years	2,28	-2,20	-3,20	2,28
85 years and over	1,92	-2,45	-3,20	1,63

Når det gjelder hoftebrudd regner Roche med at risikoen for et brudd øker med faktoren i kolonne 2 i tabell 8 for hvert standardavvik BMD synker i forhold til BMD hos gjennomsnittet i samme aldersgruppe (Z-score). For vertebrale brudd og håndleddsbrudd antar Roche at risikoen øker med henholdsvis 1,8 og 1,4 for hvert standardavviks reduksjon i BMD uavhengig av alder. Kilde er Stevenson (6).

Pasientene det søkes refusjon for antas å ha en BMD (T-score) på 2,8 – 3,2 avhengig av alder (kolonne 4). T-score måler hvor mange standardavvik BMD avviker fra gjennomsnittet for friske unge kvinner. Det antas at pasienter i Norge og Storbritannia har lik BMD. Gjennomsnittlig BMD (T-score) fordelt på alder i den britiske befolkningen er vist i kolonne 3 (6). Avviket mellom antatt BMD for kvinner med osteoporose og gjennomsnittet i aldersgruppen er lik Z-score.

Man finner den relative risikoen for pasientgruppen det er snakk om ved å finne avviket mellom gjennomsnittlig BMD for alle personer i aldersgruppen og antatt BMD for de med osteoporose i samme alder. Økningen i risiko for hvert standardavvik reduksjon i BMD opphøyes i avviket mellom BMD for friske og BMD for aldersgruppene med osteoporose. Dette gir en eksponentiell relasjon. Dette bygger på arbeid gjort av Marshall (22). Denne relative risikoen multipliseres med risikoen for de ulike typer brudd i en normal befolkning i samme alder. For personer som får behandling nedjusteres den relative risikoen før den multipliseres med insidensraten.

3. Oppjustering av risiko for nye brudd ut fra tidligere brudd

Tabell 9. Risikooppjusteringen ved brudd

	Over 70 år, år 1	Under 70 år, år 1	Reduksjon i risikoøkning hvert at de senere år
Økning i risiko for nytt hoftebrudd gitt man har hatt hoftebrudd	1,5	16,9	11,7 %
Økning i risiko for hoftebrudd gitt at man har hatt vertebralt brudd	3,2	7,1	16,8 %
Økning i risiko for nytt vertebralt brudd gitt at man tidligere har hatt vertebralt brudd	3,5	9,1	8,7 %

Risikoen for nye brudd etter et brudd oppjusteres med forskjellig faktor avhengig av om pasienten er over eller under 70 år. Hver år etter det første året reduseres den økte risikoen med en prosentsats.

Kilde for denne oppjusteringen av risikoen er Johnells studie fra Malmö (21). Denne er omtalt ovenfor, se Kanis (19). Man identifiserte 1918 pasienter med brudd som hadde fått sykehusbehandling og fulgte disse i 5 år samtidig som man registrerte nye brudd. Risikoen for nye brudd var høyest det første året og vesentlig høyere enn for pasienter uten brudd. Risikoen avtok så gradvis over tid, men gikk ikke tilbake til samme nivå som før bruddet. Kun kliniske vertebrale brudd ble inkludert.

I modellen kan man også bruke data fra Klotzbutcher som er en meta-analyse av flere studier (23). Klotzbutcher finner en lavere risikoøkning enn Johnell. Malmö-studien er valgt fordi man antar at dataene fra Malmö ligger nærmere en norsk virkelighet. Skandinavia ligger i verdenstoppen når det gjelder brudd og det virker slik sett rimelig å velge skandinaviske tall framfor internasjonale data som viser lavere risiko. Malmö-studien er også mer detaljert da den skiller mellom ulike aldersgrupper og antall år etter brudd.

Andelen pasienter med hoftebrudd som også har vertebralt brudd legges også inn i modellen. Dette gjelder både for første år etter hoftebrudd og senere år. Denne andelen brukes til å justere ned nytten og justere opp kostnadene for de som har begge brudd. Andelene hentes fra Tosteson (24).

5.1.5 Modellering av mortalitet

Modellering av økt mortalitet etter brudd er gjort i flere trinn:

1. Mortalitetsrate i den generelle befolkningen. Man starter med å finne mortalitetsraten for kvinner i aldersgrupper over 50 år. Denne inkluderer all dødelighet. Dette er uttrykt som antall dødsfall per 100 000. Kilde er SSB.

2. Oppjustering av risikoen for å dø etter brudd. Data viser at dødeligheten øker etter brudd. Dødsrate for alle kvinner og alle årsaker justeres derfor opp med en faktor for første år etter et brudd og en annen faktor for senere år etter brudd. Kilde er en norsk studie fra Nord-Trøndelag (25). Oppjusteringen skjer ved å multiplisere relativ risiko for død blant personer med brudd med dødsraten i hver aldersgruppe i pkt 1 (dvs. alle kvinner, all dødelighet). Mortalitätsrisikoen varierer med type brudd og alder.

Tabell 10. Relativ risiko for død etter ulike brudd

Type brudd	Første år	Senere år
Hoftebrudd under 70 år	3,39	2,54
Hofte brudd over eller lik 70 år	2,28	1,43
Håndleddsbrudd under 70 år	1	1
Håndleddsbrudd over eller lik 70 år	1	1
Vertebrale brudd under 70 år	4,2	2,47
Vertebrale brudd over eller lik 70 år	2,28	1,12

3. Dødeligheten blant kvinner i Nord-Trøndelag er 0,974 av mortaliteten i Norge totalt. Tallene i punkt 2 multipliseres derfor opp.

Det er ikke modellert med økt mortalitet som følge av lav BMD. Det antas at håndleddsbrudd ikke øker risikoen for død. Dette er særlig basert på Johnell (26).

Oppjustering av mortalitet etter brudd

Vi vil her se nærmere på punkt 2, dvs. beregningen av mortalitet forårsaket av brudd. I den opprinnelige britiske modellen er det brukt data fra Malmö (26). I den norske modellen er det brukt norske data for korttids- og langtidsmortalitet etter hoftebrudd hentet fra Forsen (25). Dette var en prospektiv kohortstudie med kontroller matchet på alder og kjønn. Data ble samlet inn i perioden 1986 – 1995 og var en del av Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag (HUNT). Det er 4 mortalitetsrater for pasienter med hoftebrudd som brukes i modellen: over og under 70 år og mortalitet første år etter bruddet og mortalitet i senere år. Studien til Forsen oppgir ikke mortalitet for de samme aldersgruppene som brukes i modellen. Roche har beregnet mortalitetsrate for aldersgruppen over 70 år i år 1 som vektet gjennomsnitt (ut fra befolkningsstørrelse) av aldersgruppene 75 – 84 år og 85 og over. I senere år er mortalitetsraten beregnet som et vektet gjennomsnitt av tidsperiodene 1 – 5 år og 5 – 6,5 år. De norske tallene gir lavere dødelighet etter brudd enn Johnells studie.

Pasientene som modelleres skal ha hatt minst et vertebralt brudd. I studien til Forsen er det ikke skilt på om pasientene tidligere hadde hatt brudd eller ikke. Det er dermed en fare for at modelleringen av mortalitet etter brudd ikke er representativ for pasientene det er søkt om refusjon for. Hvordan dette slår ut på resultatene av modellen er usikkert.

Når det gjelder vertebrale brudd finnes ikke norske tall. I den opprinnelige modellen for Storbritannia er det brukt data for dødelighet etter brudd fra Johnell (26). For å finne

dødeligheten etter vertebrale brudd i Norge tar man forholdet mellom dødelighet etter hoftebrudd og vertebrale brudd i Malmö og multipliserer med dødeligheten etter hoftebrudd i Norge. Selv om det finnes noen indikasjoner på at forholdet mellom insidensen av de ulike typene brudd er konstant på tvers av vestlige land finnes det ingen slik dokumentasjon for mortalitet. Denne antagelsen er derfor svært usikker.

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. Dette tas bla opp i en artikkel av Kanis hvor man forsøker å beregne den kausalt relaterte delen av mortaliteten etter hoftebrudd (27). 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. Johnell forsøker å beregne den kausalt relaterte mortaliteten etter hoftebrudd ved å anta at mortaliteten utover år 1 skyldtes komorbiditet og det overskytende antallet dødsfall det første året var forårsaket av bruddet. Man fant da at 23 % av dødsfallene kan være kausalt relatert til hoftebruddet (26). Ingen av disse studiene registrerte imidlertid komorbiditet.

Roche har i sin analyse ikke tatt hensyn til at kun en del av den overskytende mortaliteten er kausalt relatert til bruddet. Roche har også antatt at det er en kausalt relatert økt mortalitet etter vertebrale brudd og at den kausalt relaterte mortaliteten varer hele modellens varighet. I studien til Forsen har man matchet kontrollene ut fra alder og kjønn, men ikke ut fra komorbiditet slik at man ikke får kontrollert for dette. Som vi har sett antar både Kanis (27) og Johnell (26) at kun en mindre del av den økte mortaliteten man registrerer etter hoftebrudd er kausalt relatert til bruddet.

Roche har ingen dokumentasjon for sine antagelser vedrørende mortalitet. På direkte spørsmål om dette skriver Roche at de ”mener det er grunnlag for å diskutere bruken av kausal sammenheng når det gjelder osteoporotiske brudd og mortalitet. Det er sjelden at det er selve bruddet pasienten dør av, men i stedet blødninger, infeksjoner eller andre komplikasjoner i forbindelse med operasjon/behandling av brudd, forutgående komorbiditet eller sekundær komorbiditet. Det er kanskje riktigere å snakke om samvariasjon eller assosiasjon enn kausal sammenheng i denne forbindelse”.

Roches helseøkonomiske analyse har beregnet de ekstra leveårene man kan få ved å behandle med ibandronat i.v. iv. Det er i denne sammenheng helt nødvendig å forsøke å beregne de kausalt relaterte dødsfallene selv om dette kan være vanskelig. Vi må her skille mellom 1) at en pasient pga komorbiditet dårligere tåler et brudd og den behandling dette fører til og derfor dør og 2) at pasienten dør av andre årsaker som ikke er relatert til bruddet. Det vi er ute etter er at det korrigeres for at de pasientene som opplever brudd kan være dårligere i utgangspunktet og derfor ville hatt en høyere mortalitetsrate også uten bruddet. Denne faren for systematisk skjevhet introduseres fordi Roche ikke har brukt studier som kontrollerer for konfundere av denne typen.

Om studien til Forsen skriver Roche ”selv om det i studien ikke er kontrollert for komorbiditet antar vi en rimelig jevn fordeling av komorbiditet i både bruddgruppe og kontrollgruppe. Dermed er det også rimelig å anta at en vesentlig del av overdødeligheten hos bruddpasientene skyldes bruddene og følgesykdommer av disse og ikke annen sykdom”. Til

dette vil Legemiddelverket bemerke at Roche ikke bare har antatt at en vesentlig del av den overskytende dødeligheten, men hele den overskytende overdødeligheten, skyldes bruddene. Videre kan ikke Legemiddelverket se at angir noen grunn til å anta at fordelingen av komorbiditet er jevn i bruddgruppen og kontrollgruppen. Det er tvert i mot grunn til å mistenke at dette ikke er tilfelle (3, 6, 28).

Komorbiditetens rolle ved mortalitet etter brudd

Litteraturen gir ikke noe klart svar på hvor lenge den økte mortaliteten etter hofte- og vertebrale brudd varer, og komorbiditetens rolle er også uklar (28).

Vi skal her se på et par studier som har prøvd å kaste lys over komborbiditetens rolle når det gjelder mortalitet etter brudd. 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 (28).

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 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.

Farahmand finner at risiko for død er økt mer enn fire ganger i forhold til kontrollgruppen det første året. Økningen er klart størst i gruppen som ikke tidligere hadde vært innlagt i sykehus, mens man i gruppen som hadde vært innlagt i sykehus så en fordobling i risiko. Dette siste har størst klinisk betydning da det er i denne gruppen det er klart flest brudd. For senere år finner Farahmand at når man kontrollerer for alder og tidligere sykehusinnleggelse er risiko for død ca dobbelt så høy i gruppen med tidligere brudd sammenliknet med kontrollgruppen. Dette gjelder både i gruppen med tidligere sykehusinnleggelse og i gruppen uten. Det er gruppen med komorbiditet som er klart mest utsatt for dødsfall etter brudd. 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 (20). Mekanismen for hvordan hoftebrudd forårsaker død er usikker. Noe av mortaliteten skyldes umiddelbare konsekvenser av brudd som traumat, 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 (29). 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 cases med 3 risikofaktorer 7 ganger økt risiko for å dø mens kontroller med 3 faktorer 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" (28). Meyer fant imidlertid 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.

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 (20).

Oppsummering

Roche antar at all økt mortalitet etter hoftebrudd og vertebrale brudd målt i observasjonsstudier er kausalt relatert til bruddet og dermed potensielt kan unngås ved behandling av osteoporosen. Videre antar man at denne kausalt relaterte mortaliteten varer så lenge modellen kjøres.

I og med at observasjonsstudiene Roche har brukt ikke kontrollerte for konfundere som komorbiditet og andre risikofaktorer for brudd og død er det usannsynlig at hele overdødeligheten man observerte skyldes bruddet. På den annen side virker det også usannsynlig at hoftebrudd og vertebrale brudd ikke forårsaker økt dødelighet. Usikkerheten går hovedsakelig på hvor stor andel av den observerte overdødeligheten som forårsakes av bruddet, hvordan denne andelen utvikles over tid og hvor lenge den kausalt relaterte overdødeligheten varer. Det er også grunn til å tro at det er forskjeller mellom hoftebrudd og

vertebrale brudd når det gjelder effekt på mortalitet. Man har minst kunnskap om effekten av vertebrale brudd.

Legemiddelverket kan ikke se at Roche har dokumentert at antagelsene de har gjort i sin analyse holder. Selv om Farahmands studie viser økt mortalitet flere år etter brudd både for pasienter med og uten komorbiditet gir den ikke grunnlag for å anta at **all** overskuddsmortaliteten skyldes hoftebruddet. Farahmand har ikke data for vertebrale brudd. Det er derfor grunn til å tro at modellen i vesentlig grad overvurderer effekten av ibandronat i.v. på leveår vunnet. Sensitivitetsanalyser rundt modelleringen av mortalitet er derfor viktig.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

5.2.1 Risikoreduksjon som følge av behandling

Kliniske data om effekt av legemidlene på brudd er hentet fra kunnskapsoppsummeringene til Kanis og Stevenson (3, 6). Den relative risikoen for brudd man finner i disse studiene brukes for å redusere risikoen for brudd i de ulike gruppene som får behandling. Den relative risikoen og kilden for de ulike legemidlene er vist i tabell 11.

Tabell 11. Relativ risiko for brudd brukt i den helseøkonomiske analysen

Legemiddel	Vertebrale brudd	Hoftebrudd	Håndleddsbrudd	Kilde
Ibandronate (IV)	0,569	0,672	0,833	Kanis (3)
Raloxifene	0,65	1	0,89	Stevenson (6)
Teriparatide	0,35	0,5	0,54	Stevenson (6)

Når det gjelder ibandronat i.v og relativ risiko for brudd er det antatt at denne er som for bisfosfonater generelt. Man har her brukt tall fra meta-analysen til Kanis, hvor det hovedsakelig er studier på alendronat og risedronat som ligger til grunn. Roche skriver følgende i den helseøkonomiske analysen: "For ibandronate there is assumed a bisphosphonate class efficacy".

Relativ risiko for vertebrale brudd ved behandling med bisfosfonater som er oppgitt i kunnskapsoppsummeringen til Kanis (3) inkluderer antagelig morfometriske brudd. Insidensen av vertebrale brudd i en ubehandlet befolkning som er brukt i modellen begrenser seg imidlertid til kliniske vertebrale brudd. Dette er en inkonsistens i modellen. Roche bruker for øvrig RR for vertebrale brudd fra bisfosfonater generelt, mens studien til Chesnut på ibandronat viser en litt lavere RR for både kliniske og morfometriske brudd. Dette er dermed en konservativ antagelse. Kanis skriver at en studie viser at det ikke er så stor forskjell på RR for kliniske og morfometriske brudd (3). Inkonsistensen har derfor antagelig liten betydning.

Antagelsen om at ibandronat i.v. har lik effekt på hoftebrudd som bisfosfonater generelt er begrunnet på følgende måte:

- Oralt ibandronat har vist sammenliknbare resultater på benomdanning og benmineralitet (BMD) som andre orale bisfosfonater. Ibandronat i.v. har vist minst like god eller bedre effekt på disse endepunktene som oralt ibandronat (11).
- Det er vist at ibandronat gir reduksjon i risiko for vertebrale brudd omtrent på størrelse med andre bisfosfonater (13).

- Man observerte en signifikant reduksjon i risiko for ikke-vertebrale brudd i en subgruppe av pasienter med særlig høy risiko for brudd i studien til Chestnut (13).

Det kan likevel stilles spørsmålstegn ved denne antagelsen. Den viktigste innvendingen er at det ikke er dokumentert i randomisert kliniske studier at ibandronat kan redusere antallet ikke-vertebrale brudd. Videre foreligger det ikke direkte sammenlikninger av ulike bisfosfonater med hensyn på effekt på brudd.

Det er gjort 4 studier av ibandronat hvor det er samlet inn data om brudd: BONE (13), IV Fracture (30), MOBILE (31) og DIVA (11, 12). De to siste studiene samlet imidlertid inn data om brudd som del av sikkerhetsdata og det er ikke gjort noen signifikanstest av effekt på brudd. De to andre studiene (BONE og IV Fracture) viste ingen signifikant effekt på ikke-vertebrale brudd. Det var imidlertid vertebrale brudd som var primært endepunkt i disse studiene. Dette har gjort at man i prosessen med godkjenning av ibandronat har skrevet følgende i den medisinske indikasjonen: ”Reduksjon av risiko for vertebrale frakturer er dokumentert; effekt på lårhalsfrakturer er ikke fastslått” (Preparatomtalen).

Vurderingen i forbindelse med godkjenningen tar utgangspunkt i signifikantester der det å redusere faren for å godta en hypotese om at det nye legemidlet har bedre effekt enn komparator, selv om dette faktisk ikke er tilfelle, spiller en viktig rolle. Man forsøker imidlertid ikke å anslå sannsynligheten for at legemidlet har bedre effekt enn komparator. Dette siste er vanligere innenfor helseøkonomiske analyser hvor man søker å finne forventingsverdien for ulike parametere. Spørsmålet blir da om det er sannsynlig at ibandronat i.v. har samme effekt på hoftebrudd som andre bisfosfonater, eventuelt om det er sannsynlig at ibandronat i.v. har bedre effekt på hoftebrudd enn ingen behandling og i så fall hvor mye bedre effekt.

Det er flere indisier på at ibandronat i.v. kan redusere risikoen for hoftebrudd sammenliknet med ingen behandling.

1. Som nevnt av Roche er det sammenliknbar effekt på mellomliggende endepunkter og vertebrale brudd

Det er store likheter mellom ulike bisfosfonater når det gjelder farmakologiske egenskaper. Det er imidlertid også forskjeller som har potensiell betydning for kliniske effekt. Nyere studier tyder på at hvert bisfosfonat har en unik profil når det gjelder mineralbinding og biokjemisk virkning i celler (32). Russell mener det er økende bevis for at det er fysiokjemiske forskjeller mellom bisfosfonatene som kan forklare forskjeller i klinisk effekt, bla effekt på ulike steder i kroppen (32). Det kan slik sett være at disse stoffene binder seg på forskjellig måte til benvev slik at noen har bedre effekt på trabekulært ben eller på kompaktørknokkel enn andre. Det er derfor vanskelig å slutte fra effekt på vertebrale brudd til effekt på hoftebrudd.

Det er vist at ibandronat i.v. har sammenliknbar effekt på bentetthet som andre bisfosfonater. Man kan imidlertid ikke uten videre slutte av dette at de også har sammenliknbare effekt på brudd. Russell skriver følgende (32): “It is therefore not surprising that the relationships between BMD and fracture reduction are not straightforward and other properties that determine bone strength are likely to be more important in fracture prevention”. En direkte sammenliknende studie av alendronat og risedronat fant at økningen i BMD var større med alendronat enn med risedronat. Although greater gains in BMD occur with alendronate

compared with risedronate, this does not necessarily result in better antifracture efficacy. A lack of a simple relationship between an increase in BMD and antifracture efficacy occurs with many treatments (32).

Det er forskjeller mellom bisfosfonatene når det gjelder reduksjon i markører for benomdannelse og reduksjonen ved behandling med alendronat og ibandronat er større enn den observert med risedronat. Den kliniske betydningen av disse forskjellene er imidlertid usikre (32).

2. Effekt på ikke-vertebrale brudd i en subgruppe i BONE-studien (13).

Chesnut viser signifikant effekt på ikke-vertebrale brudd i en subgruppe av kvinner med t-score mindre enn 3 (kun 13 % av studiepopulasjonen). Dette betyr imidlertid at i gruppen med t-skår over 3 var det flere brudd enn i placebogruppen. Samlet var det litt flere brudd i ibandronatgruppen. Det er også inkonsistens i resultatene da man ikke fant signifikant effekt i denne undergruppen for en annen dosering av ibandronat. Alt i alt er det vanskelig å bruke effekt i en subgruppe som bevis for effekt i hele gruppen. Da burde man heller ha analysert refusjonsverdighet i subgruppen.

3. Meta-analyser på ikke-vertebrale brudd. Harris har gjort en meta-analyse av de 4 sentrale ibandronatstudiene (33): BONE, IV Fracture, MOBILE og DIVA. Meta-analysen er gjort på individ-data fra de 4 studiene. Studiene hadde relativt like pasientpopulasjoner med unntak av at MOBILE og DIVA ikke hadde krav om at pasientene skulle ha hatt vertebralt brudd. Metoden for å identifisere og verifisere ikke-vertebrale brudd var lik. BONE og IV fracture hadde vertebrale brudd som primært endepunkt og varte i 3 år, mens MOBILE og DIVA varte i 2 år og hadde BMD som primært endepunkt. Data om brudd ble samlet inn som del av sikkerhetsdata. BONE og IV Fracture var placebokontrollert mens MOBILE og DIVA sammenliknet henholdsvis en månedlig tablett og i.v. formulering av ibandronat med aktiv komparator i form av 2,5 mg tabletter hver dag (jf tabell).

Harris beregner dosering i de ulike armene i studiene ved å multiplisere dosering i mg med antall doser per år og en absorpsjonsfaktor (0,6 % for tabletter og 100 % for i.v.). 3 mg i.v. hver tredje måned og 2 mg i.v. hver annen måned fra DIVA-studien og 150 mg oralt per måned fra MOBILE-studien havner i gruppen med høy dosering. Pasientgrupper slås sammen etter dosering og sammenlikner med placebogruppene fra BONE og IV Fracture.

I og med at dette er en meta-analyse på individdata er det ingen formell analyse av heterogenitet, dvs. om data fra studiene kan slås sammen. Dette håndteres i stedet gjennom en Cox regresjonsmodell hvor man justerer for forskjeller i pasientkjenntegn i utgangspunktet. Det analyseres på både 2-årsdata og 3 årsdata.

Harris finner en relativ risiko i gruppen som fikk høy dose ibandronat på 0,656 (95 % KI 0,45 til 0,96) vs. placebo når det gjaldt sentrale ikke-vertebrale brudd (33). I gruppene som fikk middels eller lav dosering ibandronat var hasardratioen for brudd ikke signifikant forskjellig fra placebo. Når man kun inkluderte 2-årsdata var det en trend til bedre effekt i høydose ibandronatgruppen men ikke signifikant bedre enn placebo. Det kan derfor se ut til at kun behandling med høye doser ibandronat i relativ lang tid gir signifikant reduksjon i antall ikke-vertebrale brudd. Dette kan skyldes at det kun er høye doser og lang tid som gir mange nok unngåtte brudd til å oppnå signifikant reduksjon. Man må imidlertid være forsiktig med å trekke for bastante konklusjoner av denne meta-analysen da den selv om den kontrollerte for

noen risikofaktorer for brudd (alder, BMD og tidligere brudd) ikke kunne kontrollere for alle slike risikofaktorer, f. eks hadde man ikke data om faktorer som påvirker falltendens. Metoden for innsamling av data om ikke-vertebrale brudd kan også gi utvelgelseseskjevheter. Om man samler inn data om brudd som primært endepunkt, sekundært endepunkt eller del av sikkerhetsdata kan ha betydning for hvor stringente metoder man bruker for å registrere brudd. Det er fare for at studier som bruker mindre stringente metoder registrerer flere brudd (34). Hvordan dette slår ut i dette tilfellet er vanskelig å bedømme men Harris skriver at prosedyren for å bekrefte brudd var identisk i de 4 studiene og at ikke-vertebrale brudd ble registrert som bivirkninger i alle 4 studier.

Table 1. Dose level, ACE, and sample size by trial and treatment regimen

Dose level ACE group, mg (n for group)	Ibandronate regimen	ACE, mg	Sample size				
			BONE	IV Fracture	MOBILE	DIVA	Total
High dose ACE ≥ 10.8 (n = 1290)	3 mg IV q 3 mo*	12.0	-	-	-	459	459
	2 mg IV q 2 mo	12.0	-	-	-	440	440
	150 mg PO/mo*	10.8	-	-	391	-	391
Mid dose ACE = 5.5–7.2 (n = 3585)	100 mg PO/mo	7.2	-	-	392	-	392
	50 + 50 mg PO/mo†	7.2	-	-	391	-	391
	20 mg PO int‡	5.8	976	-	-	-	976
	2.5 mg PO/day*	5.5	977	-	392	457	1826
Low dose ACE = 2–4 (n = 1911)	1.0 mg IV q 3 mo	4.0	-	961	-	-	961
	0.5 mg IV q 3 mo	2.0	-	950	-	-	950
Placebo ACE = 0 (n = 1924)	Placebo	0.0	975	949	-	-	1924
Total, n			2928	2860	1566	1356	8710

Kilde: Harris (33).

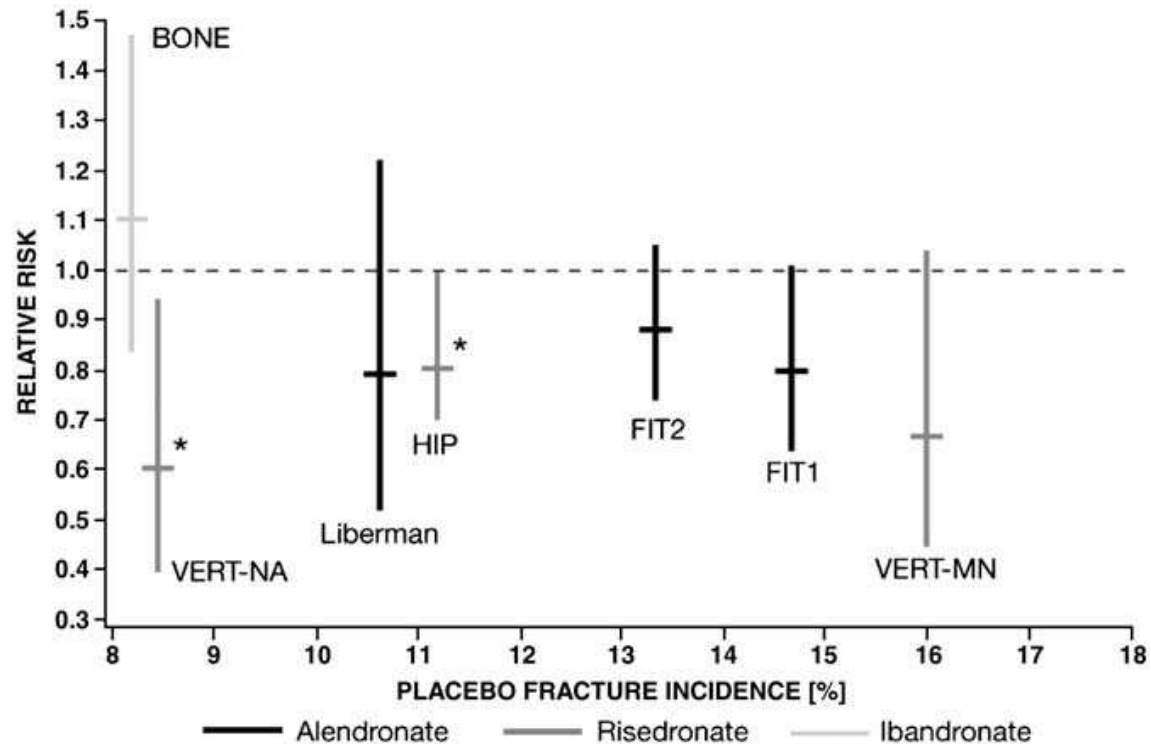
I legemiddeløkonomiske analyser er det de senere årene blitt vanlig å håndtere usikkerhet ved å bruke forventingsverdier og sannsynlighetsfordelinger rundt disse som så analyseres i en probabilistisk sensitivitetanalyse (35). Som forventingsverdi er det vanlig å bruke data fra randomiserte kliniske studier der man har dette. Også i tilfeller der disse ikke viser signifikant effekt forekommer det at man bruker data fra disse og så bruker en sannsynlighetsfordeling basert på konfidensintervallet. Hadde man gjort dette i denne saken kunne man brukt RR for ikke-vertebrale fra Chesnut (13) på 1,11 (95 % KI 0,83 – 1,48). Da ville ibandronat i.v antagelig ikke kommet ut som kostnadseffektivt. Når man velger forventingsverdi bør denne imidlertid være basert på den beste kunnskap man har tilgjengelig. Spørsmålet er imidlertid om studien til Chesnut er den beste kunnskap man har.

Denne studien hadde ikke vertebrale brudd som primært endepunkt og det er derfor grunn til å reise spørsmål ved om den var stor nok til å finne signifikant forskjell i ikke-vertebrale brudd. Det er mange grunner til å anta at det er vanskeligere å finne signifikant forskjell i ikke-vertebrale brudd målt som sekundært endepunkt enn i vertebrale brudd målt som primært endepunkt. Dette er forhold som definisjon av ikke-vertebrale brudd, forskjeller i pasientkjenntegn som gir opphav til forskjeller i rate av brudd i placebogruppen, metoden for å bekrefte brudd, studiedesign og pasientenes falltendens (34). Ser man på bisfosfonater generelt finner man at data på ikke-vertebrale brudd er inkonsistente når man ser på resultater av enkeltstudier (33), jf fig. 1. Meta-analyser har imidlertid vist signifikant effekt av alendronat og risedronat for ikke-vertebrale og hoftebrudd (6). Dette indikerer at det kan være



rimeligere å bruke data fra meta-analysen til Harris som forventningsverdi heller enn studien til Chesnut. Analysen til Harris indikerer også at doseringen i Chesnut er lav sammenliknet med ibandronat i.v. noe som kan gi lavere effekt og bidra til at man ikke finner signifikant resultat i denne mens man fant det i meta-analysen.

Fig. 1. Relativ risiko for ikke-vertebrale brudd stratifisert etter risiko for ikke-vertebrale brudd i placebogruppen. Kilde Boonen (36).



Antagelsen om lik effekt som bisfosfonater generelt er testet i sensitivitetsanalyse ved å variere den kliniske effekten av ibandronat med +/- 20 %.

Tiden fra pasientene begynner å ta ibandronat til effekten inntreffer kan justeres i modellen. Det samme kan tiden det tar før man oppnår full effekt. Det er antatt en lineær økning i effekt fra effekten inntreffer til full effekt er oppnådd. I søknaden antas det at effekten inntreffer umiddelbart (ingen kilde oppgitt) og at full effekt oppnås etter seks måneder basert på en artikkel av Roux og medarbeidere fra 2004 om risedronat (37).

Det er antatt at pasientene behandles i 5 år. Dette er basert på ekspertuttalelser. På samme måte antas det at når behandlingen avsluttes vil effekten avta lineært over en definert periode inntil den er lik null og pasienten igjen har samme risiko for brudd som pasienter som ikke behandles med bisfosfonater. I søknaden antas det at effekten avtar lineært over en periode på fem år. Dette er standardverdien i modellen og er basert på Kanis (3).



5.2.2 Nytte/livskvalitet

Kunnskapsoppsummeringer av nytteverdier

Det er gjort tre kunnskapsoppsummeringer av bruddrelaterte livskvalitetsverdier: Brazier 2002 (38), 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.

Tabell 12. Sammenfatning av nytteverdier brukt i sentrale helseøkonomiske analyser.

	Stevenson 2005		Kanis 2002		Roche	
	Multiplier	Kilde	Multiplier	Kilde	Multiplier	Kilde
Hoftebrudd år 1	0,83	Murray 2002	0,797	Brazier 2000	0,792	Zethraeus 2002
Hoftebrudd senere år	0,925	Murray 2002			0,813	Hillner 1986
Vertebrale brudd år 1	0,83	Oleksik 2000	0,909	Oleksik 2000	0,626	Zethraeus 2002
Vertebrale brudd senere år	0,93	Oleksik 2000			0,909	Oleksik 2000
Håndledd	0,981	Dolan 1999	0,981	Dolan 1999	0,977	Zethraeus 2002
Håndledd senere år	1	Dolan 1999			1	
Hofte og vertebralt brudd år 1					0,496	Zethraeus 2002
Hofte og vertebralt brudd år 2					0,739	Hillner 1986, Oleksik 2000

Når det gjelder hoftebrudd velges Brazier 2000 og Murray 2002. 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 brudd. 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 foretrekkes 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.

Beregning av nytte i Roches helseøkonomiske analyse

Dette er gjort gjennom flere steg. Man har først funnet uttrykk for det aldersuavhengige nyttetapet forbundet med et brudd og så multiplisert dette med nytteverdier for ulike aldersgrupper i den generelle befolkningen. Man har dermed funnet nytteverdier for personer i ulike aldersgrupper og med ulike brudd. Disse verdiene er så multiplisert med sannsynligheten for å få ulike brudd og med lengden en person befinner seg i de ulike helsetilstandene i modellen. Man finner dermed samlet nytte i hver arm (ibandronat i.v., ingen behandling, raloksifen osv) av modellen.

1. Nytteverdier for personer med hoftebrudd, vertebrale brudd og håndleddsbrudd.

Det er i søknaden oppgitt at nytteverdier for hoftebrudd, vertebrale brudd og håndleddsbrudd er hentet fra artikkelen til Kanis (39). Artikkelens formål er å måle sykdomsbyrden ved kliniske og morfometriske brudd via bedømmelse av nyttetapet. Kanis er ikke en primær studie når det gjelder livskvalitet, men finner livskvalitet for ulike typer brudd i minst 6 andre artikler. Verdiene og kildene er vist i tabell 12.

a. Nytteverdier for hoftebrudd, vertebrale brudd og håndleddsbrudd det første året.

Kanis (39) og dermed også Roche (heretter kun omtalt som Roche) henter nytteverdier for hoftebrudd, vertebrale brudd og håndleddsbrudd det første året fra en liten prospektiv studie på pasienter innlagt for akutt hjelp ved et sykehus i Malmö (40). Pasientene fylte ut EQ-5D 14 dager, 6 måneder, 9 måneder og 12 måneder etter bruddet. 86 pasienter hadde hoftebrudd, 126 pasienter håndleddsbrudd og 40 pasienter vertebralt brudd. De som returnerte det første skjemaet fikk det andre osv. Svarprosent på det første skjemaet lå mellom 18 og 42 %. Det var 49 pasienter med hoftebrudd, 87 med håndleddsbrudd og 14 med vertebrale brudd som returnerte skjemaet etter 12 mnd. Helsetilstandene i EQ-5D ble gitt nytteverdier ved hjelp av generell tariff fra Dolan 1997. Pasientene var over 50 år og antakelig begge kjønn, men studien viste ingen forskjell i verdier for kjønnene.

Svakheter ved studien:

- Få pasienter og lav svarprosent. Særlig antall vertebrale brudd er få.
- Pasienter innlagt ved sykehusavdeling er ikke nødvendigvis representative for alle typer brudd, dette gjelder kanskje særlig vertebrale brudd.
- Ingen kontrollgruppe i form av pasientenes egne verdier før brudd eller verdier for matchede pasienter med ingen brudd.

Studien Roche henter nytteverdiene fra var en pilotstudie. Det er senere publisert data fra hovedstudien (41). Roche har ikke forklart hvorfor de ikke brukte data fra denne. Den bekrefter imidlertid funnene fra pilotstudien. Hovedstudien var større (635 pasienter), men hadde ellers mange av svakhetene ved pilotstudien bla. ved at den ikke hadde noen kontrollgruppe. Man bruker enten data fra den generelle svenske befolkningen eller pasientenes "før-data" som kontroll. Det såkalte baseline (eller "før-data") er imidlertid pasientenes oppfatning av livskvalitet før bruddet målt på et tidspunkt etter bruddet har

skjedd, noe som kan føre til hukommelses bias (særlig at man oppfatter tilstanden før bruddet som bedre enn den egentlig var).

Roche antar at den helserelaterte livskvaliteten som måles i studien ikke isolerer nyttetapet ved brudd. Man har bla sett at helserelatert livskvalitet reduseres med alder, dette fant man også i studien til Zethraeus (40). For å isolere nyttetapet ved brudd ble derfor verdiene man fant trukket fra alders- og kjønns-spesifikke verdier for helserelatert livskvalitet i den generelle svenske befolkningen hentet fra en studie gjort av Lundberg 1999 (42). Man bruker med andre ord verdier fra generelle pasienter med samme alder og kjønn som kontrollgruppe. Roche søker imidlertid refusjon for kvinner med etablert osteoporose. Metoden som er brukt for å beregne nyttetapet for brudd får ikke kontrollert for at dette er personer som kan ha dårligere helse og livskvalitet enn kontrollgruppen i utgangspunktet.

Til slutt beregner Roche en såkalt multiplier for å beregne nytten ved et brudd i enhver alder. Dette gjøres ved å dividere nytteverdien hos personer med brudd funnet i Zethraeus med aldersspesifikk nytteverdi. Aldersspesifikk nytte for den generelle befolkningen multiplisert med multiplier vil da gi nytteverdien til en person med gitt alder og et brudd.

B. Nytteverdier for senere år

Roche finner også nytteverdier for senere år, dvs. utover det første året. Disse verdiene har andre kilder enn for det første året.

Vertebrale brudd år 2.

Det brukes her et nyttetap på 0,1 og en multiplier på 0,909, noe som er beregnet ut fra MORE-studien. Dette var en studie av effekten av raloksifen på 751 postmenopausale kvinner med lav BMD med og uten vertebrale brudd. Oleksik rapporterer livskvalitetsdata fra denne studien. Tre typer spørreskjemaer om livskvalitet ble gitt hvorav ett var EQ-5D. 449 av kvinnene hadde hatt minst ett vertebrale brudd. Bruddene ble målt morfometrisk. Det ble målt nytteverdier mellom 0,82 og 0,66 avhengig av antall brudd. Det er ikke oppgitt når kvinnene fikk bruddene slik at tid siden brudd er ukjent. Bruddene målt i Oleksik er både symptomatiske og ikke-symptomatiske, men Roche antar at nytteverdien kan brukes også når vi ser kun på kliniske vertebrale brudd. Multiplier for vertebrale brudd er beregnet ved å dividere nytteverdien for de som hadde hatt ett brudd med nytteverdien for de som ikke hadde hatt brudd dvs. $0,75/0,82 = 0,909$. Stevenson henter også nytteverdier for vertebrale brudd i senere år fra Oleksik, men benytter en annen beregningsmetode. Resultatet blir imidlertid nokså likt det Roche kommer fram til.

Hoftebrudd år 2.

Det brukes her en verdi på 0,813 basert på to artikler av Jönsson (43, 44). Det er her antatt at livskvalitet i år 2 antas å være 90 % av en frisk. Tallet fra Jönsson er basert på en artikkel av Hillner fra 1986. Livskvalitetsvektene i Hillner var basert på ekspertuttalelser. Dette er en alvorlig svakhet.

Hoftebrudd og vertebrale brudd utover år 2.

Det antas at nyttetapet holder seg konstant. Kilde oppgis ikke så det er antakelig en gjetning, noe som er en alvorlig svakhet. Roche har ikke begrunnet denne antagelsen på annen måte

enn at de skriver at nytte er modellert på tilsvarende vis som i andre helseøkonomiske modeller for osteoporose. Kanis som er brukt som kilde for nytteverdiene antar imidlertid at nyttetapet reduseres med 10 % per år etter bruddet (39). Det er riktig at også Stevenson antar at nytteverdiene i år 2 holder seg ut modellens varighet, men nytteverdiene i Stevenson ligger vesentlig over de Roche har brukt. Kanis skiller ikke på år 1 og senere år og antar at verdiene for år 1 holder seg ut modellens varighet (3).

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

2. Aldersspesifikke nytteverdier for den generelle befolkningen.

Nytteverdier for friske kvinner er hentet fra Brazier 2002 (38), men de stammer opprinnelig fra Kind 1998 og er de samme nytteverdier for den generelle befolkningen som brukes i det generiske flerdimensjonale livskvalitetsmålingsinstrumentet EQ-5D. Disse verdiene er framkommet ved et spørreskjema som ble besvart av et representativt utvalg på 3 381 personer i befolkningen i Storbritannia. Senere har man også funnet slike nytteverdier for representative utvalg av befolkningen i andre land bla Sverige (42). Valget av de britiske nytteverdiene var opprinnelig ikke begrunnet og det var ikke gjort noe forsøk på å vurdere om de er representative for en norsk befolkning. Senere har Roche anført at det er rimelig å anta at Storbritannia og Skandinavia ikke skiller seg vesentlig når det gjelder verdsetting av helsetilstander og viser her til studien av Lundberg som kartla nyttepreferansene til den generelle svenske befolkningen. Roche hevder resultatene fra denne studien ikke skiller seg vesentlig fra Kind. Etter Legemiddelverkets oppfatning ville det vært mer rimelig å bruke nytteverdier for den generelle befolkningen i Sverige hentet fra Lundberg siden data for nytte etter brudd er hentet fra Sverige. Dette er imidlertid antagelig av liten betydning da det er liten forskjell mellom nytteverdiene for den generelle befolkningen i Sverige og Storbritannia slik de framkommer i studiene til Lundberg og Kind.

EQ-5D er brukt i kildene for både nytteverdier i befolkningen generelt og i grupper med ulike brudd. EQ-5D er et generisk (dvs. kan brukes på tvers av mange sykdommer) instrument for måling av helserelatert livskvalitet med 5 dimensjoner: mobilitet, egenomsorg, dagligdagse gjøremål, smerte/ubehag og angst/depresjon. Hver dimensjon har tre nivåer: ingen problemer, noen problemer, ekstreme problemer. Til sammen gir dette 243 mulige helsetilstander. Disse helsetilstandene er gitt nytteverdier ved spørreundersøkelser blant et representativt utvalg av befolkningen som blir stilt time-trade-off spørsmål. Et problem med EQ-5D er at det på grunn av måten det er konstruert på kan overdrive nyttetap, særlig ved overgang fra en tilstand som frisk til en tilstand ved små eller moderate helseplager.

Det er vanlig å anta at en QALY alltid er en QALY dvs. at f. eks en gevinst på 0,2 QALY alltid er like mye verdt uansett pasientens utgangspunkt eller andre forhold. Så også i Roches analyse. Dette er imidlertid blitt kritisert for ikke å ta hensyn til at befolkningen synes å verdsette en forbedring fra en alvorlig tilstand høyere enn en forbedring fra en mindre alvorlig tilstand (45). Analyser som ikke justerer for sykdommens alvorlighet i utgangspunktet kan slik overdrive nyttegevinsten.

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 en alders og kjønnsmatchet kontrollgruppe. Dette er gjort i Roches analyse. Det er imidlertid rimelig å anta at personer som får brudd har en dårligere helse enn gjennomsnittet i alders og kjønnskategori før bruddet. Brazier har bla funnet dette (38). Dette får man ikke kontrollert for ved kun å bruke en kontrollgruppe som er lik i alder og kjønn. På spørsmål om hvorfor man ikke har brukt data fra studier hvor det er kontrollert for dette svarer Roche at de har estimert nyttetap på samme måte som andre helseøkonomiske modeller på området (3, 6). Roche har heller ikke justert for at man søker å modellere personer som hadde hatt minst ett tidligere vertebralt brudd.

Roches analyse avviker imidlertid fra disse analysene på flere områder:

1) Når det gjelder nytteverdier det første året etter brudd er Roches kilde en liten pilotstudie fra Malmö (40). Et generelt problem med denne studien var et stort frafall og lite pasientantall. Stevenson anser denne studien som for liten og mener det er fare for at den ikke er representativ. Senere har hovedstudien langt på vei bekreftet verdiene funnet i Zethraeus' pilotstudie (41). Men selv om denne studien er større har den fortsatt mange av de samme svakhetene.

Når det gjelder hoftebrudd bruker Stevenson data fra Murray som var en før-etter studie med matchet kontrollgruppe ut fra bla uførhetsgrad. Det må antas at denne kilden har bedre kvalitet enn kildene Roche har brukt. Forskjellen i nytteverdi er imidlertid relativt liten. Også når det gjelder vertebrale brudd avviker Roches metode fra Kanis og Stevenson. Roche har brukt verdier fra studien til Zethraeus. Denne studien skiller seg ut fra studiene i kunnskapsoppsummeringene ved særlig lave nytteverdier for vertebrale brudd. Kanis og Stevenson henter data fra Oleksik som hadde en kontrollgruppe og dermed antas å være av bedre kvalitet. Det er imidlertid svakheter ved denne studien (kontrollgruppen matchet ikke helt og tid etter brudd er ukjent).

Når det gjelder hoftebrudd i senere år ligger Roche 0,11 lavere enn Stevenson. Roches kilde er en ekspertuttalelse fra 1986, mens Stevenson baserer seg på en før-etter studie med matchet kontrollgruppe. Selv om det er enkelte svakheter ved denne studien (bla. har den kun en aldersgruppe) må den ansees som en kilde av bedre kvalitet enn en ekspertuttalelse.

Når det gjelder vertebrale brudd i år 2 er forskjellen i nytteverdi liten og samme kilde er brukt selv om dataene er tilpasset på ulik måte. For håndleddsbrudd er det ubetydelige forskjeller. Når det gjelder pasienter med både hoftebrudd og vertebrale brudd har Roche multiplisert verdiene for hoftebrudd og vertebrale brudd. Svakheter ved kildene til nytteverdiene for vertebrale brudd år 1 og hoftebrudd senere år påvirker derfor også disse tallene.

Utover år 2 har Roche antatt at nyttetapet forbundet med brudd holder seg konstant, dvs. at man bruker samme multipliserer i alle senere år som i år 2. Dette er en antagelse som ikke har noen kilde. Det er derfor store svakheter og usikkerhet forbundet med modelleringen av helsenytt utover år 2.

Alt i alt er modelleringen av nyttetap forbundet med brudd beheftet med vesentlige svakheter. Disse er særlig knyttet til nyttetapet ved vertebrale brudd generelt og hoftebrudd utover år 1. Dette introduserer vesentlig usikkerhet i analysen. Det er derfor viktig at konsekvensene av å variere disse verdiene analyseres i en sensitivitetsanalyse.

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Roche oppgir i søknaden at de bruker ”betalers” perspektiv, men har i korrespondanse med Legemiddelverket presisert at det er brukt et samfunnsperspektiv. Produksjonskostnader er ikke inkludert, noe som kan virke rimelig i og med at pasientene stort sett er eldre og derfor ikke i jobb. Selv om det er brukt et samfunnsperspektiv er mva inkludert i legemiddelkostnadene. Dette påvirker imidlertid resultatene i liten grad.

5.4 Kostnader

5.4.1 Direkte kostnader

Følgende legemiddelkostnader (med unntak av alendronat) er brukt i modellen.

1) Legemiddelkostnader

Tabell 13. Prisen på ulike legemidler mot osteoporose

Legemiddel	Pris per år inkl. mva	Pris per år eks. mva
Alendronat	829	664
Ibandronat injeksjon	5 008	4 006
Teriparatide	49 687	39 750
Raloksifen	3 959	3 167

Kilde. Statens legemiddelverk

Teriparatide kan bare brukes 18 mnd (en gang i livet) (46), og ikke fem år slik Roche har forutsatt i sin helseøkonomiske modell. Kostnadene for dette legemidlet er dermed sannsynligvis for høye.

2) Administrasjonskostnader

Det er inkludert kostnader knyttet til administrering av teriparatide og ibandronat i.v.. For teriparatide er det inkludert en kostnad til kanyler på 467,2 kroner. Dette er beregnet ut fra 365 spisser til 1,28 per stk (kilde Nav). For ibandronat i.v. utgjør administrasjonskostnadene 273 kroner per injeksjon. Denne kostnaden er beregnet på grunnlag av konsultasjonstakst for besøk hos allmennlege (takst 2ad i Fastlegetariffen) samt takst for injeksjon av legemiddelet (takst 100) og per capitatilskudd som skal utgjøre 30 % av legens totale inntekter (47, 48).

Beregningene over er gjort under forutsetning av at det er allmennleger som gir ibandronat i.v., men det er usikkert i hvilken grad dette er tilfelle. Etter det Legemiddelverket erfarer, har både allmennleger, private spesialister og poliklinikker til nå gitt ibandronat i.v.. 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 poliklinikkstakster bør benyttes og at medikamentet vil være et sykehusmedikament og dermed ikke lenger falle inn under blåreseptordningen. Reisekostnader er i følge søknaden ikke inkludert.

3) Overvåking

Det antas en årlig prøve av serumkreatinin til 45 kroner (takst 701a) for 25 % av pasientene som bruker teriparatide og ibandronat i.v. (47).

Kostnader knyttet til røntgenmåling av BMD er utelatt. Kristiansen antar at en slik måling blir gjennomført annethvert år etter behandlingsstart (49). Roche sier seg enig i at denne kostnaden burde vært inkludert, men påpeker at den vil være den samme for alle behandlingalternativene. Legemiddelverket mener likevel at disse kostnadene med fordel kunne vært inkludert i analysen for mer korrekt å kunne vise forskjellen mellom behandling og ingen behandling.

4) Bivirkninger

Kostnader knyttet til bivirkninger er ikke inkludert.

5) Brudd

Ressursbruk som følge av brudd er beregnet for ulike aldersgrupper og brudd første og senere år etter brudd. Kostnader er hentet fra en rapport (50) og en artikkel som bygger på denne (49). De beregnet kostnader i 1994 kroner på grunnlag av Normaltariff for leger, Sosial og helsedepartementets DRG-prisliste og ”ulike regnskaper for offentlige helsetjenester”. Helsetjenesteforbruk etter knokkelbrudd er basert på sykehusdata, kjennskap til bruddbehandling og samtaler med ulike ortopeder. Produksjonstap var ikke inkludert.

Tabell 14. Kostnader etter brudd (49)

Lårhalsbrudd (1. år)	166 000
Lårhalsbrudd (påfølgende år)	37 000
Virvelbrudd	24 000
Underarmsbrudd	4 600

Vertebrale brudd

Kostnaden som er brukt for vertebrale brudd gjelder pasienter som får behandling i sykehus. Dette gjelder imidlertid ikke alle pasientene. Roche antar at 50 % behandles i sykehus og varierer andelen ned til 25 % og 10 % i en enveis sensitivitetsanalyse uten at dette påvirker konklusjonen. Dette er konservativt sammenliknet med Borgström som fant at gjennomsnittlige kostnader knyttet til vertebrale brudd første år for pasienter som fikk behandling i sykehus var omtrent NOK 97 000 (41).

Hoftebrudd (første år)

I tillegg til plagene lårhalsbrudd påfører pasienten, fører det til store kostnader for samfunnet. Kostnader knyttet til lårhalsbrudd er derfor viktig i modellen.

Beregningene til Kristiansen og medarbeidere for første år etter hoftebruddet er basert på kostnadskomponentene vist i tabell 15.



Tabell 15. Ulike kostnader ved behandling av hoftebrudd (51).

	NOK
Besøk hos fastlege	346
Ambulansetransport	750
80 % ukomplisert operasjon	31 350
20 % komplisert operasjon	13 470
Poliklinisk oppfølging	253
Røntgenundersøkelse	145
20 % reoperasjon (type A)	18 209
20 % reoperasjon (type B)	3 661
Poliklinisk oppfølging	101
Røntgenundersøkelse	58
58 % rehabilitering i 71 dager	46 027
42 % fysioterapi	1 008
10 % bor permanent i sykehjem	32 900
25 % har hjemmesykepleie	8 000
25 % har ufaglært hjemmehjelp	8 000
14 % investerer i hjelpemidler	1 680
Totalt	165 958

Flere ulike forhold gjør at vi vurderer kostnadene til å være usikre. Det skyldes først og fremst at beregningene er gjort for mange år siden. Trolig er både ressursbruk og takster endret siden 1995. Beløpene som er oppgitt for komplisert og ukomplisert operasjon tilsvarer henholdsvis 67 350 og 39 350 kroner pr operasjon. DRG-takstene for 2008 er NOK 88 828 og NOK 61 238 for hoftebrudd henholdsvis med og uten bidiagnoser og kompliserende sykdom (52). For opptreningsopphold tilsvarer beløpet som er oppgitt en døgnpris på ca NOK 1 120. Et døgn i opptreningsinstitusjon er i 2008 beregnet til å koste 0,047 DRG-poeng (53), tilsvarende omtrent 1 600 kroner pr døgn. Samtidig kan antagelsen om at til sammen 40 % trenger reoperasjon se ut til å være høy sammenliknet med tall fra Hoftebruddregistret der 1 159 av 8 473 operasjoner i 2006 var reoperasjoner, tilsvarende ca 14 % (54).

Hoftebrudd (påfølgende år)

I mange tilfeller vil hoftebruddet, i varierende grad, påføre samfunnet kostnader også i påfølgende år. Kristiansen og hans medarbeidere anslår disse kostnadene til gjennomsnittlig å være 37 000 pr år. De tenker seg fire grupper av pasienter, de med mild sekvele (30 %), moderat sekvele (50 %), hjemmeboende med alvorlig sekvele (10 %) og sykehjemspasienter med alvorlig sekvele (10 %).

Osnes med flere (55) undersøkte konsekvenser av lårhalsbrudd for mestring av daglige aktiviteter (ADL) og boligsituasjon. De fant blant annet at blant pasientene som bodde hjemme uten hjelp før bruddet var det 55 % som mottok hjelp og 17 % som bodde på sykehjem ett år etter bruddet. Mange mistet evnen til å bevege seg utendørs uten hjelp og til å lage seg middag. Dette sier oss at hjelpebehovet for mange øker i årene etter brudd. Fordi det er gamle mennesker det er snakk om, er det imidlertid vanskelig å vite hvor mye av det økte hjelpebehovet i årene som følger som faktisk skyldes bruddet og hvor mye som skyldes andre årsaker.

6) Aldersspesifikke kostnader

I søknaden er det beregnet aldersspesifikke kostnader for hoftebrudd ved å anta samme relative økning som i default-data og insidensdata for hoftebrudd fra Lofthus (2001). Kilder for default-data er Kanis (2002) og Dolan (1998), men metoden for hvordan man har kommet

fram til verdiene som blir brukt som default er uklart beskrevet. Om dette skriver de i modellen at ”default model acute care, GP/outpatient follow-up, and nursing/stroke/home care costs are extracted from methods Kanis et al. (2002) used to compile costs from data by Dolan et al. (1998) and are inflated to £2003/2004”.

Også for de andre typene brudd er det beregnet aldersspesifikke kostnader. For disse er fremgangsmåten ikke beskrevet.

7) Oppsummering

Kostnadene som er brukt i modellen er usikre fordi de er basert på en studie fra 1995 og ressursbruk og takster er endret siden da. Hvis man skulle bruke dagens takster og ressursbruk ville imidlertid noen ting øke kostnadene mens andre ting ville redusere dem. Økte kostnader for brudd og for sammenlikningsalternativene eller reduserte kostnader til behandling med ibandronat i.v. vil gjøre medikamentet mer kostnadseffektivt.

Kostnadene som er benyttet er ikke urealistisk når man sammenlikner med den mye nyere studien til Borgström (41) som for eksempel fant at direkte kostnader (produksjonstap og uformell pleie utelatt) for første år etter et lårhalsbrudd ble beregnet til 13 775 euro (2004), noe som tilsvarer omtrent 112 000 norske kroner med dagens valutakurs. I enveis sensitivitetsanalyser endres ikke konklusjonen selv om man benytter kostnadene fra denne studien.

5.4.2 Indirekte kostnader og ”uformell omsorg”

Dette er ikke inkludert i søknaden. Borgström beregnet disse samlet for lårhalsbrudd til 446 Euro (NOK 3 600), vertebrale brudd 602 Euro (NOK 4 900) og underarmsbrudd 196 Euro (NOK 1 600) (41).

5.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Resultater presenteres for en kohort på 1 000 pasienter.

Tabell 16. Antall brudd og unngåtte brudd per 1000 pasienter over pasientenes levetid

Type brudd	Ingen behandling antall brudd	Ibandronat IV antall brudd	Ibandronat IV unngåtte brudd	Raloksifen antall brudd	Raloksifen unngåtte brudd	Teriparatide antall brudd	Teriparatide unngåtte brudd
Antall hoftebrudd	821	555	267	816	5	458	363
Antall håndleddsbrudd	62	64	-2	63	-1	58	3
Antall vertebrale brudd	207	145	61	146	60	129	78
Antall brudd totalt	1090	764	326	1025	64	646	444

Sammenliknet med ingen behandling er det særlig ved bruk av ibandronat og teriparatide man unngår mange brudd. Det er særlig hoftebrudd som unngås. Ibandronat har ikke vist signifikant effekt på hoftebrudd. Resultatene på hoftebrudd avhenger av om man tror på en klasseeffekt av bisfosfonater.

Resultater per pasient

Tabell 17. Gjennomsnittlig forventet levetid og kvalitetsjustert levetid ved 3,5 % diskontering

	Ingen behandling	Ibandronat IV	Differanse vs ingen behandling	Raloksifen	Differanse vs ingen behandling	Teriparatide	Differanse vs ingen behandling
Gjennomsnittlig forventet levetid	7,18	7,40	0,22	7,24	0,06	7,49	0,30
Gjennomsnittlig forventet kvalitetsjustert levetid	3,63	3,78	0,15	3,67	0,04	3,84	0,21

Ved behandling med ibandronat vinner man 0,22 leveår over pasientenes resterende levetid vs ingen behandling og 0,15 QALY. Gjennomsnittlig forventet levetid er 7,4 år mens gjennomsnittlig forventet kvalitetsjustert levetid er 3,8 år. Dette forteller at pasientenes livskvalitet ligger rundt 0,5.

Tabell 18. Kostnader per pasient

	Ingen behandling	Ibandronat IV	Differanse vs ingen behandling	Raloksifen	Differanse vs ingen behandling	Teriparatide	Differanse vs ingen behandling
Totale utgifter til legemiddel, inkl administrasjon og overvåking	0	23 769	23 769	17 623	17 623	226 379	226 379
Andre kostnader	169 566	129 341	-40 225	167 348	-2 218	113 350	-56 216
Totale kostnader	169 566	153 110	-16 456	184 972	15 405	339 729	170 163

Ibandronat gir økte utgifter på nesten 24 000 kroner per pasient til legemiddel, men dette mer enn oppveies av innsparinger på behandling av brudd.

Tabell 19. Inkrementell kostnadseffektivitet vs ingen behandling

	Ibandronat IV	Raloksifen	Teriparatide
Inkrementell kostnad per leveår vunnet	Kostnadsbesparende	253 991	562 762
Inkrementell kostnad per kvalitetsjustert leveår vunnet	Kostnadsbesparende	357 314	796 496

ibandronat i.v. er dominant strategi sammenliknet med ingen behandling, dvs. at det både gir bedre effekt og koster mindre. ibandronat i.v. er også dominant strategi sammenliknet med raloksifen. Det gir 0,11 QALY vunnet per pasient samtidig som det er en innsparing på ca 32 000 kroner. I forhold til teriparatide er ibandronat i.v. både dårligere og billigere, men ved å velge teriparatide vil hver QALY vunnet koste ca 3 mill. kroner noe som sterkt indikerer at ibandronat i.v. er kostnadseffektiv sammenliknet med teriparatide.

Tabell 20. Totale kostnader og helsegevinster ved behandling av 5 000 osteoporotiske kvinner i resten av deres levetid

	Ingen behandling	Ibandronat IV	Raloksifen	Teriparatide
Totale kostnader	847 830 522	765 549 839	924 857 968	1 698 646 559
Kostnadsforskjell vs ingen behandling		-82 280 683	77 027 447	850 816 037
Total antall leveår vunnet		1 103	303	1 512
Totalt antall kvalitetsjusterte leveår vunnet		763	216	1 068

Antar man at QALY-gevinsten ikke er skjevfordelt vil samlet gevinst ved behandling av 5 000 pasienter ved en betalingsvillighet på 500 000 kroner per QALY være 381,5 mill. kroner + 82,3 mill. kroner dvs. 463,8 mill. kroner (net monetary benefit) eller 927,6 QALY (net health benefit). Roche har imidlertid antatt at kun ca 1000 pasienter vil bruke ibandronat i.v. om 5 år. Dette skulle da gi en gevinst på 93 mill. kroner eller 185,5 QALY. Gitt endringene i modellen lagt inn av Legemiddelverket blir gevinsten ved behandling av 1000 pasienter 66 mill. kroner eller 132 QALY.

5.6 Sensitivitetsanalyse

Modellen er deterministisk dvs. at man opererer med en fast verdi for alle parametere i modellen. Dette til forskjell fra en probabilistisk sensitivitetsanalyse 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 kun utført enveis-sensitivitetsanalyser. Modellens resultater er følsomme for følgende variabler:

- Variasjon i gjennomsnittlig BMD-skår per aldersgruppe for kvinnene som modelleres. Hvis gjennomsnittlig avvik i BMD fra normalen for friske kvinner (Z-skår) økes med 10 % (noe som fører til at risikoen for brudd økes) stiger innsparingen til 52 000 kroner, mens ibandronat fortsatt er mest effektivt. Hvis avviket reduseres med 10 % (reduisert risiko) synker innsparingen til 2000 kroner mens ibandronat fortsatt er mest effektivt.
- Klinisk effekt av ibandronat på brudd. Hvis effekten reduseres med 20 % synker innsparingen til 2 000 kroner, mens ibandronat fortsatt er mest effektivt.
- Insidensrate for brudd. Hvis man bruker default insidensrate (kilde skotsk studie Singer 1998) for hoftebrudd og Malmö-studien for vertebrale brudd (Kanis 2000) som er lavere enn de norske forsvinner innsparingen og ibandronat gir en merutgift på 16 000 kroner samtidig som man kun vinner 0,05 QALY. Kostnad per QALY vunnet blir 338 000 kroner. Årsaken er at man ved en lavere risiko for brudd unngår færre brudd, samtidig som behandlingens kostnader er de samme. Ved færre unngåtte brudd blir innsparingen på ressurser brukt til behandling mindre og man vinner færre QALY. Hvis insidensraten reduseres med 25 % i forhold til de norske gir ibandronat en liten innsparing samtidig som det fortsatt er mest effektivt.
- Oppjustering av risiko for brudd som følge av tidligere brudd. Hvis man bruker en alternativ kilde til disse data (Klotzbucher), som i mindre grad oppjusterer risikoen, får man en kostnad på 5 000 kroner per QALY.
- Dødsrater for den generelle befolkningen. Bruker man default data fra Storbritannia som er noe høyere enn de norske synker innsparingen noe mens man ikke påvirker

QALY-gevinsten. Legemiddelverket antar at dette skyldes at når noen flere dør er det litt færre som får langtidsbehandling og at man unngår litt mindre ressursbruk ved ibandronat i.v.

Modelleringen av mortalitet etter brudd er usikker. Roche har laget en sensitivitetsanalyse der de har forutsatt at mortaliteten etter brudd er som for den generelle befolkningen. Modellen gir da ingen vunne leveår, men kun vunne QALY fordi unngåtte brudd gir bedre livskvalitet. Vunne QALY synker da til 0,07, mens den tidligere var 0,15. Den samlede innsparingen øker imidlertid til 65 000 kroner og ibandronat i.v. er fortsatt kostnadsbesparende. Dette skyldes antagelig at når dødeligheten etter brudd reduseres lever pasientene lengre og får dermed flere brudd og det brukes mer ressurser på behandling.

Roche har også laget sensitivitetsanalyser der man har brukt den nye måten å beregne insidens av vertebrale brudd, nye kostnader for administrasjon av ibandronat i.v. og behandling av vertebrale brudd og diskonteringsrate på 5 %. Innsparingen blir da ca 10 000 kroner, mens antall QALY vunnet synker til 0,13. Dette skyldes antakelig særlig endringen i diskonteringsraten. Resultatet er ikke særlig følsomt for kostnaden ved vertebrale brudd (hoftebrudd betyr antakelig mer) og ibandronat i.v. er fortsatt kostnadsbesparende.

Den nye måten å beregne insidens av vertebrale brudd på påvirker i liten grad resultatene. Det samme gjelder endringer i QALY-verdiene. Hvis vi erstatter Roches verdier med verdiene til Stevenson synker antall QALY vunnet til 0,13. Dette påvirker ikke kostnadene.

Vi har sett at Stevenson antok at vertebrale brudd ikke ga økt dødelighet og at det ikke var økt mortalitet etter hoftebrudd utover år 1. Hvis vi legger inn disse forutsetningene i tillegg til endringene gjort over og antar at 50 % av hoftebruddene i år 1 er kausalt relaterte faller antall leveår spart til 0,16 og antall QALY vunnet til 0,12. Dette viser at hovedandelen av leveårsgevinsten er knyttet til effekten av hoftebrudd i år 1. Innsparingen øker til 35 000 kroner fordi flere personer lever lengre og unngår flere brudd og kostnader. Dette er antagelig ganske konservative antagelser.

Justerer man administrasjonskostnaden for ibandronat i.v. til 273 kroner per gang og antar at kun 50 % av de vertebrale bruddene behandles i sykehus faller innsparingen til 30 000 kroner. Legger vi inn BMD måling hver annet år synker innsparing til 24 500 kroner.

Borgström (KOFOR-studien) finner kostnader for hoftebrudd det første året på ca 120 000 kroner. Dette er 72 % av kostnadene Roche bruker. Reduserer man utgiften jevnt for alle aldersgrupper får man fortsatt at ibandronat i.v. er kostnadsbesparende med en innsparing på ca 7 000 kroner. I dette siste tilfellet er ibandronat i.v. kostnadsbesparende i forhold til raloksifen. Når det gjelder teriparatide gir dette 0,042 QALY vunnet sammenliknet med ibandronat i.v., men koster også 178 000 kroner mer. Valg av teriparatide ville gi en kostnad på 4,3 mill. kroner per QALY vunnet. Men Roche har lagt inn kostnader for teriparatide i 5 år, mens preparatomtalen sier at det kun skal brukes 18 måneder. Modellen opererer med felles behandlingstid for alle legemidler slik at vi ikke får endret på dette. Vi kan imidlertid redusere den årlige utgiften for teriparatide slik at den kun blir 69 000 samlet over 5 år (tilsvarende kostnaden for 18 måneders behandling). Vi må her huske på å ta hensyn til at kostnadene blir diskontert når de fordeles over 5 år mens de ikke skal diskonteres når de kun faller over 18 måneder. Vi får da en merkostnad på 498 000 kroner per QALY ved behandling med teriparatide. Om ibandronat i.v. er kostnadseffektivt sammenliknet med teriparatide er ut

fra dette usikkert, men forutsetningene som er brukt ved modellering av behandling med teriparatide er antakelig til fordel for dette legemidlet. Dette gjelder blant annet forutsetningen om full behandlingseffekt i 5 år.

Modellen er særlig følsom for bruddrater og reduksjon i disse. Dette gjelder særlig hoftebrudd. Roche forutsetter at ibandronat i.v. iv har like god effekt som andre bisfosfonater på hoftebrudd selv om det ikke er vist signifikant risikoreduksjon i randomisert klinisk studier. Hvis vi beholder endringene gjort over og tillegg antar at ibandronat i.v. iv ikke har effekt på hoftebrudd blir kostnaden per QALY 1,9 mill. kroner, noe som vanligvis ikke regnes som kostnadseffektivt. Det er i den opprinnelige modellen antatt at ibandronat i.v. iv gir en relativ risiko for hoftebrudd på 0,672. Hvis denne økes til 0,8 eller 0,9 blir kostnad per QALY henholdsvis 71 000 kroner og 326 000 kroner.

Et problem ved refusjonssøkers helseøkonomiske analyse er at det kun er gjennomført enveis sensitivitetsanalyser. Hvis man endrer sentrale variable til ekstreme verdier en for en synes modellen fortsatt å gi kostnadseffektive resultater. Et problem med enveis sensitivitetsanalyser er imidlertid at det er lett å finne ekstreme verdier, men vanskelig å bestemme hvor sannsynlige de 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 (56). Problemet er at man ikke får sett effekten av samvariasjon i variablene, dvs. f. eks av både reduksjon av effekten på hoftebrudd, kostnadene ved vertebrale brudd og nyttetapet vertebrale brudd samtidig. Den helseøkonomiske analysen gir dermed et dårlig grunnlag for å vurdere konsekvensen av å variere flere variable samtidig. I og med at det ikke er gjennomført en probabilistisk sensitivitetsanalyse er det også vanskelig å tallfeste usikkerheten. Det er mao vanskelig å si hvor sannsynlig det er at ibandronat i.v. 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. Det ville også være mulig å analysere enkeltparametres betydning. Ut fra gevinstene i QALY og kostnadsforskjellene antar Legemiddelverket likevel at konsekvensene av å ta feil er relativt små.

6 Diskusjon

6.1 En totalvurdering

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:

- Pasientpopulasjon, dvs. kjennetegn ved pasientene som er aktuelle for behandling med ibandronat i.v. og hvor denne behandlingen vil bli gitt.
- Dokumentasjonen for antagelsen om at ibandronat i.v. har samme effekt på hoftebrudd som andre bisfosfonater
- Størrelsen på nyttetapet som følge av brudd
- Dokumentasjonen for at ibandronat i.v. kan redusere overskuddsmortaliteten man har observert etter brudd.

Roche gjennomfører enveis sensitivitsanalyser og finner at modellens resultater er sensitive for gjennomsnittlig BMD, risikoreduksjonen som følge av behandling, bruddinsidens og oppjustering av risikoen for brudd som følge av tidligere brudd. Variasjonen i disse parametrene gir imidlertid resultater som fortsatt er klart kostnadseffektive. Modellen er ikke særlig følsom for metoden for å beregne risiko for vertebrale brudd eller kostnadene ved vertebrale brudd. Modellen er heller ikke særlig følsom for endringer i livskvalitetsverdiene. Selv om man forutsatt at ibandronat ikke har effekt på mortalitet etter brudd er legemidlet fortsatt kostnadsbesparende. Modellens resultater ser dermed ikke ut til å være sensitive for flere av de svakhetene ved modellen som er nevnt over når de sees enkeltvis.

Både Roche og Legemiddelverket har gjennomført enkelte flerveis sensitivitsanalyser. Dersom man endrer insidensen av vertebrale brudd, endrer kostnaden ved vertebrale brudd, setter livskvalitetsverdiene lik kunnskapsoppsummeringen til Stevenson og antar at kun hoftebrudd i år 1 og dessuten kun 50 % av disse er kausalt relatert til mortalitet er ibandronat fortsatt kostnadsbesparende. Disse analysene viser at modellens resultater særlig er følsomme for modelleringen av risikoen for hoftebrudd og reduksjonen av denne som følge av behandling. Effekten av ibandronat i.v. på hoftebrudd er usikker. Dette er imidlertid en variabel som i stor grad påvirker resultatene av modellen. Hvis man i tillegg til endringene over antar at ibandronat henholdsvis ikke reduserer risikoen for hoftebrudd, reduserer den med 10 % og med 20 % blir kostnad per kvalitetsjustert leveår vunnet 1,9 mill. kroner, 326 000 kroner og 71 000 kroner.

Beregningene over viser at hva man tror om effekten av ibandronat på hoftebrudd har avgjørende betydning for resultatene av den helseøkonomiske analysen. Det er ikke vist signifikant reduksjon i hoftebrudd eller ikke-vertebrale brudd ved behandling med ibandronat i kliniske studier. Hovedmålet med studiene på ibandronat har ikke vært å påvise effekt på hoftebrudd. Dette betyr at en viktig grunn til at man ikke har funnet effekt av ibandronat på ikke-vertebrale brudd kan være at studiene ikke har vært designet for å kunne finne en slik effekt. Dette betyr at man på det nåværende tidspunkt ikke har sikker kunnskap om effekten av ibandronat på hoftebrudd. Legemiddelverket kjenner ikke til at det er planlagt nye studier når det gjelder effekten av ibandronat på brudd. Det er derfor heller ikke sannsynlig at man vil få slik sikker kunnskap. Samtidig er det imidlertid indisier på at ibandronat kan ha effekt på hoftebrudd, hvorav det viktigste antagelig er en meta-analyse av 4 sentrale ibandronatstudier. Slik kunnskapen er på området i dag må derfor vurderingen av risikoreduksjon for hoftebrudd ved bruk av ibandronat i stor grad bygge på skjønn. Selv om dokumentasjonen har vesentlige mangler har Legemiddelverket ut fra en skjønsmessig vurdering funnet det rimelig å anta en viss effekt på hoftebrudd. Legemiddelverket antar videre at denne effekten er stor nok til at den helseøkonomiske analysen vil gi resultater som vanligvis regnes som kostnadseffektive.

Ut fra den foreliggende dokumentasjon mener Legemiddelverket det er overvekt av sannsynlighet for at ibandronat i.v. er kostnadseffektivt og at det oppfyller vilkårene for opptak på generell refusjon. Denne vurderingen er beheftet med usikkerhet. Noe av usikkerheten er tatt hensyn til. Det foreligger imidlertid ytterligere usikkerhet som det ikke har vært mulig å vurdere på en tilfredsstillende måte. Dette skyldes at usikkerheten i betydelig grad kun er vurdert gjennom enveis sensitivitsanalyser. Det er ikke gjennomført probabalistiske sensitivitsanalyser eller analyse av net benefit. Dagens retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser gir ikke grunnlag for å kreve slike analyser. Dette gjør det vanskelig å kvantifisere eller bedømme sannsynligheten for at denne vurderingen er feil og konsekvensene av å ta feil. Legemiddelverket antar likevel av konsekvensene er relativt beskjedne.

6.2 Valg av refusjonsordning

Det er søkt om refusjon for pasienter postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter. Dette er spesifisert som:

- Pasienter som har gastrointestinale plager (dysfagi, øsofagitt, sår i øsofagus eller magesekken) som kan være til hinder for oral behandling
- Pasienter som har vanskeligheter forbundet med å følge doseringsanvisningene for oral behandling med bisfosfonater
- I tillegg er det nevnt pasienter med mental svekkelse (søknaden) og complianceproblemer (helseøkonomisk analyse).

Den helseøkonomiske analysen har fokusert på pasientgruppen over. Ut fra dette gir Legemiddelverket refusjon for ibandronat i.v. med følgende vilkår:

Til 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, forsnævring 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 er usikker på pasientpopulasjonen som vil komme til å bruke ibandronat i.v. Legemiddelverket ønsker derfor å gjennomgå bruken av legemidlet etter 3 år med refusjon for å vurdere om det fortsatt er hensiktsmessig med generell refusjon og om legemidlet er kostnadseffektivt i den gruppen som bruker det. Refusjonen gis derfor midlertidig i 3 år fra opptak på blå resept.

7 Konklusjon

Ut fra den foreliggende dokumentasjon mener Legemiddelverket det er overvekt av sannsynlighet for at ibandronat i.v. er kostnadseffektivt for pasienter som ikke kan bruke orale bisfosfonater og at det oppfylder vilkårene for opptak på generell refusjon. Denne vurderingen er beheftet med usikkerhet. Noe av usikkerheten er tatt hensyn til. Det foreligger imidlertid ytterligere usikkerhet som det ikke har vært mulig å vurdere på en tilfredsstillende måte.

Statens legemiddelverk, 03-03-2008

Erik Hviding
seksjonssjef

Lars Granum
seniorrådgiver

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.
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. Senter for medisinsk metodevurdering. Parathormon ved osteoporose. Metodevarsling nr. 1. 2004.
9. NICE. Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal 87. January 2005.
10. European Medicines Agency (EMA). Bonviva: scientific discussion. Journal [serial on the Internet]. 2007 Date: Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Bonviva/H-501-X-03-arxx.pdf>.
11. Delmas PD, Adami S, Strugala C, Stakkestad JA, Reginster J-Y, Felsenberg D, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study.[see comment]. Arthritis & Rheumatism. 2006 Jun;54(6):1838-46.
12. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis: 2-Year Results from the DIVA Study. Journal of Rheumatology. 2008;Feb 1. Epubl ahead of print.
13. Chesnut Iii CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Journal of Bone & Mineral Research. 2004 Aug;19(8):1241-9.
14. Statens legemiddelverk. Preparatomtale av Bonviva (SPC).
15. Forsmo S, Langhammer A, Forsen L, Schei B. Forearm bone mineral density in an unselected population of 2,779 men and women--the HUNT Study, Norway. Osteoporosis International. 2005 May;16(5):562-7.
16. 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.

17. Folkehelseinstituttet. Beinskjørhet og brudd - fakta om osteoporose og osteoporotiske brudd.
http://www.fh.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5670&MainArea_5661=5670:0:15,3302:1:0:0:::0:0&MainLeft_5670=5544:45548::1:5675:2:::0:0. 2008.
18. Falch JA, Meyer HE. Osteoporose og brudd i Norge. Tidsskrift for Den Norske Laegeforening. 1998 Feb 10;118(4):568-72.
19. 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.
20. 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.
21. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. Osteoporosis International. 2004 Mar;15(3):175-9.
22. 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.
23. 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.
24. Tosteson A, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton III LJ. Impact of Hip and Vertebral Fractures on Quality-Adjusted Life Years. . Osteoporosis international. 2001;12:1042 - 49.
25. 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.
26. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporosis International. 2004 Jan;15(1):38-42.
27. 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.
28. 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.
29. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA, Pedersen JI. Factors associated with mortality after hip fracture.[see comment]. Osteoporosis International. 2000;11(3):228-32.
30. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH 3rd, Christiansen C, Skag A, Hoiseth A, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. Bone. 2004;34(5):890-9.
31. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis. 2006 May 1, 2006;65(5):654-61.
32. Russell RG, Watts NB, Ebtino FH, MJ. R. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporosis international. 2008;Jan 24 Epub ahead of print.
33. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Current Medical Research and Opinion. 2008;24(1):237-45.
34. Miller PD. Non-vertebral fracture risk reduction with oral bisphosphonates: challenges with interpreting clinical trial data. Current Medical Research and Opinion. 2008;24(1):107-19.



35. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision Modelling for Health economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
36. Boonen S. Bisphosphonate efficacy and clinical trials for postmenopausal osteoporosis: Similarities and differences. *Bone*. 2007;40(5, Supplement 2):S26-S31.
37. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(4):433-9.
38. 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.
39. 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.
40. Zethraeus N, Fredrik Borgström, Olof Johnell, John Kanis, Karin Önnby, Bengt Jönsson. Costs and quality of life associated with osteoporosis related fractures - results from a swedish survey. Working paper series in economics and finance, No 512. 2002.
41. 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.
42. Lundberg L, Johannesson M, Isacson DGL, Borgquist L. Health-state utilities in a general population in relation to age, gender and socioeconomic factors. *Journal*.
43. Jonsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J, Karlsson G. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Journal*. [Conference Paper].
44. Jonsson B, Kanis J, Dawson A, Oden A, Johnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporosis International*. 1999;10(3):193-9.
45. Nord E. Cost-value analysis in health care. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
46. Kristiansen IS, Wisløff TF. Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon - en systematisk litteratyr gjennomgang. Vedlegg til Legemiddelverkets terapianbefaling: behandling med lipidsenkende legemidler for å forebygge hjerte- og karsykdom. *Nytt om Legemidler*. 2003(5).
47. Norsk legeforening. Normaltariff 2006-2007. [cited]; Available from: http://www.legeforeningen.no/assets/Normaltariffen_2007.pdf.
48. Norsk legeforening. Fastlegetariff 2006-2007. [cited]; Available from: http://www.legeforeningen.no/assets/Fastlegetariffen_2007.pdf.
49. Kristiansen IS, Falch JA, Andersen L, Aursnes I. [Use of alendronate in osteoporosis-- is it cost-effective?].[see comment]. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. 1997 Aug 10;117(18):2619-22.
50. 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.
51. Andersen L, Kristiansen IS, Falch J, Aursnes I. Cost-effectiveness of alendronate for the prevention of osteoporotic fractures in norwegian women. Statens institutt for folkehelse. Working paper 11/1995. In press 1995.
52. Sosial- og helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2008. [cited]; Available from: http://www.shdir.no/vp/multimedia/archive/00019/IS-1520_Regelverk_20_19631a.pdf.
53. Helse- og omsorgsdepartementet. NOU 2008: 2: Fordeling av inntekter mellom regionale helseforetak.
54. Nasjonalt_hoftebruddregister. Rapport 2007.



55. 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.
56. Claxton K. Exploring uncertainty: workshop briefing paper. http://www.nice.org.uk/about/nice/howwe_work/dev_nice_tech/technologyappraisalprocessguides/technologyappraisalmethodsreview/technologyappraisalmethodsreviewsupportingdocuments.jsp. 2007.