



# Utvidelse av refusjonsvilkårene for alendronat

---

## 1 Osteoporose

Osteoporose er en tilstand med tap av benvev med lav bentetthet til følge. Hos kvinner når bentettheten sitt maksimale nivå i ung voksen alder og holder seg forholdsvis stabil til menopausen hvoretter det i varierende grad skjer et langsomt bentap. Bentettheten måles som avvik i forhold til gjennomsnittet hos unge voksne kvinner. Avvikene måles i antall standarddeviasjoner (SD). Dersom avviket for eksempel er 2,0 SD under gjennomsnittet, sier man at T-skår er -2,0. Osteoporose er definert som en tilstand med T-skår  $-2,5$  eller lavere. Etablert osteoporose er definert som osteoporose og gjennomgått knokkelbrudd.

Osteoporose øker risikoen for knokkelbrudd, særlig i ryggvirvler, hofte (lårhals), håndledd, men også ankel, overarm og andre steder. Foruten at slike brudd kan gi betydelige smerter og funksjonstap over kortere eller lengre perioder, kan de også øke dødsrisikoen. Dette gjelder særlig hoftebrudd. Man regner med at det årlig forekommer ca. 9 000 hoftebrudd og 15 000 håndleddsbrudd hos voksne i Norge. Anslagsvis hadde 140 000 norske kvinner forandringer i ryggen som kan være forårsaket av kompresjonsbrudd for 15 år siden(1), og justert i forhold til dagens befolkning vil antallet være ca. 160 000 (Jan Falch, personlig meddelelse). En betydelig del (kanskje over 50 %) av bruddene forekommer hos personer uten osteoporose (1). Effektiv osteoporosebehandling reduserer bruddrisikoen, men kan ikke forebygge alle brudd eller hindre alle bruddkostnader. Helsedirektoratet antok i 2005 at de årlige kostnader ved behandling av osteoporose-relaterte brudd var i størrelsesorden 1,75 milliarder kroner (1). Vi har imidlertid nå langt bedre tall for kostnadene ved behandling og etterbehandling av brudd og det antas nå at kostnadene er i størrelsesorden 4 – 5 milliarder kroner (personlig meddelelse Ivar Sønbo Kristiansen basert på en dansk osteoporosemodell (DOOM). Basert på Kunnskapssenterets osteoporosemodell (MOON) antas det at det hvert år dør flere hundre kvinner prematurt pga. hoftebrudd Gunhild Hagen, personlig meddelelse).

## 2 Innledning

Alendronat har følgende indikasjon i Norge: 10 mg: etablert postmenopausal osteoporose med høy risiko for virvelfrakturer. Behandling av etablert osteoporose hos menn. 70 mg: behandling av postmenopausal osteoporose

Alendronat har per i dag forhåndsgodkjent refusjon på blå resept for: *etablert postmenopausal osteoporose med høy risiko for virvelfrakturer. Behandling av etablert osteoporose hos menn.*

Denne rapporten vil, med unntak av kortikosteroidindusert osteoporose, kun vurdere refusjon for kvinner.

Som følge av generisk konkurranse har alendronat kommet inn på trinnprisordningen og har falt kraftig i pris de senere årene. Som følge av prisetallet har alendronat blitt mer kostnadseffektivt, og det har vært antatt at refusjon til en betydelig utvidet gruppe vil være kostnadseffektivt i dag.

Norske behandlingsretningslinjer for forebygging av osteoporotiske brudd (1) anbefaler behandling med bisfosfonater for kvinner med bentetthet under -2,5 standardavvik med og uten tidligere brudd og for kvinner med bentetthet mellom -1,6 og -2,5 med tidligere brudd. Dette er en betydelig større gruppe enn den som har refusjon per i dag.

For å se på hvilke grupper det kan være kostnadseffektivt å behandle med alendronat, har Kunnskapssenteret utarbeidet en helseøkonomisk analyse. Analysen har kun sett på kvinner og ikke på personer med medikamentindusert osteoporose. Analysen viser at det vil være kostnadseffektivt å behandle betydelige grupper utover de som har refusjon i dag. Hensikten med denne rapporten er å utforme de konkrete refusjonsvilkårene basert på denne analysen.

### 3 Indikasjon

Indikasjonen for alendronat i Norge er ikke den samme som i andre europeiske land, og den er heller ikke i samsvar med den dokumentasjonen som i dag finnes. Dette henger tildels sammen med at det ble søkt om markedsføringstillatelse før Norge gikk med i EMEA, noe som har ført til at indikasjonen ikke er harmonisert med andre land og tildels sammen med at den norske indikasjonen ikke har blitt oppdatert i tråd med dokumentasjonen som har kommet til. Alendronat har i dag dokumentasjon ved T-skår lavere enn -1,6 (1), men det er ikke søkt indikasjon for dette i Norge. I noen land f. eks Storbritannia har alendronat indikasjon for kortikosteroidindusert osteoporose. Det er vanlig å regne med en klasseeffekt av bisfosfonater.

I Sverige har alendronat 70 mg indikasjon for behandling av postmenopausal osteoporose mens 10 mg også har indikasjon for forebygging av kortikosteroidindusert osteoporose. I Sverige er det generell refusjon for hele indikasjonen.

I Danmark har alendronat indikasjon for postmenopausal osteoporose, men kun individuell refusjon. Danske leger søker om individuell refusjon via internett, og søknadsprosessen antas å være rask og enkel.

Alendronat har i Norge kun indikasjon for osteoporose og etablert osteoporose, dvs. ikke for kvinner med T-skår over -2,5. Alendronat har heller ikke indikasjon for kortikosteroidindusert osteoporose. En utvidelse av refusjon til å gjelde disse gruppene kan dermed støte på formelle problemer da det i blåreseptforskriften er presisert at man ikke kan gi refusjon utenfor indikasjon.

Dette problemet kan løses ved å definere en refusjonsberettiget bruk som ikke samsvarer fullt ut med den norske indikasjonen. Dette synes rimelig i og med at det finnes dokumentasjon for den bruken som dekkes av forslaget til utvidet refusjon. Videre har alendronat en mer omfattende indikasjon i flere andre land.

## 4 For hvilke grupper er det kostnadseffektivt å behandle med alendronat – Kunnskapssenterets rapport.

### 4.1 Datagrunnlag

Kunnskapssenteret har utarbeidet en helseøkonomisk analyse av alendronat (2). Formålet med analysen var å vurdere for hvilke grupper av kvinner, definert ved alder, benmasse tetthet (BMD) og tidligere brudd, det er kostnadseffektivt å behandle med alendronat for å unngå eller utsette osteoporotiske brudd.

Prosjektet har vært ledet av Kunnskapssenteret og med en prosjektgruppe bestående av kliniske eksperter og helseøkonomer. Systematiske søk er gjennomført av en bibliotekar fra Kunnskapssenteret. Det ble utviklet en Markovkohortmodell i TreeAge, kalt MOON, der alder, benmasse tetthet (T-skår) og tidligere brudd ble inkludert som risikofaktorer for brudd. Risiko for brudd er basert på det beste man har av norske data om insidens av brudd knyttet til BMD, alder og tidligere brudd. Analysen sammenlikner alendronat gitt sammen med kalsium og vitamin D med kalsium og vitamin D alene. Man modellerte 5 års behandling og at effekten etter dette avtok gradvis over tre år til samme nivå som kontrollgruppen. Kvinnene ble fulgt til de er 100 år eller de er døde.

Effektdata i den helseøkonomiske modellen bygger på systematiske søk og meta-analyser. Det manglet effektdata for kvinner med tidligere brudd og BMD høyere enn  $-2,0$  og for kvinner uten brudd med BMD høyere enn  $-1,5$ . Disse gruppene ble derfor ikke analysert. Også mange andre parameterverdier bygger på systematiske kunnskapsoppsummeringer. Epidemiologiske data (særlig insidens av brudd) ble så langt mulig hentet fra norske kilder. Når norske data ikke var tilgjengelige, ble det i størst mulig grad brukt data fra sammenliknbare land som Sverige og Danmark. Livskvalitetsverdier ble hentet fra en systematisk kunnskapsoppsummering av forskeren Peasgood (3).

Ressursbruk er basert på en blanding av ekspertvurdering, publisert litteratur og nasjonale tariff. Når det gjelder kostnader forbundet med hoftebrudd og overarmsbrudd, bygger dette på ressursdata samlet inn i forbindelse med randomiserte kliniske studier ved Oslo Universitetssykehus. Enhetskostnader ble hentet fra DRG-prislisten og takster. Produktivitetstap ble kun inkludert for personer med underarmsbrudd som var under pensjonsalder.

Samlet sett mener Legemiddelverket analysen er av god kvalitet. En del antagelser og forutsetninger er som for alle helseøkonomiske modeller usikre. Usikkerheten og konsekvensene av denne er imidlertid analysert på en grundig måte.

## 4.2 Resultater

Resultater av analysen er gjengitt i tabell 1.

Table 1: Base case results

		No previous fracture				Previous fracture			
		Femoral neck T-skår							
		-1.5		-2.0		-2.5		-2.0	
Age		No drug	Drug	No drug	Drug	No drug	Drug	No drug	Drug
55	Costs NOK	229 835	233 461	295 505	298 781	377 255	380 349	359 315	361 014
	QALYs	12.7273	12.7280	12.6643	12.6653	12.5876	12.5887	12.6020	12.6052
	ICER	5 331 599		3 539 090		2 634 392		523 852	
65	Costs NOK	265 195	266 845	346 147	346 761	442 566	442 249	438 145	430 245
	QALYs	9.9659	9.9699	9.8914	9.8964	9.7993	9.8057	9.8002	9.8154
	ICER	404 117		121 917		-49 725 (dominant)		-519 413 (dominant)	
75	Costs NOK	261 649	257 309	343 442	336 184	449 034	437 626	468 633	430 998
	QALYs	6.6528	6.6670	6.5798	7	6.4812	6.5056	6.4613	6.5201
	ICER	-304 485 (dominant)		-405 722 (dominant)		-467 762 (dominant)		-639 461 (dominant)	

Kilde: Kunnskapssenteret

Ut fra vanlige grenser for kostnadseffektivitet (500 000 kroner per QALY jf Helsedirektoratet (4)) framstår alendronat som kostnadseffektivt for alle kvinner over 65 år uten brudd og med T-skår lavere enn - 1,5 og for kvinner over 65 år med tidligere brudd og T-skår under -2,0. Behandling til kvinner med tidligere brudd og T-skår høyere enn -2,0 ble ikke analysert. I og med at analysen finner kostnadseffektive resultater for kvinner med BMD under -1,5 uten brudd som er over 65 år er det meget sannsynlig at alendronat også vil være kostnadseffektivt for kvinner over 65 år med tidligere brudd og BMD opp til -1,5. Risikoen for brudd er høyere og kostnadseffektiviteten bedre for kvinner med tidligere brudd sammenliknet med kvinner uten brudd i samme alder og med samme BMD.

Når det gjelder kvinner yngre enn 65 år uten brudd gir analysen høye kostnader per QALY. Kun for kvinner med tidligere brudd og BMD under -2,0 ligger resultatene i grenseland for det som regnes som kostnadseffektivt. Enveis sensitivitetsanalyser viser at det for denne gruppen er svært usikkert om alendronatbehandling er kostnadseffektivt.

## 4.3 Sensitivitetsanalyser

Resultatene er mest sensitive for endringer i prisen for alendronat, antall kvinner som BMD-testes per kvinne som starter behandling, effekten av alendronat på hoftebrudd og sannsynligheten for rehabilitering i sykehjem etter hoftebrudd. Kunnskapssenteret har ikke

inkludert alle typer osteoporotiske brudd. Hadde man f. eks inkludert overarmsbrudd, ville kostnadseffektiviteten blitt enda noe bedre.

I den probabilistiske analysen er sannsynligheten for at alendronat er kostnadseffektivt gitt modellens forutsetninger 1 % - 50 % for kvinner i alderen 55-64 år, 56% – 94 % for kvinner 65-74 år og 73% – 95% for kvinner over 75 år.

EVPPi viser at det vil være størst gevinst (størst reduksjon i usikkerhet) ved å forske mer på effektanslaget for alendronat. Dette gjelder særlig for kvinner under 65 år uten tidligere brudd.

Kostnadseffektiviteten kan påvirkes av at pasientene avbryter behandlingen (persistence) og manglende compliance. I den helseøkonomiske analysen ble det regnet med at andelen som sto på behandlingen var 96 % i år 1, 62 % i år 2, 42 % i år 3, 30 % i år 4 og 22 % i år 5. Dette var basert på tall fra de randomiserte kliniske studiene og en dansk observasjonsstudie. Persistence er vanligvis bedre i randomiserte studier enn i vanlig praksis. Tall fra Reseptregisteret kan imidlertid tyde på at persistence er bedre i Norge enn for mange andre land (5) og bedre enn det som er antatt i den helseøkonomiske analysen. Nesten ¾ av de som fikk utlevert bisfosfonater i 2005, hentet også minst en ekspedisjon i 2006 og 2007. Dette kan dermed tyde på at den helseøkonomiske analysens antagelser på dette punktet faktisk er til ugunst for alendronat.

## 5 Kortikosteroidindusert osteoporose

Mange epidemiologiske studier viser at kortikosteroider øker risikoen for brudd (6). Denne risikoen går ikke bare gjennom redusert BMD – bruk av kortikosteroider gir en økt risiko for brudd som er uavhengig av tap av BMD.

Det er dokumentert at alendronat reduserer bentap ved kortikosteroidindusert osteoporose, men studier på brudd er ikke konklusive (7). Grunnen til at man ikke har funnet konklusive resultater kan være små studier, kort varighet, heterogenitet i dosering av kortikosteroider i studiene osv (6). FDA og EMEA har godtatt indikasjon for kortikosteroidindusert osteoporose når legemidler har vist lik og signifikant økning i BMD hos pasienter med kortikosteroidindusert osteoporose som for postmenopausal osteoporose. Dette har bygget på argument om at patofysiologien er lik. Der er derfor lite sannsynlig at det vil komme studier på brudd.

Kanis antar det er lite sannsynlig at det er forskjeller i effekten av bisfosfonater (klasseeffekt) på brudd hos postmenopausale kvinner og at denne kan overføres til kortikosteroidindusert osteoporose, dvs. at man kan slutte fra lik effekt på BMD for postmenopausal og kortikosteroidindusert osteoporose til at det også vil være minst lik effekt på brudd (8). Kanis antar derfor at bisfosfonatene etidronat, alendronat og risedronat har lik effekt for postmenopausale osteoporose og at denne effektiviteten kan overføres til kortikosteroidindusert osteoporose. Hvis antagelsen om klasseeffekt er korrekt, må man anta at også ibandronat og zoledronat er effektive mot kortikosteroidindusert osteoporose.

Kunnskapssenterets analyse har ikke analysert bruken av alendronat i forbindelse med kortikosteroidindusert osteoporose fordi det ikke finnes tilfredsstillende effektdokumentasjon med brudd som endepunkt. Det er ikke gjort noen norske analyser av denne problemstillingen. Det er imidlertid publisert en britisk helseøkonomisk analyse (8) som viser

at alendronat er kostnadseffektivt ved behandling av store grupper med steroidindusert osteoporose. Grunnet høyere prisnivå på helsetjenester i Norge, vil behandling kunne være mer kostnadseffektivt i Norge enn i Storbritannia.

## 5.1 Resultater av den britiske helseøkonomiske analysen av kortikosteroidindusert osteoporose

For pasienter som har stått på langvarig behandling med kortikosteroider men uten brudd var det kostnadseffektivt å behandle de som var 75 år eller eldre. For de med tidligere brudd var det kostnadseffektivt å behandle de 65 år eller eldre uavhengig av BMD (T-skår). Med T-skår – 2,5 var det kostnadseffektivt å behandle alle over 55 år uten tidligere brudd. Med T-skår – 2 var det kostnadseffektivt å behandle alle med tidligere brudd over 55 år. Det var også kostnadseffektivt å behandle alle over 65 år med T-skår – 1,5. En grense for kostnadseffektivitet på 30 000 £ ble brukt.

Kostnadseffektiviteten er bedre jo lavere medikamentkostnaden er, jo eldre pasientene er, jo lavere BMD er og er bedre for de med tidligere brudd. Reduserte man kostnadene for osteoporosebehandling med 75 £ (878 NOK) ble kostnad per QALY £ 5 – 10 000 (NOK 59 – 117 000) lavere for de uten tidligere brudd og £ 2 – 5 000 (NOK 23 – 59 000) lavere for de med tidligere brudd. Valg av diskonteringsrate hadde liten effekt på resultatene, men dette er antagelig en konsekvens av at man i hovedalternativet opererte med ulik diskonteringsrate for kostnader og effekter mens man i sensitivitetsanalysen brukte en lik rate. Det er sannsynlig at endringer i størrelsen på diskonteringsraten som trekker i samme retning ville gi større utslag. Analysen så kun på kliniske vertebrale brudd. Inkluderer man morfometriske brudd ved å anta et lite nyttetap (tredjedel av kliniske) vil kostnadseffektiviteten bedres en del.

Det er flere faktorer som trekker i retning av at behandling av kortikosteroidindusert osteoporose med alendronat vil være betydelig mer kostnadseffektivt i Norge i dag:

- Den viktigste er at prisen for alendronat i Norge er under en tredjedel av den som brukes i den britiske analysen. Sensitivitetsanalysene viser at modellens resultater er følsomme for endringer i pris.
- Analysen har kun 10 års tidshorisont. 10 års tidshorisont fanger ikke opp alle relevante helseeffekter, særlig for yngre personer. Sensitivitetsanalyse viser at livstidshorisont bedrer kostnadseffektiviteten betydelig.
- Analysen har ikke med produktivitetstap. Å inkludere produktivitetstap er mer relevant i en analyse av kortikosteroidindusert osteoporose fordi bruk av denne gruppen medikamenter ikke er begrenset til eldre personer. I en engelsk undersøkelse fant man f. eks at 2,5 % av personer under 30 år hadde brukt kortikosteroider i mer enn 2 år (6).
- At behandlingseffekten antas å falle gradvis til null i løpet av årene 5 – 10 etter at behandlingen startes er konservativt sett i lys av FLEX-studien.

Samlet sett betyr dette at behandling av kortikosteroidindusert osteoporose med alendronat i Norge i dag antagelig vil være betydelig mer kostnadseffektivt enn det Kanis analyse viser.

Kanis bruker terskel for kostnadseffektivitet på 30 000 £ som i 2005 utgjorde ca 350 000 NOK. I Norge i dag er det foreslått en grense på 500 000. Dette påvirker ikke IKER, men vil påvirke omfanget av gruppen hvor behandling er kostnadseffektivt. Samlet sett betyr dette at

behandlingen vil være kostnadseffektiv for en betydelig større gruppe enn det Kanis konkluderer med. Det er rimelig å anta at behandling av nesten alle med kortikosteroidindusert osteoporose vil være kostnadseffektivt i Norge.

Man må velge om man skal gi refusjon bare til personer som har fått påvist lav benmasse som følge av langvarig behandling med kortikosteroider eller om man skal inkludere også forebyggende behandling for alle som har startet opp/planlegger å starte opp langvarig behandling med kortikosteroider. Et argument for det siste er at bruk av kortikosteroider mer enn fordobler risikoen for brudd uavhengig av benmassetetthet. Videre har langtidsbrukere av kortikosteroider stor risiko for å utvikle osteoporose – nærmere halvparten vil utvikle osteoporose eller osteoporotiske brudd (9). Siden risikoen for å utvikle osteoporose eller brudd er så høy framstår det som lite fornuftig verken klinisk eller helseøkonomisk å vente på at pasientene skal utvikle osteoporose eller brudd før man starter behandling. Legemiddelverket går derfor inn for at man gir refusjon til alle pasienter som har startet opp langvarig behandling med systemiske kortikosteroider eller hvor dette er planlagt.

## 6 BMD-måling

I dag er refusjonskravet at T-skår skal være  $-2,5$  eller lavere samt at pasienten skal ha hatt et osteoporoserelatert brudd. Kanis har foreslått et system (FRAX) for behandlingsindikasjon basert på risikofaktorer som alder, tidligere brudd og andre risikofaktorer (10). Med dette systemet baseres oppstart av behandling på samlet risiko for brudd og dermed vil bentetthetsmålinger tillegges mindre vekt. Refusjonsvilkår basert på FRAX kan muligens gi enda bedre treffsikkerhet enn bruk av T-skår, og det kan bli aktuelt å innføre FRAX-kriterier som refusjonsvilkår når man vinner mer erfaring med FRAX i Norge.

De fleste steder i landet har pasientene lett tilgang på bentetthetsmåling, selv om Aust-Agder og Finnmark ikke har DXA-apparat. I enkelte utkantstrøk kan det imidlertid være en lang, slitsom og kostbar reise for pasienter. Det kan da være aktuelt å fravike kravet om benmåling av hensyn til ubehag for pasienten og høye kostnader. Dette vil være i tråd med FRAX-systemets prinsipper.

For de med høy risiko er BMD-måling på sin plass der dette vil påvirke beslutningen om å behandle, siden ikke alle med kliniske risikofaktorer vil ha lav BMD. Det er imidlertid særlig for de med middels risiko, at måling av BMD kan påvirke beslutningen. For de med lav risiko vil man uansett ikke behandle. Denne vurderingen ligger til grunn for forslaget om å avvike fra krav til måling av T-skår i situasjoner hvor denne sannsynligvis ikke vil påvirke beslutningen om å behandle (se avsnitt 8). Det antas imidlertid at norske leger som hovedregel vil rekvirere BMD-måling før pasienten settes på osteoporosebehandling, og faren for omfattende forskrivning uten BMD-måling kan antas å være liten.

## 7 Individuell refusjon

For de som ikke oppfyller de generelle refusjonsvilkårene når det gjelder alder, BMD og brudd bør det åpnes for individuell refusjon for de som har flere av de andre risikofaktorene i Kanis risikomodel (FRAX). Helseøkonomiforvaltningens (HELFO) tolkning av blåreseptforskriften utelukker dette i dag, men denne praksisen bør endres da det for enkelte

pasienter er åpenbart urimelig. Det finnes en del små pasientgrupper innenfor blant annet fagområdene revmatologi og gastroenterologi der alendronatbehandling kan være aktuelt. Disse gruppene er imidlertid små og dekkes best med individuell refusjon.

## 8 Legemiddelverkets anbefaling

Legemiddelverket anbefaler at alendronat innvilges forhåndsgodkjent refusjon med følgende refusjonsberettiget bruk (ny ordlyd i kursiv): *Forebygging og behandling av postmenopausal og kortikosteroidindusert osteoporose*. Behandling av etablert osteoporose hos menn.

Refusjonskoder (ny kode i kursiv)

ICPC: L95 Osteoporose, vilkår 1 – 3 under

ICD: M80 Osteoporose med patologiske brudd, vilkår 2 under

*M81 Osteoporose uten patologiske brudd, vilkår 1 og 3 under.*

Refusjonsvilkår (nye vilkår i kursiv):

- 1) *Kvinner 65 år eller eldre med benmasse (BMD) 1,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner (T-skår  $\leq -1,5$ ).*
- 2) *Postmenopasuale kvinner under 65 år med benmasse (BMD) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner (T-skår  $\leq -2,5$ ) og ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd). Menn med benmasse (BMD) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne menn (T-skår  $\leq -2,5$ ) og ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd).*
- 3) *Pågående eller planlagt systemisk kortikosteroidbehandling (tilsvarende 7,5 mg prednisolon per døgn eller mer) med mer enn tre måneder varighet i løpet av ett år. Det er ikke krav til måling av BMD.*

*Krav til bentetthetsmåling: Det er krav om bentetthetsmåling for alle pasienter i gruppe 1 og 2 med unntak av: a) Kvinner 75 år eller eldre med en eller flere risikofaktorer for brudd b) Kvinner med to eller flere andre risikofaktorer hvor legen mener BMD-måling ikke er gjennomførbart/hensiktsmessig. Bentetthetsmåling skal gjøres med DXA i hofte. Hvis det av tekniske årsaker ikke lar seg gjøre, kan man akseptere andre estimater av bentetthet.*

## 9 Budsjettkonsekvenser

Basert på Kunnskapssenterets rapport har Legemiddelverket laget en budsjettkonsekvensanalyse av merutgiftene ved utvidelse av refusjonsvilkårene fra 1. Januar 2011. Resultatene av analysen er gjengitt i tabell 5. For mer detaljer om beregningen, se appendiks 2. Prisen på generisk alendronat er langt lavere i Sverige og Danmark enn i Norge. Det er derfor et potensial for å redusere merutgiftene i forhold til anslagene i tabell 5 hvis man kan få ned prisen til svensk eller dansk nivå.

Tabell 5. Anslag over merutgifter for folketrygdens legemiddelbudsjett. Mill. kroner.

2011	2012	2013	2014	2015
37	51	66	69	73

Økt bruk av alendronat i gruppene som ikke har refusjon per i dag vil på sikt føre til reduksjon i antall brudd sammenliknet med om man ikke utvider refusjon. Redusert antall brudd vil bety færre sykehusinnleggelser, mindre utgifter til rehabilitering, færre sykehjemsinnleggelser osv. I en stor andel av gruppen som det foreslås å gi refusjon til vil bruk av alendronat, ifølge Kunnskapssenterets beregninger, føre til netto innsparinger på helse- og pleiebudsjetten. Kun for gruppen mellom 65 og 74 år med T-skår mellom -1,5 og -2,5 vil tiltaket ikke gi netto innsparinger. Denne gruppen utgjør ca ¼ av hele gruppen det foreslås å gi refusjon til. Samlet sett vil imidlertid tiltaket gi netto innsparinger. Dette er vist i tabell 6. Da det til en hver tid er overskuddsetterspørsel i helsetjenesten, er det ingen grunn til å anta at mer liberale refusjonsregler for alendronat vil kunne redusere helsetjenestens samlede kostnader. Imidlertid vil alendronatbehandling kunne frigjøre ressurser til andre pasienter.

Tabell 6. Beregning av netto merutgifter/innsparinger for ulike kohorter av kvinner i deres gjenstående levetid gitt at alle i gruppen starter behandling.

Alder	Antall kvinner uten tidligere brudd			Antall kvinner med tidligere brudd	Kvinner uten tidligere brudd. Kostnader.			Kvinner med tidligere brudd. Kostnader.
	T-skår (-1.5,-2.0)	T-skår (-2.0,-2.5)	T-skår (-2.5,->)		T-skår (-2,0,->)	T-skår (-1.5,-2.0)	T-skår (-2.0,-2.5)	
55-64	43 000	18 000	15 000	14 000	154 400 000	57 400 000	46 300 000	24 300 000
65-74	44 000	9 000	13 000	16 000	72 500 000	5 800 000	-4 100 000	-128 300 000
75 og eldre	43 000	14 000	30 000	31 000	-184 900 000	-104 400 000	-339 100 000	-1 169 800 000
Totalt	130 000	41 000	58 000	61 000	42 000 000	-41 200 000	-296 900 000	-1 273 800 000

Legemiddelverket har foreslått refusjon for kvinner 65 år og eldre med T-skår lavere enn -1,5 uavhengig av tidligere brudd. Basert på tallene i tabellen er den samlede innsparing anslått til 1,85 milliarder kroner for den potensielle pasientgruppen over dennes gjenstående levetid. Innsparingen kan ikke leses direkte ut av tabellen da modellen ikke har separate tall for pasienter med brudd med T-skår over og under -2,5. Anslaget er derfor basert på en gjetning på hvor stor andel av den totale innsparingen i gruppen med brudd som vil komme i gruppen med T-skår mellom -2,0 og -2,5. Det understrekes at tabellen viser er netto innsparing, dvs. at legemiddelutgiftene er inkludert i regnestykket. Innsparingene er beregnet i forhold til hele den potensielle pasientpopulasjonen. Det er imidlertid kun en andel av disse pasientene som antas faktisk å starte behandling. Hvis man kun inkluderer de pasientene som antas faktisk å starte opp behandling blir innsparingen lavere enn vist i tabell 6. Innsparingen anslås til om lag 1,1 milliarder kroner. Da er imidlertid også de med tidligere brudd som allerede har refusjon i dag inkludert. Det har ikke vært mulig å trekke ut disse fordi det ikke finnes separate effektdata for kvinner med brudd med T-skår fra -2 til -2,5 og lavere enn -2,5. Den anslåtte innsparingen er dermed for høy. Man må imidlertid også legge til innsparinger for pasienter som har startet opp eller skal starte opp langvarig behandling med kortikosteroider, men som ikke har fått målt lav BMD. Den samlede effekten av disse justeringene på innsparingene er usikker. Legemiddelverket nedjusterer ut fra dette den anslåtte innsparing til ca 900 millioner kroner fordi det antas at kvinnene som alt har refusjon utgjør en større gruppe med høyere risiko.

Det vil imidlertid ta noe tid før tiltaket begynner å få effekt. Det første året vil innsparingene være minimale for så å øke etter hvert. Det betyr at man må være villig til å gjøre en

investering i form av merutgifter de første årene for å kunne høste en gevinst i form av betydelige innsparinger på sikt. Innsparingene vil inntreffe på ulike områder i helse- og pleiesektoren, men den klart største andelen vil falle på sykehus og sykehjem. Innsparingene betyr at man kan velge å overflytte ressurser til andre tiltak for pasienter med osteoporose eller til andre deler av helse- og pleiesektoren.

I tillegg til innsparingene vil tiltaket gi betydelige gevinster for pasientene i form av vunne leveår og færre antall brudd som fører til bedret livskvalitet. Dette er vist i tabell 7. Her er det vist unngåtte brudd og vunne leveår for hele den potensielle pasientgruppen. Samlet sett vil man vinne anslagsvis 2 507 leveår, unngå 2 360 hoftebrudd og 1 666 kliniske vertebrale brudd i gruppen det er foreslått å gi refusjon til.

Tabell 7. Leveår vunnet og unngåtte brudd i ulike pasientgrupper gitt at hele pasientgruppen starter opp behandling med alendronat.

Pasientgruppe	Antall pasienter	Leveårsgevinst per pasient	Leveårsgevinst totalt	Hoftebrudd unngått	Kliniske vertebrale brudd unngått
≥75, BMD -2,5 til -2, med brudd	20 641	0,049	1 011	937	277
≥75, BMD lavere enn -2,5, uten brudd	29 721	0,018	535	476	376
≥75, BMD -2,5 til -2, uten brudd	14 385	0,014	201	163	149
≥75, BMD -1,5 til -2, uten brudd	42 605	0,012	511	397	356
≥75 totalt	107 352		2 259	1 973	1 158
≥65, BMD -2,5 til -2, med brudd	11 643	0,008	93	161	103
≥65, BMD lavere enn -2,5, uten brudd	13 080	0,003	39	73	98
≥65, BMD -2,5 til -2, uten brudd	9 366	0,003	28	28	66
≥65, BMD -1,5 til -2, uten brudd	43 946	0,002	88	125	241
≥65 totalt	78 035		248	387	508
Totalt	185 387		2 507	2 360	1 666

I praksis vil kun en andel av pasientene faktisk starte behandling. Det antas at tiltaket kan gi en gevinst på minst 1300 – 1400 leveår, 1300 unngått hoftebrudd og 900 unngåtte vertebrale brudd. Pasienter som står på langvarig behandling med kortikosteroider er ikke inkludert i beregningen. Det understrekes at det er stor usikkerhet knyttet til beregningene over.

Legemiddelverket 3. februar 2010

Kristin Helene Svanqvist  
seksjonssjef

Lars Granum  
seniorrådgiver

## 10 Referanser

1. Helsedirektoratet. Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. Rapport IS-1322. 2005.
2. Hagen G. Kostnadseffektiviteten ved forebygging av osteoporotiske brudd med alendronat. Kunnskapscenteret, rapport 2010.
3. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int.* 2009 Jun;20(6):853-68.
4. Sælensminde K. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. Helsedirektoratet, Rapport IS-1435. 2007.
5. Devold HM, Doung GM, Tverdal A, Furu K, Meyer HE, Falch JA, et al. Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004-2007-a nationwide register study in Norway. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Nov 7.
6. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England).* 2007 Mar;11(7):iii-iv, ix-xi, 1-231.
7. Helsedirektoratet. Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd. Rapport IS-1322. 2005.
8. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess.* 2007 Mar;11(7):iii-iv, ix-xi, 1-231.
9. Rodevand E, Mikkelsen K, Nordvag BY, Haga HJ, Forre O, Johnsen V, et al. [Medical prophylaxis and treatment of steroid induced osteoporosis]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005 Jun 16;125(12):1643-5.
10. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008 Apr;19(4):399-428.
11. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):292-9.
12. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan;44(1):202-11.
13. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess.* 2002;6(29):1-146.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004 Jun;19(6):893-9.

## Appendiks 1. Kortikosteroidindusert osteoporose – omtale av Kanis rapport(8)

Det er dokumentert at alendronat reduserer bentap ved kortikosteroidindusert osteoporose, men studier på brudd er ikke konklusive (1). En studie randomisert klinisk studie fant en relativ risiko (RR) på 0,6 for radiologiske vertebrale brudd(11). Denne risikoreduksjonen var ikke signifikant. Når man så på en subgruppe av postmenopausale kvinner var risikoreduksjonen signifikant, men dette bryter randomiseringen. En oppfølgingsstudie (12) fant RR på 0,1 etter 24 måneder men kun 208 av 560 fra den opprinnelige studien deltok i oppfølgingen slik at randomiseringen ble svekket. Grunnen til at man ikke har funnet konklusive resultater kan bla. skyldes små studier, kort varighet, heterogenitet i dosering av kortikosteroider i studiene (6). FDA og EMEA har godtatt indikasjon for kortikosteroidindusert osteoporose når legemidler har vist lik og signifikant økning i BMD hos pasienter med kortikosteroidindusert osteoporose som for postmenopausal osteoporose. Etidronat, alendronat og risedronat har fått indikasjon for kortikosteroidindusert osteoporose (alendronat ikke i Norge). Dette har bygget på argument om at patofysiologien er lik. Der er derfor lite sannsynlig at det vil komme studier på brudd.

Kanis har tidligere kommet til at det er lite sannsynlig at det er forskjeller i effekten av bisfosfonatene når det gjelder brudd hos postmenopausale kvinner (13). Kanis antar at effekt på BMD kan overføres til effekt på brudd, dvs. at man slutter fra lik effekt på BMD for postmenopausal og kortikosteroidindusert osteoporose til at det også vil være minst lik effekt på brudd. Dette er samme antagelse som EMEA og FDA har gjort i forbindelse med godkjenning. Man kan anta en klasseeffekt av bisfosfonater: risendronat er vist å redusere risiko for brudd ved kortikosteroidindusert osteoporose. Dette taler for at alendronat vil ha omtrent samme effekt. Kanis presenterer effektestimater fra en meta-analyse av studier på etidronat, risedronat og alendronat mot brudd hos pasienter med kortikosteroidindusert osteoporose, men bruker dem ikke i kostnadseffektivitetsanalysen.

Tabell 1. Meta-analyse av relativ risiko for brudd i studier av effekten av bisfosfonater på brudd hos pasienter med kortikosteroidindusert osteoporose.

	RR	95 % KI
Vertebrale brudd	0,46	0,28 til 0,77
Ikke-vertebrale brudd	0,81	0,39 til 1,51
Hoftebrudd	0,69	0,12 til 3,97

Tilsvarende metaanalyser for de tre bisfosfonatene for postmenopausale kvinner ga tilsvarende resultater, bortsett for at resultatet for ikke-vertebrale brudd og hoftebrudd var signifikante. Punkttestimatene var nokså like for de tre legemidlene både for kortikosteroidindusert osteoporose og postmenopausal osteoporose.

Den helseøkonomiske analysen har to steg:

1. Kanis lager først en analyse for risedronat som har vist effekt på vertebrale brudd RR 0,33. Ingen effekt antatt på andre brudd
2. Så gjør han en analyse på bisfosfonater generelt der han antar at bisfosfonater har samme effekt som for postmenopausal osteoporose (meta-analyse av etidronat, alendronat og risedronat).

Tabell 2. Meta-analyse av effekten av bisfosfonater på postmenopausal osteoporose

	RR	95 % KI
Vertebrale brudd	0,57	0,5 til 0,66
Håndleddsbrudd	0,81	0,73 til 0,90
Hoftebrudd	0,61	0,47 til 0,81

Det er vanskelig å sammenlikne disse tallene med Kunnskapssenterets rapport da Kunnskapssenteret deler opp effekt etter pasientenes BMD og om de hadde hatt tidligere brudd eller ikke. Kunnskapssenteret inkluderer 3 flere alendronatstudier enn Kanis, disse er imidlertid små og forskjellen mellom Kanis og Kunnskapssenteret er kun 5 % i antall pasienter. Kanis inkluderer imidlertid også studier på etidronat og risedronat. For vertebrale brudd ligger estimatet fra alendronatstudiene alene på samme nivå som estimatet fra alle studier sett samlet, 0,56 mot 0,57. Samlede estimater for ikke-vertebrale brudd brukes som estimat for håndleddsbrudd og også her er resultatene like (0,83 for alendronatstudiene og 0,81 totalt). For hoftebrudd gir imidlertid alendronatstudiene noe bedre effekt enn meta-analysen for alle studier (0,45 mot 0,61).

Analysen gjøres ved hjelp av en individuell pasientbasert modell (Monte Carlo simulering), med ett års sykluser. Pasientene simuleres i 10 år hvorav de får behandling i 5 år. Effekten antas å avta gradvis over 5 år etter at behandlingen er avsluttet. Bivirkninger var ikke inkludert i analysen fordi meta-analyser ikke viser overhyppighet av bivirkninger for bisfosfonatene sammenliknet med placebo. Diskonteringsraten som ble brukt var 6 % for kostnader og 1,5 % for helseeffekt.

Data om insidens av brudd for alder og kjønn er hentet fra Storbritannia og Sverige. Disse tallene justeres ut fra BMD og tidligere brudd. Effekten av bruk av kortikosteroider på risiko for brudd, for ulike aldre, kjønn og justert for andre risikofaktorer, særlig BMD, ble basert på en samlet analyse av 7 prospektive observasjonsstudier med 42 542 kvinner og menn (14). Bruk av kortikosteroider viste seg å øke risikoen for brudd, stort sett uavhengig av BMD og tidligere brudd. For vertebrale brudd ble en RR på 1,61 brukt og for hoftebrudd en RR på 2,13. Studiene inkluderte pasienter som tidligere hadde brukt eller som nå brukte kortikosteroider langvarig.

Når det gjelder konsekvensene av brudd for død, livskvalitet og kostnader finnes ingen data om hvordan bruken av kortikosteroider påvirker dette. Dødsrisiko, nytte og kostnader er hentet fra en tidligere helseøkonomisk analyse og ikke justert for komorbiditet knyttet til sykdommen som forårsaket bruken av kortikosteroider. Dette skyldes at det ikke finnes data som sier noe om hvordan denne justeringen skal gjøres. Overdødeligheten etter hofte og vertebrale brudd er betydelig, men kun 24 % og 28 % av denne ble antatt å være kausalt relatert til bruddet. Kanis antar at dødsraten er lik for postmenopausal osteoporose og kortikosteroidindusert osteoporose. Det ble antatt at personer som bruker kortikosteroider har samme risiko for å dø som den generelle befolkningen – men betydningen av dette ble undersøkt i sensitivitetsanalyser. Tall fra Skottland ble brukt for å estimere prosenten av hoftebrudd som resulterte i sykehusinnleggelses. Det ble ikke antatt at økning av BMD kunne endre risiko for å dø.

Helsenytten for den generelle befolkningen fordelt på kjønn og alder er hentet fra Kind. Helsenytte etter brudd er hentet fra en studie av Kanis fra Malmø. Man målte her livskvalitet med EQ-5D flere ganger i løpet av det første året etter bruddet.

Tabell 3. Helsenytt

	Første år	Event	Andre år	Senere år
	Kanis	Peasgood	Kanis	Peasgood
Kliniske vertebrale brudd	0,63	0,59	0,91	0,93
Hoftebrudd	0,79	0,7	0,81	0,8
Håndleddsbrudd	0,98	0,96	1	1

Disse tallene representerer mer detaljerte opplysninger siden man tidligere ikke skilte på første år og senere år etter bruddet. Dette gjør at verdiene for det første året blir lavere. Verdiene Kanis bruker er dessverre ikke direkte sammenliknbare med de som brukes i Kunnskapssenterets rapport (hentet fra Peasgood). Kanis finner verdier for første år, mens Kunnskapssenteret finner verdier for hendelsen. Hvor lenge etter hendelsen denne verdien gjelder er uklart. Generelt er verdiene relativt like, men Kunnskapssenterets ligger litt lavere. Når det gjelder langtidsverdier operer Kanis med andre år og Kunnskapssenteret med sekvele. Verdiene for sekvele bygger imidlertid på gjennomsnittsverdier for senere år fra Peasgood. Generelt er det god overensstemmelse mellom verdiene. En forskjell er imidlertid at hoftebrudd deles i milde, moderat og alvorlig sekvele hos Kunnskapssenteret – Kanis har kun en verdi for senere år.

Analysen inkluderte kostnader for helsetjenesten og omsorgstjenester (hjemmehjelp og sykehjem). Produktivitets tap inkluderes ikke.

Tabell 4. Kostnader

Hendelse	Kunnskapssenteret	Kanis
Hip fracture event	105 560	126 011
Rehabilitation after hip fracture	71 765	
Sequelae after hip fracture	352 688	
Vertebral fracture	12 831	42 929
Sequelae after vertebral fracture	13 511	
Wrist fracture	24 240	13 443
Cost of one year alendronate (drug cost only)	832	3 091

Kanis ligger noe høyere, men hvorvidt hjemmehjelp og sykehjemsutgifter er inkludert i kostnadene til Kanis er uklart. Legemiddelkostnaden hos Kanis er for risedronat, men antas å gjelde for bisfosfonater (tabletter) generelt. Hagen skiller ut sekveleutgifter. Kanis har kun med kostnader for kliniske vertebrale brudd.

## Resultater

Risedronat var ikke kostnadseffektivt (kostnad per QALY under 30 000 £ )for noen aldersgrupper verken for de med tidligere brudd eller uten brudd. Når man i tillegg så på BMD var risedronat kun kostnadseffektivt for de med svært lav BMD.

Når det gjelder bisfosfonater er kostnadseffektiviteten bedre enn for risedronat noe som skyldes at det er antatt effekt på hoftebrudd. For de uten tidligere brudd var det kostnadseffektivt å behandle de som var 75 år eller eldre og for de med tidligere brudd var det kostnadseffektivt å behandle de 65 år eller eldre uavhengig av BMD. Med BMD – 2,5 var det kostnadseffektivt å behandle alle over 55 år uten tidligere brudd. Med BMD – 2 var det kostnadseffektivt å behandle alle med tidligere brudd over 55 år. Det var også kostnadseffektivt å behandle alle over 65 år med BMD – 1,5.

Kostnadseffektiviteten bedrer seg jo eldre pasientene er, jo lavere BMD de har og er bedre for de med tidligere brudd. Jo lavere behandlingstkostnader jo mer kostnadseffektiv ble behandlingen. Reduserte man behandlingstkostnadene med 75 £ (878 NOK) ble kostnad per QALY 5 – 10 000 £ (59 – 117 000 NOK) lavere for de uten tidligere brudd og 2 – 5 000 (23 – 59 000 NOK) for de med tidligere brudd. Når man diskonterte både kostnader og helseeffekter med 3,5 % hadde dette liten effekt på IKER. Analysen så kun på kliniske vertebrale brudd. Inkluderer man morfometriske brudd ved et lite nyttetap (tredjedel av kliniske) vil kostnadseffektiviteten bedres en del.

Kanis forsøker å finne kriterier for når man bør intervensere med bisfosfonater. For personer med tidligere brudd er behandling med bisfosfonater kostnadseffektivt fra omtrent 65 år (uten å se på BMD). Insidensen av tidligere brudd øker med alder slik at svært mange av de med tidligere brudd er over 65 år (91 %). Kanis mener derfor det kan være rimelig å tilby behandling til alle med tidligere brudd. Ved at man unngår krav til BMD måling blir behandlingen ytterligere mer kostnadseffektiv (unngår kostnader til BMD-måling og legebesøk i den forbindelse). For pasienter uten tidligere brudd er det kostnadseffektivt å behandle alle over 75 år uavhengig av BMD. For de som er under 75 år er det kostnadseffektivt å behandle alle med T-skår under – 2.

Kanis behandlings algoritme og andel av pasientene med kortikosteroidindusert osteoporose er vist i figur 3.

Figur 3. Behandlingsalgoritme

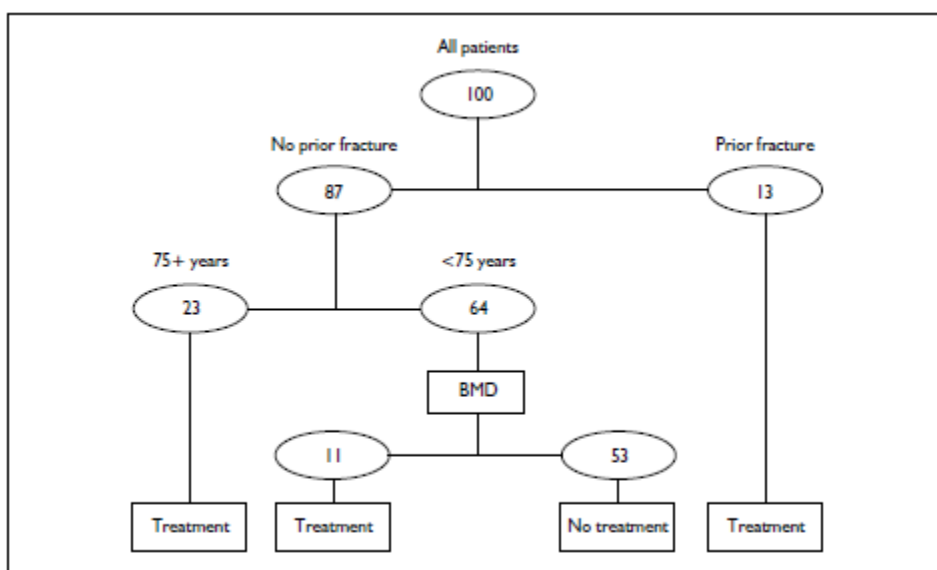


FIGURE 9 Proportion of all patients (%) according to prior fracture status, age and BMD

Samlet sett anbefales behandling av 47 % av alle med kortikosteroidindusert osteoporose.

Det er flere faktorer som trekker i retning av at behandling med alendronat vil være betydelig mer kostnadseffektivt i Norge i dag:

- Den viktigste er kanskje at prisen for alendronat i Norge er under en tredjedel av den Kanis bruker. Sensitivitetsanalysene viser at modellens resultater er følsomme for endringer i pris.

- Analysen har kun 10 års tidshorison. 10 års tidshorison fanger ikke opp alle relevante helseeffekter, særlig for yngre personer. Sensitivitetsanalyse viser at livstidshorison bedrer kostnadseffektiviteten betydelig.
- Analysen har ikke med produktivitetstap. Å inkludere produktivitetstap er mer relevant i en analyse av kortikosteroidindusert osteoporose fordi disse i gjennomsnitt er yngre enn pasienter med postmenopausal osteoporose.
- At behandlingseffekten faller gradvis til null i løpet av årene 5 – 10 etter at behandlingen startes er konservativt sett i lys av FLEX-studien.

Samlet sett betyr dette at behandling av kortikosteroidindusert osteoporose med alendronat i Norge i dag antagelig vil være betydelig mer kostnadseffektivt enn det Kanis analyse viser.

Kanis bruker en terskel for kostnadseffektivitet på 30 000 £ som i 2005 utgjorde ca 350 000 NOK. I Norge i dag er det foreslått en grense på 500 000. Dette påvirker ikke IKER, men vil påvirke omfanget av gruppen hvor behandlingen er kostnadseffektiv. Samlet sett betyr dette at behandlingen vil være kostnadseffektiv for en betydelig større gruppe enn det Kanis konkluderer med. Det er rimelig å anta at behandling av nesten alle med kortikosteroidindusert osteoporose vil være kostnadseffektivt.

## Appendiks 2 Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i Kunnskapssenterets analyse. I tillegg har vi forsøkt å beregne budsjettkonsekvenser for grupper utover de Kunnskapssenteret har analysert. Dette gjelder personer som har startet opp eller gjennomgått langvarig behandling med systemiske kortikosteroider som har BMD over -1,5.

Tabell 1 viser anslag på hvor mange kvinner over 65 år som vil få refundert alendronat innenfor ulike nivåer av redusert bentetthet fordelt på om de har hatt tidligere brudd eller ikke. Anslagene bygger på tall fra Tromsøundersøkelsen og Hordalandsundersøkelsen. Tallene inkluderer kvinner med kortikosteroidindusert osteoporose, men ikke menn. For gruppen med BMD mellom -1,5 og -2 er det antatt at ingen kvinner har tidligere brudd pga mangel på data. Dette er antagelig for lavt.

Tabell 1. Anslag på antall kvinner som vil få refusjon innen ulike grupper definert ved alder, BMD og om de har hatt tidligere brudd eller ikke

Pasientgruppe	-1,5 til -2	-2 til -2,5	under -2,5	Totalt
Kvinner 65 til 74 år uten brudd	17 600	4 500	7 800	29 900
Kvinner 65 til 75 år med brudd		7 200		7 200
Kvinner over 75 år uten brudd	17 200	7 000	18 000	42 200
Kvinner over 75 år med brudd		12 600		12 600
Totalt	34 800	31 300	25 800	91 900

Det er her antatt at kun en andel av kvinnene som oppfyller refusjonsvilkårene faktisk vil starte behandling med alendronat og at denne andelen vil reduseres ut fra gruppens risiko for brudd. Dette er vist i tabell 2. Dette fordi behandlingen kan være forbundet med bivirkninger og fordi tablettene kan være ubekvemme å ta. Dette samtidig som kvinnene antagelig ser

mindre nytte i behandlingen jo mindre risiko for brudd de har. Internasjonale studier tyder på at andelen som faktisk tar i bruk behandling mot osteoporose er nokså lav. I Sverige hvor bisfosfonatene har refusjon for behandling av postmenopausal osteoporose generelt, dvs. ikke begrenset til etablert osteoporose, var prevalensen av bruken ca 5 % hos kvinner over 50 år. Dette samtidig som det er anslått at 21 % av kvinnene over 50 år har osteoporose, dvs. at kun ¼ av de potensielle pasientene står på behandlingen (5). Vårt anslag kan derfor overvurdere andelen som faktisk tar alendronat i bruk. På den annen side viser tall fra reseptregisteret at få avslutter behandlingen igjen i løpet av de første par årene i Norge sammenliknet med andre land. Hvordan det er i Norge sammenliknet med Sverige og Danmark er ukjent. Dette er veldig usikre tall.

Tabell 2. Andel som faktisk vil ta i bruk alendronat

BMD	Brudd	Ikke brudd
<= -2,5 STD		0,6
> - 2,5 til <= -2	0,6	0,5
> - 2 til <= -1,5	0,5	0,4

Britiske tall antyder at 0,5 % av den voksne befolkningen til en hver tid står på langvarig behandling med kortikosteroider definert som at de får mer enn en resept per år (8). Dette tilsvarer ca. 18 000 nordmenn. Legemiddelverket har fått tall over antall pasienter som har brukt ulike mengder prednisolon i 2008 (se tabell 3). En definert døgndose prednisolon er 10 mg. Vi har konsentrert oss om prednisolon da dette legemidlet sto for 82 % av solgte definerte døgndoser systemiske kortikosteroider i 2008 og flere av de andre legemidlene i stor grad brukes til korttidsbehandling.

Tabell 3. Antall brukere av ulike antall definerte døgndoser prednisolon i 2008.

DDD	Antall brukere	Sum DDD 2008
>90	63 481	14 259 884
>100	48 431	12 755 561
>110	48 365	12 748 569
>120	48 285	12 739 307
>150	36 481	11 024 622
>200	22 708	8 319 118

Kilde: Reseptregisteret

Tabellen viser at det var hele 63 481 pasienter som brukte mer enn 90 definerte døgndoser i 2008. Nå er det imidlertid mange som får akkurat 100 definerte døgndoser, noe som antagelig henger sammen med pakningsstørrelsene. Det synes derfor riktig å definere bruk utover tre måneder som å tilsvare mer enn 100 definerte døgndoser. Dette gir ca 48 000 tusen langtidsbrukere av prednisolon. Dette kan imidlertid være et noe høyt tall da enkelte pasienter som bruker store doser over kort tid kan komme opp i slike doser. Trekker vi fra de som kun fikk en resept var det likevel ca 45 000 som fikk mer enn 100 definerte døgndoser.

Selv om det er ca 45 000 langtidsbrukere av kortikosteroider vil antallet nye pasienter som får refusjon bli betydelig lavere. Dette skyldes særlig to forhold:

1. Alle potensielle brukere vil ikke starte opp behandling. Legemiddelverket antar at om lag 50 % vil starte opp behandling med alendronat, dvs. 22 500.
2. Blant langtidsbrukerne vil det antagelig være en god del kvinner som har lav bentetthet og er over 65 år og således er inkludert pasienttallene i tabell 1 selv om de

ikke nødvendigvis har postmenopausal osteoporose. Dette fordi disse tallene bygger på bentetthetsmålinger der man ikke kan skille mellom ulike årsaker til den lave bentettheten. Rødevand anslår at ca halvparten av langtidsbrukere av kortikosteroider vil utvikle osteoporose eller osteoporotiske brudd. Antallet som utvikler osteopeni vil antagelig være enda større. Legemiddelverket anslår grovt at ca 7 500 kvinner allerede er inkludert i tallene over.

Samlet sett anslår Legemiddelverket at refusjon av alendronat for langtidsbrukere av systemiske kortikosteroider over noen år vil gi 15 000 nye pasienter som får refusjon. Hvis vi legger pasienter som står på langvarig kortikosteroidbehandling til tallene over vil tiltaket dermed på sikt føre til at ca 107 000 nye pasienter får refusjon for alendronat. Dette er et grovt anslag for noen år fram i tid når effektene av refusjonsutvidelsen har stabilisert seg.

Tabell 3 viser anslag på folketrygdens refusjonsutgifter ved utvidelse av refusjonsvilkårene til å omfatte kvinner over 65 år med ulike nivåer av BMD og om man stiller krav til tidligere brudd eller ikke.

Tabell 3. Anslag over merutgiftene ved utvidelse av refusjonsvilkårene til ulike grupper definerte ved BMD og om kvinnene har hatt tidligere brudd eller ikke. Kroner.

Pasientgruppe	-1,5 til -2	-2 til- 2,5	under - 2,5	Totalt
Kvinner 65 til 74 år uten brudd	15 681 600	4 009 500	6 949 800	26 640 900
Kvinner 65 til 75 år med brudd	0	6 415 200	0	6 415 200
Kvinner over 75 år uten brudd	15 325 200	6 237 000	16 038 000	37 600 200
Kvinner over 75 år med brudd	0	11 226 600	0	11 226 600
Totalt	31 006 800	27 888 300	22 987 800	81 882 900

Det er her antatt en pris på alendronat som tilsvarer den gjennomsnittlige pris per pasient i reseptregistrets statistikk, dvs. 891 kroner per år.

Hvis man legger til menn og kvinner som står på langvarig kortikosteroidbehandling kommer man opp i en merutgift på 95 mill. kroner. Folketrygdens andel av dette anslås til 90 %, dvs. 86 mill. kroner.

Det er rimelig å anta det vil skje en gradvis økning i utgiftene over noen år. Dette er vist i tabell 4.

Tabell 4. Anslag over gradvis økning i merutgiftene ved utvidet refusjon for alendronat fram til 2015. Mill. kroner.

2011	2012	2013	2014	2015
43	60	77	82	86

Tall fra reseptregisteret viser at nesten all bruk (97 % av omsetningen) av alendronat i 2008 gikk på blå resept. Individuell refusjon for alendronat er meget liten da regelverket i stor grad utelukker dette.

Tabell 5. Omsetning av alendronat i 2008

	Pasienter	Kroner
Begge kjønn	51 753	45 464 952
Kvinne	46 281	41 241 152
Mann	5 472	4 223 800

Kunnskapssenterets helseøkonomiske analyse ser på en kohort av kvinner som starter behandling med alendronat. Over tid vil imidlertid gamle pasienter falle fra og nye komme til. Netto effekt av dette vil antagelig være at antall kvinner som får behandling med alendronat øker pga veksten i antall eldre. Dette betyr at det reelle antallet pasienter 5 eller 10 år fram i tid vil kunne bli noe høyere enn anslaget over antyder. Kunnskapssenterets modell er imidlertid en modell med en lukket kohort og tillater dermed ikke å gjøre denne type beregninger. Effekten av dette vil imidlertid være liten de første årene.

Det er en mulighet for at legene forskriver utover refusjonsvilkårene for alendronat. Hvis så er tilfelle vil noe av utgiftene ved å utvide refusjonsvilkårene allerede være inkorporert i dagens refusjonsutgifter. Helseøkonomiforvaltningen gjorde en kontroll på forskrivning på blå resept for osteoporose i 2007. Kontrollen gjaldt resepter fra april 2006 til april 2007. Det var kun 422 av 589 resepter hvor man kunne konkludere om det forelå brudd på refusjonsvilkårene eller ikke. I 278 saker konkluderte man med at det forelå brudd. De fleste av bruddene gjaldt mangel på benmassemåling. Om disse pasientene hadde benmasse under -2,5 standardavvik vet vi altså ikke. For 56 av reseptene (dvs. 13 % av saker hvor man kunne konkludere og 10 % av alle saker) forelå det ikke dokumentasjon av lavenergi-brudd. I ca 30 saker viste benmassemåling for høye verdier. Kravet til benmasse gjelder imidlertid ubehandlet ved oppstart av behandling noe som ikke er spesifisert i vilkåret. Krav til BMD-måling ble innført 1.mars 2006. Hvis BMD-måling er foretatt på pasienter som allerede har stått på behandling med legemidler mot osteoporose en stund kan det at BMD er over -2,5 ikke sees som bevis for at vilkåret ikke er oppfylt. Dermed ser det ut til at det kun er i mellom 10 % og 15 % av forskrivningene man kan konkludere med at refusjonsvilkårene for lavenergi-brudd og benmasse ikke er oppfylt, selv om det hefter en usikkerhet ved et betydelig antall av forskrivningen. Ut fra dette kan det være rimelig å trekke fra 10 – 15 % fra de beregnede merutgiftene. Dette er vist i tabell 6.

Tabell 6. Anslag over merutgifter gitt at antatt feilforskrivning trekkes fra. Mill. kroner.

2011	2012	2013	2014	2015
37	51	66	69	73

Alendronat har i dag også refusjon for menn. Refusjonsvilkårene for menn sier intet om årsaken til osteoporosen slik at det er uklart om menn med medikamentindusert osteoporose kan få refusjon per i dag. Anslaget over kan derfor være litt for høyt. Det er var i 2008 ca 5 472 menn som kjøpte alendronat, dvs. ca 1/10 av det totale antall pasienter.

### **Innsparing på andre budsjetter.**

Økt bruk av alendronat i gruppene som ikke har refusjon per i dag vil på sikt føre til reduksjon i antall brudd sammenliknet med om man ikke utvider refusjon. Redusert antall brudd vil bety utsatte dødsfall, færre sykehusinnleggelser, mindre utgifter til rehabilitering, færre sykehjemsinnleggelser osv. I en stor andel av gruppen som det foreslås å gi refusjon til vil bruk av alendronat, ifølge Kunnskapssenterets beregninger, føre til netto innsparinger på helse- og pleiebudsjetten. Kun for gruppen mellom 65 år og 74 år med BMD mellom -1,5 og

-2,5 vil tiltaket ikke gi netto innsparinger. Denne gruppen utgjør ca ¼ av hele gruppen det foreslås å gi refusjon til. Samlet sett vil imidlertid tiltaket gi netto innsparinger. Dette er vist i tabell 7.

Tabell 7. Beregning av netto merutgifter/innsparinger for ulike kohorter av kvinner i deres gjenstående levetid gitt at alle pasienter i gruppen starter opp behandling med alendronat.

Alder	Antall kvinner uten tidligere brudd			Antall kvinner med tidligere brudd	Kvinner uten tidligere brudd. Kostnader.			Kvinner med tidligere brudd. Kostnader.
	T-skår (-1.5,-2.0)	T-skår (-2.0,-2.5)	T-skår (-2.5,->)	T-skår (-2,0,->)	T-skår (-1.5,-2.0)	T-skår (-2.0,-2.5)	T-skår (-2.5,->)	T-skår (-2,0,->)
55-64	43 000	18 000	15 000	14 000	154 400 000	57 400 000	46 300 000	24 300 000
65-74	44 000	9 000	13 000	16 000	72 500 000	5 800 000	-4 100 000	-128 300 000
75 og eldre	43 000	14 000	30 000	31 000	-184 900 000	-104 400 000	-339 100 000	-1 169 800 000
Totalt	130 000	41 000	58 000	61 000	42 000 000	-41 200 000	-296 900 000	-1 273 800 000

Legemiddelverket har foreslått refusjon for kvinner 65 år og eldre med T-skår lavere enn -1,5 uavhengig av tidligere brudd. Basert på tallene i tabellen er den samlede innsparing anslått til 1,85 milliarder kroner for den potensielle pasientgruppen over dennes gjenstående levetid. Innsparingen kan ikke leses direkte ut av tabellen da modellen ikke har separate tall for pasienter med brudd med T-skår over og under -2,5. Anslaget er derfor basert på en gjetning på hvor stor andel av den totale innsparingen i gruppen med brudd som vil komme i gruppen med T-skår mellom -2,0 og -2,5. Dette gir en samlet innsparing på 1,85 milliarder kroner for den potensielle pasientgruppen over dennes gjenstående levetid. Det understrekes at dette er netto innsparing, dvs. at legemiddelutgiftene er inkludert i regnestykket. Innsparingene er beregnet i forhold til hele den potensielle pasientpopulasjonen. Det er imidlertid kun en andel av disse pasientene som antas faktisk å starte behandling. Hvis man kun inkluderer de pasientene som antas faktisk å starte opp behandling blir innsparingen lavere enn vist i tabell 6. Innsparingen anslås til om lag 1,1 milliarder kroner. Da er imidlertid også de med tidligere brudd som allerede har refusjon i dag inkludert. Det har ikke vært mulig å trekke ut disse fordi det ikke finnes separate effektdata for kvinner med brudd med T-skår fra -2 til -2,5 og lavere enn -2,5. Den anslåtte innsparingen er dermed for høy. Man må imidlertid også legge til innsparinger for pasienter som har startet opp eller skal starte opp langvarig behandling med kortikosteroider, men som ikke har fått målt lav BMD. Den samlede effekten av disse justeringene på innsparingene er usikker. Legemiddelverket nedjusterer ut fra dette den anslåtte innsparing til ca 900 millioner kroner fordi det antas at kvinnene som alt har refusjon utgjør en større gruppe med høyere risiko.

Det vil imidlertid ta noe tid før tiltaket begynner å få effekt. Det første året vil innsparingene være minimale for så å øke etter hvert. Det betyr at man må være villig til å gjøre en investering i form av merutgifter de første årene for å kunne høste en gevinst i form av betydelige innsparinger på sikt. Innsparingene vil inntreffe på ulike områder i helse og pleiesektoren, men den klart største andelen vil falle på sykehus og sykehjem.

I tillegg til innsparingene vil tiltaket gi betydelige gevinster for pasientene i form av vunne leveår og færre antall brudd som fører til bedret livskvalitet. Dette er vist i tabell 7. Her er det vist unngåtte brudd og vunne leveår for hele den potensielle pasientgruppen. Samlet sett vil man vinne anslagsvis 2 507 leveår, unngå 2 360 hoftebrudd og 1 666 kliniske vertebrale brudd i gruppene det er foreslått å gi refusjon til.

Tabell 7. Leveår vunnet og unngåtte brudd i ulike pasientgrupper gitt at alle i pasientgruppen starter opp behandling med alendronat.

Pasientgruppe	Antall pasienter	Leveårsgevinst per pasient	Leveårsgevinst totalt	Hoftebrudd unngått	Kliniske vertebrale brudd unngått
≥75, BMD -2,5 til -2, med brudd	20 641	0,049	1 011	937	277
≥75, BMD lavere enn -2,5, uten brudd	29 721	0,018	535	476	376
≥75, BMD -2,5 til -2, uten brudd	14 385	0,014	201	163	149
≥75, BMD -1,5 til -2, uten brudd	42 605	0,012	511	397	356
≥75 totalt	107 352		2 259	1 973	1 158
≥65, BMD -2,5 til -2, med brudd	11 643	0,008	93	161	103
≥65, BMD lavere enn -2,5, uten brudd	13 080	0,003	39	73	98
≥65, BMD -2,5 til -2, uten brudd	9 366	0,003	28	28	66
≥65, BMD -1,5 til -2, uten brudd	43 946	0,002	88	125	241
≥65 totalt	78 035		248	387	508
Totalt	185 387		2 507	2 360	1 666

I praksis vil kun en andel av pasientene faktisk starte behandling. Det antas at tiltaket kan gi en gevinst på minst 1300 – 1400 leveår, 1300 unngått hoftebrudd og 900 unngåtte vertebrale brudd. Pasienter som står på langvarig behandling med kortikosteroider er ikke inkludert i beregningen. Det understrekes at det er stor usikkerhet knyttet til beregningene over.