

# ***Dlouhodobé modelování nákladové efektivity kyseliny zoledronové aplikované 1x ročně s perorálními bisfosfonáty v prevenci fraktur u žen v postmenopauzálním věku s osteoporózou***

Aleš Tichopád<sup>1</sup>, Petr Kutscherauer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CEEOR – Central and Eastern Europe Outcomes Research, Haar, SRN; <sup>2</sup>Novartis, s. r. o., Praha

## **Úvod**

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje osteoporózu jako systémové onemocnění skeletu charakterizované nízkou hustotou kosti a zhoršením mikroarchitektury kostní tkáně s následkem zvýšené kostní fragility (3,4). Nejčastěji se vyskytujícími jsou zlomeniny kosti stehenní, vertebrální zlomeniny a zlomeniny zápěstí. Většina vertebrálních zlomenin je symptomatických a jsou detekovány náhodně při rentgenu hrudníku nebo břicha. Vertebrální zlomeniny mohou vést k akutní bolesti přetrvávající několik týdnů a k chronické tupé bolesti přetrvávající dlouhodobě. Kompresní zlomeniny obratle mohou vést k vývoji kyfózy a ke ztrátě tělesné výšky. Zlomenina femuru je u pacientek s osteoporózou poměrně běžné a velmi závažné zranění spojené s vysokou mortalitou a morbiditou, zvláště ve vyšším věku.

Osteoporóza je onemocnění s vysokou prevalencí u žen po menopauze (postmenopauzální osteoporóza – PMO). Mezinárodní nadace pro osteoporózu (5) uvádí, že ve světě jí trpí 200 milionů lidí. Národní nadace pro osteoporózu (6) odhaduje, že v USA má osteoporózu až 10 milionů obyvatel. Epidemiologická informace o incidenci osteoporotických zlomenin říká, že ve věku 60–70 let je postižena zlomeninou jedna ze tří žen a ve věku nad 80 let jsou to dvě ze tří žen (7). V roce 1990 dosahovaly v Evropě náklady na osteoporotické zlomeniny 36 miliard eur, přičemž 68 % z této částky představovaly náklady na zlomeniny femuru. Očekává se, že v důsledku stárnutí populace vzrostou do roku 2050 náklady až na 76,8 miliard eur (8).

V České republice se prevalence osteoporózy odhaduje na 5–8 % populace (9, 24). Riziko vzniku zlomeniny femuru u žen s PMO ve věku nad

50 let bylo vypočteno na 17 %, přičemž 20 % postižených umírá v průběhu prvního roku po zlomenině. Vertebrální zlomeniny se vyskytují u 11 % žen starších 50 let.

Hlavními skupinami látek používaných v léčbě PMO jsou:

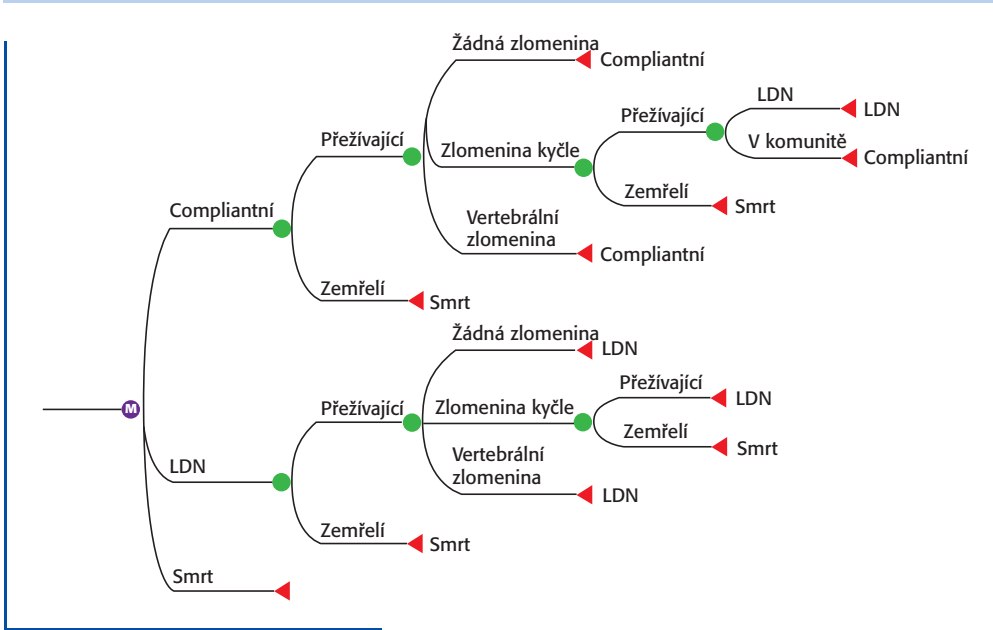
- antiresorpční látky – bisfosfonáty, kalcitonin, selektivní modulátory estrogenových receptorů;
- anabolika – teriparatid [rhPTH(1-34)]
- látky působící jinými mechanismy – strontium ranelát.

Bisfosfonáty jsou nejlépe prozkoumanou třídou léků a nejpoužívanější skupinou léků pro léčbu osteoporózy, s prokázaným dobrým dlouhodobým bezpečnostním profilem. Perorální bisfosfonáty (OB) jsou k dispozici pro podávání jednou denně, jednou týdně nebo jednou za měsíc, ale léčba se řídí přísnými požadavky na dávkování a může být provázena nežádoucími účinky v horní části gastrointestinálního traktu, pokud nejsou bisfosfonáty správně podávány.

Národní doporučené postupy byly vytvořeny v mnoha zemích. Zatímco většina z nich se zabývá účinností a bezpečností, pouze některé, např. vydané National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ve Velké Británii (10), se zabývají také nákladovou efektivitou. Mnohé postupy uznávají vliv PMO na kvalitu života, ale jen málo výsledků podporujících léčebné postupy pochází z dotazníků od pacientů.

Je-li doporučována sekvenční terapie, bisfosfonáty (zejména alendronát) jsou typicky prezentovány jako lék první volby pro léčbu PMO. Novější doporučené postupy zmiňují již i náklady zejména s ohledem na generický alendronát. Podle Lindsaye (11) 25 % pacientů s vertebrální zlomeninou utrpí další zlomeninu v průběhu

**Obrázek 1a** Struktura stromu Markovova modelu pro kyselinu zoledronovou



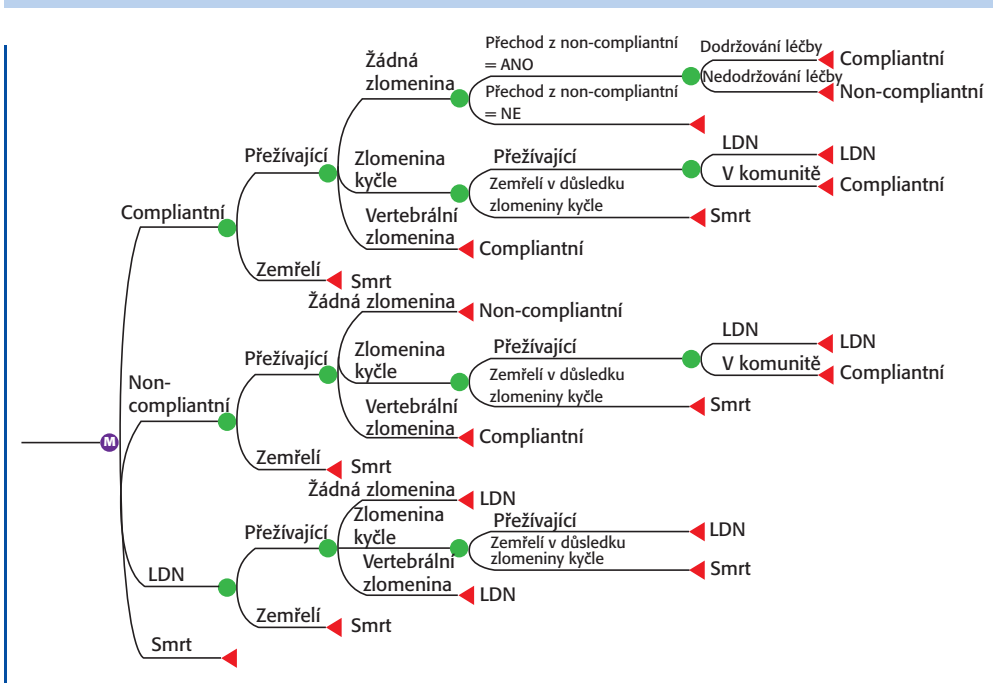
Zahrnuje tři stavy; *compliantní*, *LDN* a *smrt*. Ve srovnání s modelem perorálních bisfosfonátů chybí stav *non-compliantní*. Předpokládá se, že každý pacient dostává infuzi jednou ročně, přičemž nízká compliance ve smyslu ukončení léčby nebo zpoždění v podání dávky byla zahrnuta v datech ve stavu *compliantní*.

prvního roku. K tomu přispívá mnoho faktorů. V první řadě je potřeba účinnější medikace v prevenci fraktur, s lepším profilem snášenlivosti a bezpečnosti. Navíc výsledky léčby by mohly být mnohem lepší při vyšší adhezenci pacienta k terapii. Nízká compliance k preventivní terapii vede ke zvýšenému riziku zlomenin obratlů a femuru (12). Terapii OB ukončilo po 6 měsících přibližně 35 % pacientů a do konce prvního roku 50 % (13–17).

Struktura kyseliny zoledronové vykazuje vysokou afinitu ke kostnímu minerálu a inhibuje klíčový regulační enzym (syntázu

farnesylypyrofosfátu), proto je antiresorpční účinek kyseliny zoledronové dlouhodobý. To minimalizuje potřebné množství léku a dovoluje jednoduché podávání jednou roční dávkou. Kyselina zoledronová jednou ročně významně snižuje riziko fraktur (2,18) ve srovnání s placebem. To je staví do pozice alternativy k perorálním bisfosfonátům, navíc s vhodnějším dávkovacím režimem a s plnou compliance po dobu jednoho roku od podání. Na tomto místě jsme porovnali nákladovou efektivitu kyseliny zoledronové jako alternativy ke generickému alendronátu v modelu s horizontem celoživotní léčby pacienta

**Obrázek 1b** Struktura stromu Markovova modelu pro perorální bisfosfonáty



Zahrnuje čtyři stavy; *compliantní*, *non-compliantní*, *LDN* a *smrt*. Stavy *compliantní* a *non-compliantní* byly vybaveny pravděpodobnostmi vypočtenými podle (1). Rizika fraktur byla specifická pro každý stav (1).

Pacient ve stavu *LDN* byl hodnocen jako 100% *compliantní*.

z pohledu plátce (zdravotní pojišťovny) v českém systému zdravotní péče.

## Metoda

Nákladová efektivita intervence kyselinou zoledronovou byla porovnávána s intervencí OB (alendronátem) a byly simulovány náklady a utility v PMO u žen ve věku od 50 let. Analýza sestávala ze dvou Markovových modelů zkonstruovaných v Tree Age Pro 2008 ([www.treeage.com](http://www.treeage.com)) (**obrázek 1**). Modely byly vybaveny přechodovými pravděpodobnostmi a stavovými hodnotami získanými z primárních publikací nebo z nich sekundárně odvozenými. Stavové hodnoty byly definovány náklady a utility spojenými se stavem a mezi jednotlivými stavy byly nedefinovány přechodové pravděpodobnosti. Celkové náklady na každého pacienta od počátku léčby až do smrti byly získány jako suma jednotlivých nákladů na medikamentózní léčbu, náklady na fraktury a přímé zdravotní náklady na pobyt v LDN. Délka cyklu v Markovově modelu byla jeden rok. Mikrosimulace proběhla v simulované kohortě 100 000 pacientů pro každý věk počátku léčby (stratum). Každý pacient vstupuje do modelu individuálně v definovaném věku (standardně 50 let) a zůstává v něm až do své smrti. Přechodem ze stavu do stavu (např. z non-compliant do LDN) po definované přechodové trajektorii (zlomenina femuru) je pacient ohodnocen ve smyslu nákladů a utility.

Každý přechod z jednoho stavu do jiného je náhodný proces (přesněji náhodný proces Monte Carlo) s definovanou přechodovou pravděpodobností. Pro každý simulovaný průchod modelem (zkouška, trial) je rozhodnutí o následujícím stavu odvozeno z distribuce pravděpodobnosti. Jinými slovy, každá simulace sestávající z jednotlivých zkoušek generuje více či méně odlišné výsledky konvergující ke stabilním hodnotám se zvyšujícím se počtem pacientů. Tudíž 100 000 pacientů v opakované simulaci bylo schopno vygenerovat dostatečně robustní (stabilní) výsledky. V práci Siris (1) a spol. jsou pacienti s PMO léčeni OB (n = 35 537) kategorizováni do dvou skupin: compliant a non-compliant. V souladu s tím byly vytvořeny v modelu OB dva stavy: compliant a non-compliant. Compliance byla definována parametrem Medical Possession Ratio (MPR). MPR se počítal jako podíl sumy dnů na medikaci k celkové době léčby. Pacienti byli compliantní, pokud MPR byl vyšší než

0,80, což je hodnota použitá v mnoha studiích. Perzistence 100 % se předpokládá u všech pacientů, tudíž se nepředpokládá úplné ukončení léčby, pouze přechod z compliant do non-compliant, a naopak. Každý pacient začíná s 50% pravděpodobností buď ve stavu compliant, nebo ve stavu non-compliant – podle publikované compliance na konci 1. roku (12). Pacienti ve stavu compliant zůstávají ve stavu compliant po zbytek života, zatímco pacienti ve stavu non-compliant se mohou za rok vrátit do stavu compliant a mají opět 50% šanci být non-compliant. Pro léčbu kyselinou zoledronovou byla použita 100% perzistence, neboť se podává jednou ročně. Nicméně údaje o účinnosti kyseliny zoledronové (2) byly získány z údajů od pacientů ze skupiny, která zahrnovala také ukončení léčby a rozdílnou compliance (opožděná návštěva ordinace pro další dávku apod.). Díky ročnímu dávkovacímu režimu model pro kyselinu zoledronovou neobsahuje stavy compliant a non-compliant. Toto je založeno na stejném předpokladu 100% perzistence jako v modelu OB.

Dále byl v modelu vytvořen stav LDN. Tento stav je dočasně osídlen částí pacientů po zlomenině femuru, kteří se sem dostanou na podkladě publikované pravděpodobnosti (19). Stejně jako ve výše uvedených stavech compliant a non-compliant je pacient vystaven riziku další zlomeniny nebo potenciálně letálním následkům zlomeniny femuru. Pravděpodobnosti rizika jsou pro tento stav specifické (19). Compliance pacientů v tomto stavu je odhadována na 100 %, neboť jsou pod stálým dohledem zdravotní sestry. Náklady spojené s tímto stavem jsou navýšeny o náklady na LDN placené z veřejného zdravotního pojištění.

Stav smrt je tzv. absorpční stav ukončující každou jednotlivou simulaci Monte Carlo. Pacienti se mohou dostat do tohoto stavu z jakéhokoliv stavu po zlomenině femuru nebo z jakékoliv jiné příčiny – přirozená mortalita pozadí (20).

## Náklady

Náklady byly získány z veřejných zdrojů specifických pro Českou republiku a od dotazovaných expertů (**tabulka 1**). Analýza byla provedena z perspektivy plátce (veřejné zdravotní pojištění, vše-

**Tabulka 1** Náklady

Popis	Cena	Zdroj
Roční úhrada alendronátu z v. z. p.	6 439 Kč	Číselník VZP č. 651 platný od 1. 1. 2008 Seznam SÚKL platný od 1. 4. 2008
Roční úhrada zoledronátu z v. z. p.	9 786 Kč	Novartis s.r.o.
Roční náklady na zlomeninu femuru	120 103 Kč	Kudrna K, Krska Z. Rozbor nákladů na léčbu zlomenin horního konce stehenní kosti. <i>Rozhl Chir</i> 2005;84:631–4
Roční náklady na vertebrální zlomeninu	27 375 Kč	Názor experta: 20 % nákladů na zlomeninu femuru
Roční náklady na úhradu zdravotní péče v LDN	292 000 Kč	Fiala P. Pacienti určení k likvidaci. Analýza nákladů na LDN na webu <a href="http://www.acmn.cz">www.acmn.cz</a> , webovém portálu Asociace českých a moravských nemocnic

**Tabulka 2** Utility

Popis	Utilita	Zdroj
První rok po zlomenině femuru u ženy s PMO	0,40	Coyle D, Cranney A, Lee KM, et al. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. <i>Pharmacoeconomics</i> 2001;19: 565–75.
Žena 55 let s PMO bez prodělané zlomeniny	0,90	Solomon DH, Kuntz KM. Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis. <i>Arthritis Rheum</i> 2000;43:1967–75.
Žena s PMO po zlomenině femuru umístěná v LDN	0,40	Solomon DH, Kuntz KM. Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis. <i>Arthritis Rheum</i> 2000;43:1967–75.
První rok po vertebrální zlomenině u ženy s PMO	0,64	Coyle D, Cranney A, Lee KM, et al. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. <i>Pharmacoeconomics</i> 2001;19:56–75.

obecná zdravotní pojišťovna České republiky). Dále byly započteny denní náklady na pobyt v LDN, avšak pouze přímé náklady na zdravotní péči placené z veřejného zdravotního pojištění.

### Utility

Utilita je hodnota mezi 0 a 1 vyjadřující kvalitu zdraví v různých stavech uváděná samotným pacientem. Vliv na zdraví byl měřen v získaných QALY vypočtených vynásobením každého roku života utilitou aktuálního zdravotního stavu (fraktura femuru, LDN apod.). Jelikož je utilita spojena s jedním rokem, každý rok přispívá svou utilitou měnící se od 0,0 (smrt) do 0,9 (žena pokročilejšího věku bez prodělané fraktury). Suma utilit přes očekávanou délku života je potom QALY. Koncept vyjadřující prožité roky ve zhoršeném zdraví jako roky perfektního zdraví je základní idea analýzy nákladové efektivity ve formě cost-utility analýzy. Koncept QALY se zejména hodí pro preventivní programy a srovnání dlouhodobých efektů. Utility pro výpočet QALY byly převzaty z publikovaných zdrojů (**tabulka 2**). Maximální utilita s hodnotou 0,9 byla použita pro rok bez zlomeniny. Rok po zlomenině femuru nebo v LDN byl oceněn utilitou 0,4. Rok po vertebrální zlomenině byl spojen s utilitou 0,64.

### Přechodové pravděpodobnosti

Pacienti ve stavech compliant a non-compliant v modelu s OB měli různou pravděpodobnost vzniku zlomenin. Tyto pravděpodobnosti byly prvotně převzaty z celkové populace žen s PMO s průměrným věkem 66,4 roku v průběhu dvou let (1). Pravděpodobnosti pacientů léčených ZA v průběhu 3 let byly převzaty ze studie HORIZON (2). Abychom získali stratifikaci výskytu fraktur podle věku za 1 rok, byly tyto agregované dvou- a tříleté pravděpodobnosti přepočteny metodou proporcionálního rizika mezi agregovaným rizikem a stratifikovaným rizikem podle žen s normálním BMD uve-

deným v práci Stevenson a spol. (19). Stejně byla na věku závislá pravděpodobnost umístění v LDN po zlomenině femuru (19). Přirozená mortalita pozadí byla nasimulována z mortalitních tabulek vydaných Českým statistickým úřadem (20).

### Nákladová efektivita

Nákladová efektivita vyjadřuje náklady na jednotku výsledku – zde na 1 získaný QALY. Abychom mohli ohodnotit nákladovou efektivitu zlepšené účinnosti kyseliny zoledronové ve srovnání s OB, jsou hlavní výsledky prezentovány jako podíl přírůstku nákladů a výsledků (ICER):

$$ICER = (C_{ZA} - C_{OB}) / (E_{ZA} - E_{OB})$$

kde  $C_{ZA}$  a  $C_{OB}$  označují náklady terapeutické intervence kyselinou zoledronovou a OB a  $E_{ZA}$  a  $E_{OB}$  označují výsledky terapeutické intervence kyselinou zoledronovou a OB. ICER může být také chápán jako cena za přidanou hodnotu výsledku (zdraví) oceňované strategie – zde je to 1 QALY získaný navíc nad rámec výsledků terapeutické intervence perorálními bisfosfonáty.

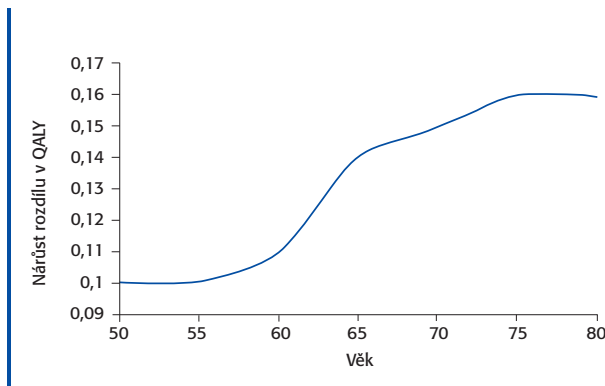
### Discounting

Roční sazba byla použita ve výši 3 % na straně nákladů i výsledků.

### Výsledky analýzy nákladové efektivity a analýzy citlivosti

Zoledronát vykázal inkrementální efekt v účinnosti vyjádřené v QALY ve srovnání s perorálními bisfosfonáty. Tento rozdíl činí nejméně 0,1 QALY a roste až k 0,16 QALY v závislosti na věku na počátku terapeutické intervence (**obrázek 2**).

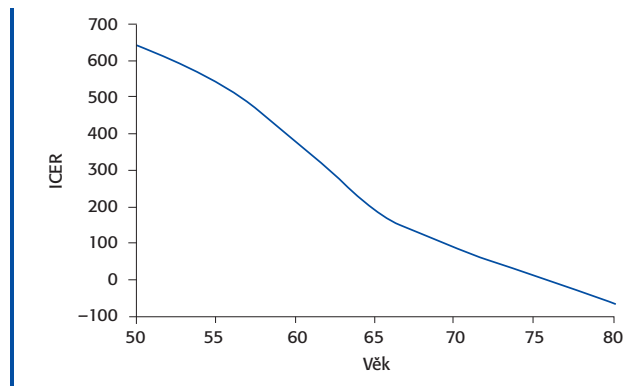
**Obrázek 2** Nárůst rozdílu v QALY mezi pacienty léčenými kyselinou zoledronovou a perorálními bisfosfonáty v závislosti na věku na počátku léčby



Nákladová efektivita (ICER) pro počátek léčby v 50 letech byla vypočtena na úrovni 642 710 Kč/QALY a s rostoucím věkem počátku léčby poklesla až na úroveň 184 064 Kč/QALY u 65letých žen a dále postupně klesala až k úspoře nákladů v 76 letech (obrázek 3).

I přes jinou strukturu modelu tento průběh křivky citlivosti ICER na věk počátku léčby odpovídá jiné publikované studii z roku 2008 (21), která srovnávala nákladovou efektivitu alendronátu s pacientem bez léčby.

**Obrázek 3** Vývoj inkrementální nákladové efektivity (ICER) v závislosti na věku na počátku léčby (tis. Kč/QALY)



## Závěr

Léčba kyselinou zoledronovou v podmínkách České republiky je nákladově efektivní na úrovni ICER 642 710 Kč/QALY již od 50 let věku, kdy začíná riziko vzniku postmenopauzální osteoporózy, a s rostoucím věkem ICER klesá až k nule. Z pohledu analýzy se léčba kyselinou zoledronovou jeví jako účinná a ekonomicky dostupná léčba s nízkým dopadem na veřejné finance a s vysokým přínosem pro pacienta.

## Literatura

- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013–22.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
- Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107–10.
- World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. WHO technical report series 921. Geneva: WHO; 2003. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_921.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf)
- International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics about osteoporosis and its impact. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>
- National Osteoporosis Foundation. America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National osteoporosis Foundation; 2002. <http://www.nof.org/advocacy/prevalence/index.htm>
- Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175–7.
- Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16:229–38.
- Stepan J. Osteoporosis and goals for treatment. *Klin Farmakol Farm* 2005;19:229–34.
- National Institute for Health and Clinical Excellence; [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Lindsay R, Burge RT, Strauss DM. One year outcomes and costs following a vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:78–85.
- Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007;18:711–19.
- Ettinger B, Pressman A, Schein J, et al. Alendronate use among 812 women: prevalence of gastrointestinal complaints, non-compliance with patient instructions, and discontinuation. *J Manag Care Pharm* 1998;4:488–92.
- Lombas C, Hakim C, Zanchetta JR. Compliance with alendronate treatment in an osteoporosis clinic. Presented at ASBMR, September 2001.
- Ettinger M, Gallagher R, Amonkar M, et al. Medication persistence is improved with less frequent dosing of bisphosphonates, but remains inadequate. *Arthritis Rheum* 2004;15(Suppl):S513–14.
- Solomon DH, Morris C, Cheng H, et al. Medication use patterns for osteoporosis: an assessment of guidelines, treatment rates, and quality improvement interventions. *Mayo Clin Proc* 2005;80:194–202.
- Lo JC, Pressman AR, Omar MA et al. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:922–8.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–809.
- Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1–160.
- Czech Statistical Office; [www.czso.cz](http://www.czso.cz)
- Kanis JA, Adams J, Borgström F, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008;42:4–15.