

Analiza kosztowej efektywności leczenia złamań osteoporotycznych w powiązaniu z algorytmem FRAX na próbie populacji Polski

Cost-effectiveness Analysis of Treatment of Osteoporotic Fractures in Relation to FRAX Algorithm in a Sample of Polish Population

Jarosław Amarowicz^{1(B,D,E,F)}, Dorota Bolisęga^{2(A,C,D,E,G)}, Jakub Rutkowski^{2(A,C,D,E,G)},
Anna Kumorek^{1,3(B,C,D)}, Edward Czerwiński^{1,3(A,F)}

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Nauk o Zdrowiu Zakład Chorób Kości i Stawów, Kraków, Polska

² HTA Consulting, Kraków, Polska

³ Krakowskie Centrum Medyczne, Polska

¹ Jagiellonian University Medical College, Faculty of Health Sciences, Department of Bone and Joint Diseases, Kraków, Poland

² HTA Consulting, Kraków, Poland

³ Cracow Medical Centre, Kraków, Poland

STRESZCZENIE

Wstęp. Rosnąca liczba złamań niskoenergetycznych staje się coraz większym ciężarem dla publicznej służby zdrowia. Celem pracy było określenie 10-letniego ryzyka złamania bliższego końca kości udowej i/lub innego głównego złamania osteoporotycznego, od którego leczenie farmakologiczne pacjentek staje się kosztowej efektywne.

Materiał i metody. Badanie miało charakter retrospektywny, oparto je na grupie 1024 pacjentek Krakowskiego Centrum Medycznego. Określenie progu kosztowej efektywności oparto o preparat wyznaczający podstawę limitu w grupie limitowej 147.0 (leki stosowane w chorobach kości – bisfosfoniary doustne – kwas alendronowy i ryzendronowy) w czerwcu 2013 roku (Alendrogen 70 mg). W analizie skupiono się na terapii 3 i 5-letniej. Uzyskany wynik porównano z wynikami FRAX (oparty o populację polską i angielską) wyliczonego dla wszystkich pacjentek w grupie badanej.

Wyniki. Wyniki modelu wykazały, że leczenie w grupie wiekowej 50 do 60-65 lat jest kosztowej efektywne na podobnym poziomie 10-letniego ryzyka złamania głównego (niezależnie od czasu trwania terapii). Po 65 roku życia zaobserwować można wyraźny spadek opłacalności terapii. Wyniki sugerują, że dla kobiet po 50 roku życia terapia jest opłacalna, jeśli 10-letnie prawdopodobieństwo głównego złamania osteoporotycznego wynosi co najmniej 5,1% i 6% odpowiednio dla terapii 3 i 5-letniej.

Wnioski. 1. Badanie dowodzi, że leczenie farmakologiczne pacjentek objętych analizą, okazało się być kosztowej efektywne dla zdecydowanej większości z nich. 2. Analiza jednocześnie wykazała, że istnieje silna zależność pomiędzy wynikami a narzędziem użytym do określenia prawdopodobieństwa wystąpienia złamania.

Słowa kluczowe: osteoporoza, złamanie, prawdopodobieństwo, kosztowej efektywność, FRAX

SUMMARY

Background. The increasing incidence of osteoporotic fractures is becoming a growing burden on the health service. Due to the high cost of treatment, these fractures require a broader look at the underlying problem. The aim of the study was to assess the 10-year probability of hip fracture or any other major osteoporotic fracture at which the treatment becomes cost-effective.

Material and methods. This was a retrospective study of a group of 1,024 patients. The cost-effectiveness of pharmacological low-energy fracture prevention was analyzed by means of the medication defined as the reimbursement limit basis in the reimbursement limit group 147.0. (medications used in bone diseases) in July 2013 (Alendrogen 70 mg). 3- and 5-year therapies were analysed. The outcome was compared with the results of FRAX® (ofr the Polish and British population) in every patient.

Results. The model for calculating cost-effectiveness showed that treatment after the age of 50 until the age of 60-65 years is cost-effective at a similar level of 10-year major fracture probability (regardless of treatment duration). After the age of 65, there is a clear decline in the profitability of the therapy. The results indicate that, for the population of women aged >50 years, the treatment is cost-effective when the 10-year major fracture probability equals 5.1% and 6% for a 3- and 5-year therapy, respectively.

Conclusions. 1. The study showed pharmacological treatment to be cost-effective in a large group of patients forming the study population. 2. The analysis also revealed a strong correlation between study results and the specific tool employed to define fracture probability.

Key words: osteoporosis, fracture, probability, cost-effectiveness, FRAX

WSTEP

Wraz ze starzejącym się społeczeństwem, złamania osteoporotyczne stają się coraz większym obciążeniem dla służby zdrowia. Złamania te, w związku z dużymi kosztami leczenia, jakie generują, wymagają szerszego spojrzenia na problem, z jakiego wynikają.

Skalę problemu podkreślają badania i analizy, wskazujące na drastycznie rosnącą liczbę złamań co roku. Szacuje się, że w Polsce do 2035 roku, liczba złamań niskoenergetycznych wzrośnie w stosunku do statystyk z 2008 roku o 64,4% [1,2].

Kobiety po 50 roku życia należą do grupy osób szczególnie narażonych na złamania niskoenergetyczne związane z osteoporozą. Szacuje się, że aż co 3-cia kobieta w wieku pomenopauzalnym dozna w ciągu najbliższego roku złamania osteoporotycznego [3-5]. Ze względu na bardzo wysokie koszty leczenia, szczególną uwagę poświęca się złamaniom bliższego końca kości udowej. Wiąże się to także z faktem, że niezależnie od podjętego sposobu leczenia, w ciągu roku od złamania umiera 10-20% kobiet i 25% mężczyzn. Z kolei spośród osób, które przeżyją, nawet 50% staje się niepełnosprawne [6-9].

Celem niniejszego opracowania było określenie 10-letniego prawdopodobieństwa złamania bliższego końca kości udowej (jako najbardziej kosztownego) lub innego głównego złamania osteoporotycznego (kręgosłup, kość ramienna, kość promieniowa), przy którym leczenie farmakologiczne pacjenta staje się opłacalne (zgodnie z definicją opłacalności wg Agencji Oceny Technologii Medycznych).

Wychodząc naprzeciw problemowi, autorzy podjęli się próby określenia szacunkowych kosztów leczenia osteoporozy w Polsce, a także określenia progu terapeutycznego leczenia w zależności od wartości 10-letniego prawdopodobieństwa złamania osteoporotycznego (model kosztów – użyteczności). Problem, do jakiego odnosi się konieczność określenia progu terapeutycznego, stanowi opłacalność farmakologicznego leczenia osteoporozy. W związku z kosztami, jaki takie leczenie generuje oraz jaki generują potencjalne złamania powstaje pytanie, przy jakim ryzyku wyjściowym wystąpienia złamania opłacalne jest wprowadzenie leczenia farmakologicznego. Obecnie, zgodnie z definicją Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dla Polski przyjmuje się, że leczenie w Polsce jest opłacalne, kiedy koszt uzyskania jednego efektu zdrowotnego np. QALY (lata życia skorygowane jakością – Quality Adjusted Life Years) przy zastosowaniu terapii A w miejsce terapii B nie przekracza 3-krotności PKB (produkt krajowy brutto) per capita (na rok 2011 – 111 471 zł). Koszty związane ze złamaniami można podzielić na bezpośrednie (medyczne i niemedyczne) i pośrednie (niemedyczne

BACKGROUND

The increase in the incidence of osteoporotic fractures – one of the effects of population aging – is becoming an increasing burden on the health service. Due to the high cost of treatment, these fractures require a broader look at the underlying problem.

A dramatic yearly increase in the incidence of fractures has been confirmed in a number of studies and analyses. It is estimated that by 2035 the number of fragility fractures in Poland will increase by 64.4% as compared to statistical data from 2008 [1, 2].

Women over 50 are particularly vulnerable to low-energy fractures associated with osteoporosis. It is estimated that as many as every third postmenopausal woman will suffer an osteoporotic fracture in the coming year [3,4,5]. Hip fractures, due to a very high cost of treatment, are given particular attention. It is also associated with the fact that, regardless of the treatment administered, 10-20% of women and 25% of men die within a year after sustaining a hip fracture and, among those who survive, up to 50% become disabled [6-9].

The aim of this analysis was to determine 10-year probability of hip fracture (the most costly osteoporotic fracture) or any other major osteoporotic fracture (spine, humerus, radius) at which pharmacological treatment becomes cost-effective as defined by the Agency of Medical Technology Assessment (Agencja Oceny Technologii Medycznych).

We decided to determine the cost of treating osteoporosis in Poland and to determine the therapeutic threshold with relation to various levels of 10-year osteoporotic fracture probability (cost-utility model). The cost-effectiveness of pharmacological treatment of osteoporosis was the motivation for defining the therapeutic threshold. The scale of costs generated by osteoporosis treatment and falls prompts the need to identify the fracture risk value that would justify commencing a drug therapy. Currently, as stated by the Agency for Health Technology Assessment (AHTAPol), in Poland it is assumed that the treatment is cost-effective when the cost of obtaining a health effect such as a QALY (Quality-Adjusted Life Years) using a therapy A in place of a therapy B does not exceed three times the GDP (gross domestic product) per capita (111,471 PLN in 2011). Costs associated with fractures can be divided into direct (medical and non-medical) and indirect (non-medical – mainly referring to the reduced productivity of patients). The direct medical costs (directly related to the treatment of the patient) discussed in this publication consist mainly of expenditure on medications, medical procedures, laboratory tests, specialist consultations and rehabilitation in a hospital and/or an outpatient setting [10].

– głównie dotyczące zmniejszonej produktywności pacjentów). Bezpośrednie koszty medyczne (związane w sposób bezpośredni z leczeniem pacjenta), którymi autorzy zajęli się w tej publikacji, obejmują głównie wydatki poniesione na leki, zabiegi, badania laboratoryjne, konsultacje u specjalistów oraz rehabilitację w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych [10].

Biorąc pod uwagę takie dane epidemiologiczne oraz fakt starzejącego się społeczeństwa, oczywista staje się konieczność dokładnej analizy problemu, w szczególności w kontekście zapobiegania złamaniom niskoenergetycznym.

MATERIAŁ I METODY

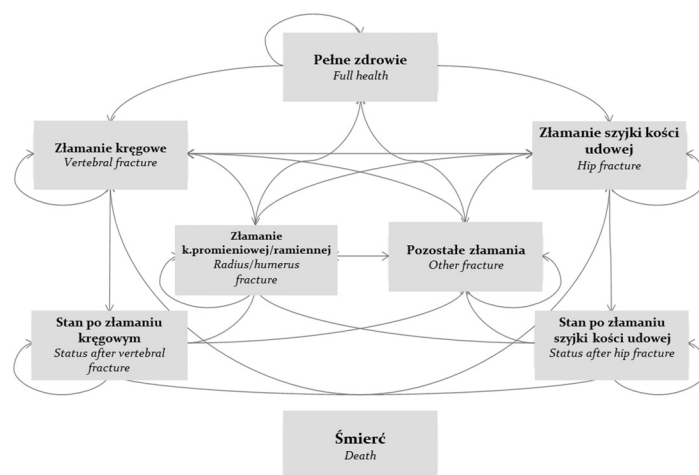
W celu określenia aktualnych kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą, oparto się na wynikach retrospektywnego badania kosztowego przeprowadzonego przez Zakład Chorób Kości i Stawów, koszty jednostkowe procedur opracowano przy pomocy firmy HTA Consulting (na podstawie aktualnych na lipiec 2011 roku odpowiednich zarządzeń Ministra Zdrowia oraz rozporządzeń prezesa NFZ). Celem przybliżenia przebiegu osteoporozy i możliwości wystąpienia złamania niskoenergetycznego u pacjenta zastosowano model Markowa, którego stany odpowiadają kolejnym stadiom choroby (Ryc. 1). W modelu tym ujęto 8 stanów zdrowia, w tym: pełne zdrowie, złamanie kręgowe, złamanie bliższego końca kości udowej (bkk), złamanie kości promieniowej / ramiennej, pozostałe złamania, stan po złamaniu kręgowym, stan po złamaniu szyjki kości udowej oraz zgon. Pozostałe złamania zdefiniowano jako złamania stopy, żeber, kostki, podudzia, obojczyka lub miednicy. Symulacja życia pacjenta rozpoczyna się od przypisania pacjentowi stanu pełnego zdrowia. Następnie w kolejnych cy-

Taking into account the above-mentioned epidemiological data and population aging, the need for a thorough analysis of the problem becomes obvious, particularly in the context of the prevention of low-energy fractures.

MATERIAL AND METHODS

The evaluation of the current cost of osteoporosis treatment is based on the results of a retrospective study conducted by the Department of Bone and Joint Diseases of the Jagiellonian University Medical College. Unit procedure costs were developed with the support of HTA Consulting (based on the relevant regulations of the Minister of Health of July 2011, and the regulations of the President of the National Health Fund).

The course of osteoporosis and the possibility of the occurrence of a low-energy fracture are presented on a Markov model which represents the consecutive stages of the disease (Fig. 1). The Markov model recognizes eight health conditions: full health, a vertebral fracture, a hip fracture, a radius/humerus fracture, other fractures, status post vertebral fracture, status post hip fracture, and death. "Other fractures" are defined as fractures of the foot, ribs, ankle, crus, collarbone and pelvis. The simulation of a patient's life begins with assigning a patient a full health status. Then, in the subsequent cycles (each lasting 12



Ryc. 1. Model Markowa dla przebiegu osteoporozy
Fig. 1. Markov model for osteoporosis progression

klach (co 12 miesięcy) pacjent z odpowiednimi prawdopodobieństwami doświadcza złamań, umiera lub pozostaje w stanie pełnego zdrowia. Każdemu ze stanów przypisane zostały odpowiednie koszty oraz jakość życia w tym stanie, dzięki czemu możliwe było wyznaczenie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania farmakoterapii (leczenie alendronianem) w miejsce braku leczenia osteoporozy.

W ramach analizowanej opłacalności farmakologicznego zapobiegania złamaniom niskoenergetycznym, pod uwagę wzięto preparat wyznaczający podstawę limitu w grupie limitowej 147.0 (leki stosowane w chorobach kości – bisfosfoniany doustne – kwas alendronowy i ryzendronowy) w czerwcu 2013 roku (*Alendrogen 70 mg*). Koszt *Alendrogenu 70* za DDD (zdefiniowana dawka dzienna – Defined Daily Dose) wyniósł 0,35 PLN. Analiza sprowadziła się do określenia 10-letniego prawdopodobieństwa złamania boku (jako najbardziej kosztownego) lub innego głównego złamania osteoporotycznego (boku, kręgosłup, kość ramienna, kość promieniowa), przy którym leczenie farmakologiczne pacjenta staje się opłacalne (zgodnie z definicją opłacalności wg AOTM). Uwzględniono możliwość farmakoterapii trwającej 1, 3, 5 lub 10 lat (przy czym skupiono się na terapii 3 i 5-letniej). W pracy przyjęto dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. Koszty stałe związane z leczeniem poszczególnych złamań zaprezentowano w Tabeli 1a. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte za przeglądem Peasgood 2009 [11] zaprezentowano w Tabeli 1b.

Dane modelu dotyczące śmiertelności oparte zostały na tablicach trwania życia wg GUS oraz publikacjach określających względne ryzyko zgonu w wyniku złamania boku oraz złamań kręgu w stosunku do śmiertelności w populacji generalnej (Tab. 1c) [12,13]. Jednocześnie przyjęto, że 24% występujących zgonów związanych było bezpośrednio ze złamaniem [14].

months) as a result of respective probabilities the patient experiences a fracture, death or remains healthy. Each of these states is assigned a corresponding cost and a quality of life, which helps to determine the cost of obtaining an additional quality-adjusted life year (QALY) by means of pharmacotherapy (alendronate) in place of the lack of treatment.

The cost-effectiveness of pharmacological low-energy fracture prevention was analyzed by means of the medication defined as the reimbursement limit basis in the reimbursement limit group 147.0. (medications used in bone diseases i.e. oral bisphosphonates: alendronate and risedronate) in June 2013 (*Alendrogen 70 mg*). The cost of *Alendrogen 70 mg* for DDD (Defined Daily Dose) at that time was 0.084 Euro. Our analysis was aimed at defining the 10-year probability of hip fracture (hip fracture being the most expensive in treatment) or any other major fracture (vertebrae, humerus, distal radius) at which the treatment becomes cost-effective (according to the AHTAPol definition quoted above). Pharmacological therapies lasting 1, 3, 5 and 10 years were included (while the main focus was on 3- and 5-year therapies). The cost discount rate was assumed at 5% and the health effect level was set at 3.5% per annum. Table 1A presents the direct treatment costs related to particular fractures. Table 1B presents health state utilities adapted from Peasgood's 2009 review [11].

Mortality rates are based on life expectancy tables of the Polish Central Statistical Office as well as on publications that define the relative risk of dying as a result of a hip or a vertebral fracture in comparison to the general population (Tab. 1C) [12, 13]. We also assumed that 24% of deaths occurred directly as a result of a fracture [14].

Data regarding the types of fractures and the frequency of their occurrence is based on data gathered and analyzed in the Cracow Medical Centre (CMC – Krakowskie Centrum Medyczne). In order to analyze the data, a cohort retrospective study was conducted

Tab. 1a. Stałe koszty leczenia poszczególnych złamań

Tab. 1a. Direct costs of osteoporotic fractures

| | |
|--------------|--|
| 10,739.22 zł | Koszt po złamaniu szyjki kości udowej - pierwszy rok / Costs after hip fracture - first year |
| 1,759.33 zł | Koszt po złamaniu kręgowym - pierwszy rok / Costs after vertebral fracture – first year |
| 1,722.65 zł | Koszt po złamaniu kości promieniowej / Costs after radius fracture |
| 1,458.33 zł | Koszt po złamaniu kości ramiennej / Costs after humerus fracture |
| 2,697.84 zł | Koszty pozostałych złamań / Cost of other osteoporotic fractures |
| 256.42 zł | Koszt po złamaniu szyjki kości udowej - drugi i kolejne lata / Costs after hip fracture – following years |
| 323.26 zł | Koszt po złamaniu kręgowym - drugi i kolejne lata / Costs after vertebral fracture – following years |

Tab. 1b. Użyteczności stanów zdrowia

Tab. 1b. Health state utilities

| | |
|------|--|
| 0,82 | Użyteczność bazowa - wiek 50-59 lat / Basic utility - age 50-59 |
| 0,78 | Użyteczność bazowa - wiek 60-79 lat / Basic utility - age 60-79 |
| 0,74 | Użyteczność bazowa - wiek powyżej 79 lat / Basic utility - age > 79 |
| 0,70 | Mnożnik użyteczności – złamanie szyjki kości udowej / Utility multiplier – hip fracture |
| 0,70 | Mnożnik użyteczności – złamanie kręgosłupa / Utility multiplier – vertebral fracture |
| 0,96 | Mnożnik użyteczności – złamanie kości promieniowej/ złamanie kości ramiennej/ inne złamania / Utility multiplier – distal radius fracture/humerus fracture/ other fractures |
| 0,80 | Mnożnik użyteczności – stan po złamaniu szyjki kości udowej / Utility multiplier – status post hip fracture |
| 0,93 | Mnożnik użyteczności – stan po złamaniu kręgosłupowym / Utility multiplier – status post vertebral fracture |

Tab. 1c. Ryzyko względne zgonu związane ze złamaniem niskoenergetycznym zastosowane w modelu

Tab. 1c. Relative risk of a low-energy fracture-related death applied in the model

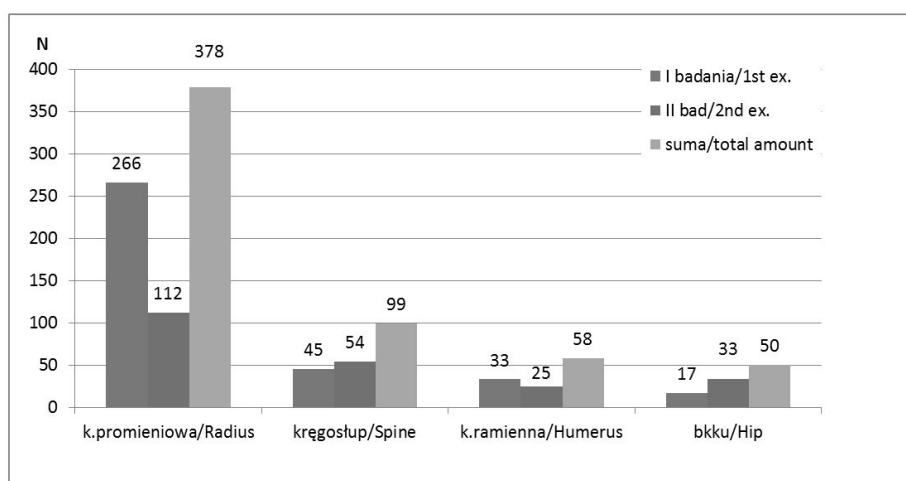
| Wiek Age | RR wystąpienia zgonu względem generalnej populacji ^a Relative risk (RR) of death in relation to general population | | | |
|-------------|--|---|--|--|
| | zł. bkku pierwszy rok Hip fracture 1st year | zł. kręgosłupa pierwszy rok Vertebral fracture 1st year | zł. bkku drugi rok i kolejne Hip fracture 2nd and following years | zł. kręgosłupa drugi rok i kolejne Vertebral fracture 2nd and following years |
| 50 | 9.79 | 12.07 | 3.62 | 7.94 |
| 55 | 8.64 | 10.15 | 3.34 | 6.67 |
| 60 | 7.69 | 9.04 | 3.11 | 5.94 |
| 65 | 6.39 | 7.43 | 2.7 | 4.88 |
| 70 | 5.54 | 5.98 | 2.44 | 3.93 |
| 75 | 4.16 | 4.39 | 1.91 | 2.88 |
| 80 | 2.92 | 2.75 | 1.39 | 1.81 |
| 85 | 2.15 | 1.98 | 1.06 | 1.3 |
| 90 | 1.63 | 1.36 | 0.83 | 0.89 |

Dane dotyczące typów i rozkładu częstości występujących złamań oparto na danych zebranych i opracowanych w Krakowskim Centrum Medycznym (KCM). Celem analizy przeprowadzono retrospektywne badanie kohortowe oceniające występowanie złamań osteoporotycznych w obserwacji 11-letniej rozpoczętej w 1997. Z grupy ok. 100.000 pacjentów Krakowskiego Centrum Medycznego wylosowano 5092 kobiet w wieku powyżej 50 r. ż, które w latach 1997-2001 zgłosiły się do KCM celem wykonania badania densytometrycznego. Pełną dokumentacją medyczną obejmującą m.in. ankietę ryzyka złamania (zawierającą czynniki predysponujące oraz opis okoliczności złamania) oraz wynik badania densytometrycznego kręgosłupa i/lub szyjki kości udowej dysponowano u 3350 osób. Do badania włączono 1024 kobiety. Były to osoby, u których dysponowano pełnymi danymi z pierwszego badania oraz ponownego po 11

to evaluate the incidence of osteoporotic fractures during 11-year follow-up dating back to 1997. From a group of 100,000 CMC patients, a group of 5,092 women aged >50 years was randomly selected as the study group. All of the patients in the study group underwent a densitometric examination at the CMC between 1997 and 2001. Complete medical histories were available for 3,350 patients, including a fracture risk questionnaire (relevant clinical risk factors and a description of the fracture circumstances) as well as results of the densitometric examination of the spine and/or the femoral neck. Finally, 1,024 patients were included in the study on account of the availability of the first examination (1997-2001) and the 11-year follow-up. The mean age for this group at the time of the first examination was 63.8 (50-80 years, SD 6.66) compared to 74.5 at the follow-up examination (59-89 years, SD 6.7) (Tab 2). The de-

Tab. 2. Charakterystyka badanej kohorty
 Tab. 2. Characteristics of the study cohort

| | Kobiety / Women | Przedziały / Intervals | SD |
|--|-----------------|------------------------|------|
| Wiek / Age | 63.8 | 50-79 | 6.66 |
| BMI | 26.9 | 17.3 - 45.8 | 4.1 |
| Liczba osób z przebyłym złamaniem / The number of patients with a history of fracture | 324 (31.8%) | | |
| Złamanie biodra u rodziców / Family history of fractures | (69) 6.74% | | |
| RZS / RA | (16) 1.56% | | |
| Aktualne palenie papierosów / Current smoking | (129) 12.60% | | |
| Osteoporoza wtórna / Secondary osteoporosis | (168) 16.41% | | |
| Stosowanie GKS w dawce >5mg / Corticosteroid use of >5mg | (26) 2.54% | | |
| Alkohol powyżej 3 j.dobę / Alcohol >3units/day | (2) 0.20% | | |
| T-score dla neck (n=812) / Femoral neck T-score (n=812) | -1.5 | -4 do 2.7 | 1.1 |
| T-score dla spine / Spine T-score | -2.3 | -5.9 do 4.0 | 1.4 |
| Osteoporoza (Ts ≤-2,5 LS or FN) / Osteoporosis (Ts ≤-2.5 LS or FN) | 43% | | |
| Leczenie osteoporozy (kiedykolwiek) / Osteoporosis treatment (at any time) | 41.7% | | |



Ryc. 2. Rozkład częstości złamań głównych w populacji badanej
 Ryc. 2. The distribution of the most common fractures in the study group

latach. W czasie I badania średni wiek grupy wynosił 63,8 lat (od 50-80 lat SD 6,66). W czasie II badania średni wiek grupy wynosił 74,5 lat (od 59-89, SD 6,7) (Tab 2). Szczegółowy rozkład najczęściej występujących złamań można znaleźć na Rycinie 2.

tailed distribution of the most common fractures can be found in Fig 2.

WYNIKI

Model obliczeniowy opłacalności zastosowania leczenia farmakologicznego osteoporozy zaprojektowany przez HTA Consulting wykazał, że leczenie po 50 roku życia do 60-65 r. ż. jest opłacalne mniej więcej na tym samym poziomie (niezależnie od długości terapii), w kontekście 10-letniego prawdopodobieństwa złamań głównych. Po 65 r. ż. widać wyraźny spadek

RESULTS

The model for calculating the cost-effectiveness of pharmacological treatment for osteoporosis designed by HTA Consulting showed that treatment after the age of 50 until the age of 60-65 years is cost-effective at a similar level of 10-year major fracture probability regardless of treatment duration. After the age of 65 years, there is a clear decline in the profitability of

opłacalności terapii. W przypadku ryzyka złamania bliższego końca kości udowej opłacalność maleje wykładniczo (z wiekiem leczenie coraz mniej opłacalne) niezależnie od długości zastosowanej terapii.

Analizując pod kątem 10-letniego prawdopodobieństwa złamania głównego grupę wiekową kobiet 65-letnich widać, że opłacalność terapii różni się nieznacznie między terapią trwającą 5 lat a terapią 3-letnią (z korzyścią ekonomiczną dla tej drugiej). Nieco większe różnice zaobserwować można przy 10-letnim prawdopodobieństwie złamania bkk udowej, naturalnie także z korzyścią dla terapii 3-letniej (Ryc. 3a i 3b).

Uzyskane wyniki dla populacji kobiet niezależnie od wieku (ale po 50 r. ż.) wskazują, iż terapia jest opłacalna przy 10-letnim prawdopodobieństwie złamań głównych osiągających 5,1% w przypadku terapii 3-letniej i 6% dla terapii 5-letniej. W przypadku 10-letniego prawdopodobieństwa złamania bkk udowej terapia 3-letnia jest kosztosłefektywna dla wartości 1,7%, natomiast 5-letnia dla prawdopodobieństwa wynoszącego 2% – niezależnie od wieku pacjentki.

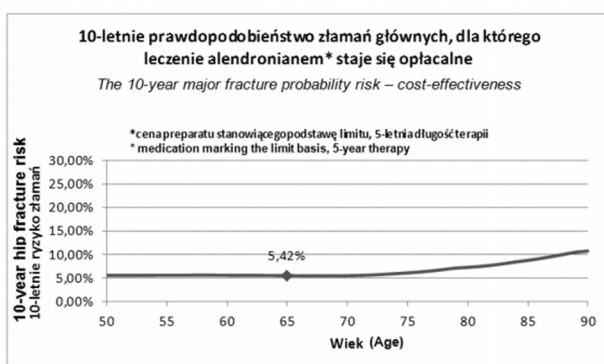
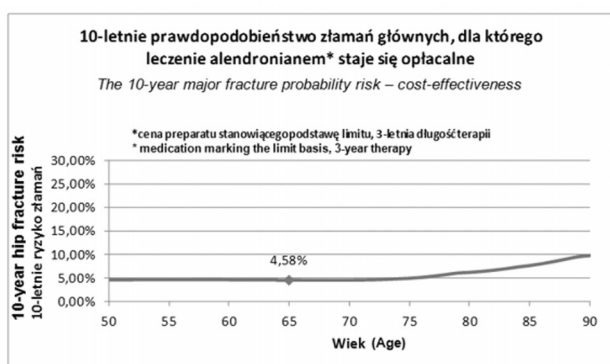
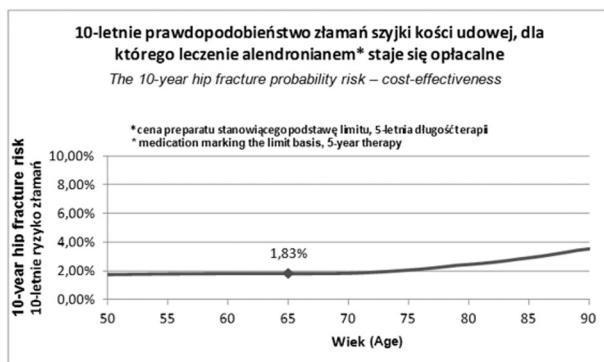
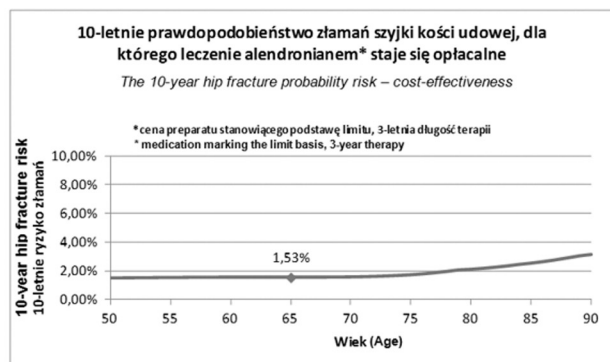
Ocena opłacalności leczenia danego pacjenta z osteoporozą wymaga określenia bazowego ryzyka złamań

therapy. With regard to hip fracture probability, cost-effectiveness decreases exponentially (the treatment becomes less cost-effective as the patient gets older) regardless of the duration of pharmacological therapy.

In women aged 65 years, 10-year major fracture probability shows only a slight difference in cost-effectiveness between a 5- and 3-year therapy (the latter being more economical). More significant differences can be seen with regard to 10-year hip fracture probability, also in favour of the 3-year therapy (Fig. 3A, 3B).

The results indicate that for the population of women aged >50 years, the treatment is cost-effective when 10-year major fracture probability equals 5.1% for the 3-year therapy and 6% for the 5-year therapy. As regards 10-year hip fracture probability, the 3-year therapy is considered cost-effective at the fracture probability value of 1.7% and the 5-year therapy, at 2% – regardless of patient age (for patients aged 50 years and more).

In order to evaluate the cost-effectiveness of treatment for a particular patient suffering from osteoporosis it is necessary to determine the patient's individual baseline fracture risk. Knowing the parame-



Ryc. 3a. Wykresy 10-letniego prawdopodobieństwa złamania szyjki kości udowej, dla którego leczenie alendronianem staje się opłacalne w zależności od czasu trwania terapii. b. Wykresy 10-letniego prawdopodobieństwa złamań głównych, dla którego leczenie alendronianem staje się opłacalne w zależności od czasu trwania terapii

Ryc. 3a. The 10-year hip fracture probability at which alendronate therapy becomes cost-effective with regard to the duration of the therapy. b. The 10-year major fracture probability at which alendronate therapy becomes cost-effective with regard to the duration of the therapy

dla tego pacjenta. Dzięki parametrom określającym czynniki ryzyka wystąpienia złamania (takim jak BMD, wiek, BMI, historia złamań i inne) możemy przybliżyć to ryzyko za pomocą opublikowanych już algorytmów obliczeniowych. Jednym z takich narzędzi jest kalkulator FRAX® określający 10-letnie ryzyko złamań głównych oraz bkk, opracowany na podstawie kompletnych danych epidemiologicznych dla krajów takich jak Wielka Brytania, Szwecja, Japonia i USA i dostosowywany do warunków w innych krajach (w tym w Polsce) poprzez odpowiednie przeskalowania w oparciu o fragmentaryczne dane pochodzące z mniejszych ośrodków badawczych lub dotyczące pojedynczych typów złamań [15,16].

Decyzja o podjęciu leczenia farmakologicznego poparta jego opłacalnością wymaga zatem w pierwszej kolejności dokonania wyboru odpowiedniego narzędzia oceny ryzyka złamań u danego pacjenta, a następnie porównania go do wyznaczonego progu, przy którym leczenie to może być opłacalne, przy jednoczesnym uwzględnieniu kosztów zastosowanego leczenia.

Dla 1024 pacjentek włączonych do I badania w KCM, za pomocą kalkulatora FRAX® wyznaczono 10-letnie ryzyko złamania głównego oraz złamania bliższego końca kości udowej. Wykorzystano w tym celu dwa algorytmy, mianowicie FRAX® dostosowany dla warunków polskich oraz FRAX® zaprojektowany dla Wielkiej Brytanii (UK). Wyniki FRAX® zestawiono następnie z wynikami modelu opłacalności opracowanego przez HTA Consulting dla 3-letniej oraz 5-letniej terapii alendronianem (Ryc. 4) [16].

Ocena opłacalności leczenia pacjentek silnie zależy od narzędzia przyjętego do określenia bazowego ryzyka złamań. Odsetek pacjentek z wyznaczonym za pomocą FRAX® dla Polski ryzykiem bazowym złamań powyżej ryzyka stanowiącego próg terapeutyczny, wynosi od 36 do 55% dla preparatu alendronianu wyznaczającego podstawę limitu (Tab 3). Oznacza to, że dla tego preparatu leczenie jest opłacalne dla około 36-55% kobiet z osteoporozą. W przypadku ryzyka bazowego wyznaczonego za pomocą FRAX® dla UK, odsetek kobiet, dla których farmakoterapia byłaby opłacalna wynosi od 46 do 89%.

ters determining fracture risk factors (such as BMD, age, BMI, prevalent fractures etc.), we can approximate that risk using existing algorithms. The FRAX® calculator is among the tools that help to establish the 10-year probability of a major fracture and hip fracture. It was designed on the basis of complete epidemiological data for, among others, the United Kingdom, Sweden, Japan and USA. FRAX® has been adapted to country-specific conditions (including Poland) through appropriate scaling based on fragmentary evidence originating from smaller research facilities or data regarding a single type of fracture [15,16].

A therapeutic decision depends on two elements: choosing a proper tool to estimate fracture probability for a particular patient and comparing it with the cost-effectiveness threshold while taking into consideration the cost of such treatment.

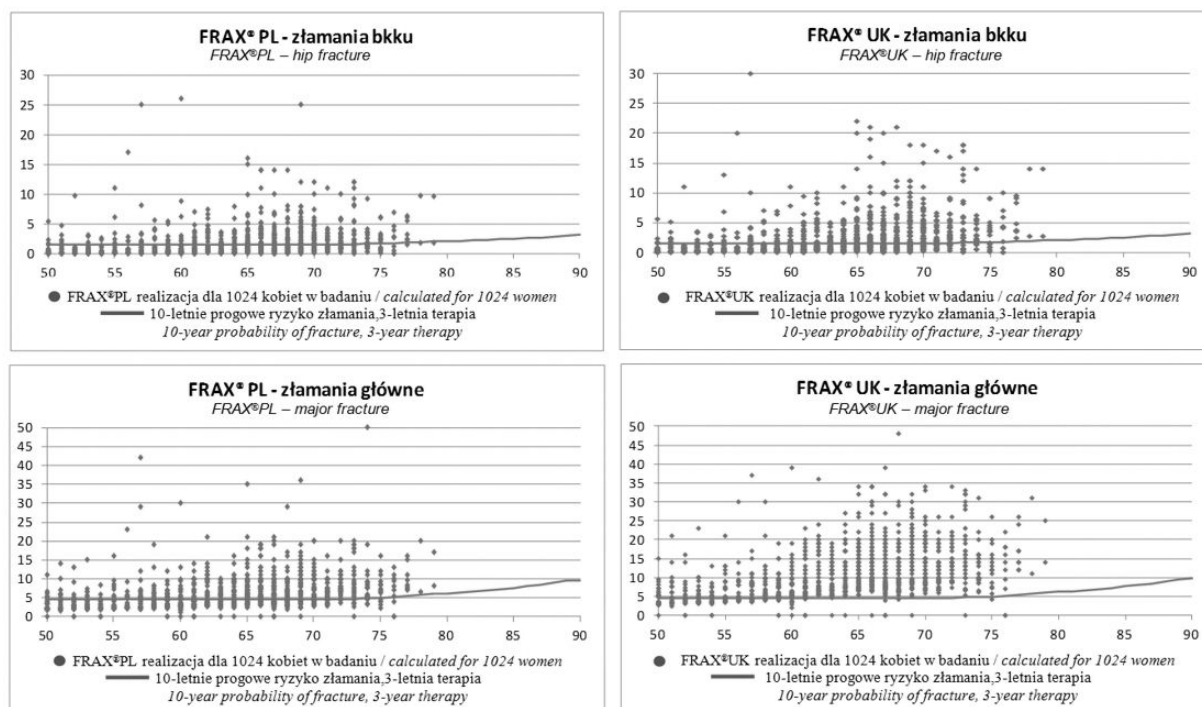
10-year probabilities of major fracture and hip fracture were calculated for the 1,024 CMC patients (with the use of <http://www.shef.ac.uk/FRAX>) by means of two algorithms – Poland-adjusted FRAX® (FRAX-PL®) and FRAX® developed for the United Kingdom (FRAX-UK®). The next step was to compare the results achieved with the FRAX® tool with the data regarding cost-effectiveness model of 3- and 5-year alendronate therapy designed by HTA Consulting (Fig. 4).

The outcome of a cost-effectiveness analysis depends heavily on the tools adopted to determine basic fracture probability. The percentage of patients with basic fracture probability above the therapeutic threshold calculated with FRAX-PL® was 36-55% for the alendronate formulation representing the reimbursement limit basis (Tab. 3). This indicated that for this medication the treatment is cost-effective in 36-55% of women suffering from osteoporosis. When using basic fracture probability as defined by FRAX-UK®, the percentage of women whose treatment would be considered cost-effective was 46-89%.

Tab. 3. Odsetek pacjentek z wyznaczonym za pomocą FRAX® ryzykiem bazowym złamań powyżej ryzyka stanowiącego próg terapeutyczny dla 3-letniej terapii danym preparatem alendronianu

Tab. 3. Percentage of patients with basic fracture probability defined by FRAX® to be above the cost-effectiveness threshold for the 3-year 70mg alendronate therapy

| | FRAX® dla Polski / FRAX® for Polish population | | FRAX® dla UK / FRAX® for British population | |
|---|---|--------------------------------|--|--------------------------------|
| | złamania główne / major fracture | złamania bkk / hip fracture | złamania główne / major fracture | złamania bkk / hip fracture |
| Odsetek pacjentów KCM, których leczenie byłoby uznane za kosztowej efektywne / Percentage of CMC patients whose treatment would be considered cost-effective | 54.84% | 36.39% | 88.53% | 46.46% |



Ryc. 4. Wykresy realizacji FRAX® dla 1024 kobiet w badaniu KCM w zestawieniu z odpowiednimi progami terapeutycznymi dla leczenia farmakologicznego za pomocą preparatu alendronianu

Fig. 4. FRAX® results for 1,024 women (CMC patients) in comparison to cost-effectiveness thresholds for alendronate 70 mg

DYSKUSJA

Przeprowadzone w Szwecji analizy wykazały, że leczenie kobiet w wieku pomenopauzalnym staje się opłacane w przypadku ryzyka złamania szyjki kości udowej przekraczającego poziom od 1,17 do 7,40% – w zależności od wieku. Dla populacji kobiet w wieku 65 lat, wartość prawdopodobieństwa złamania bdku, dla którego leczenie staje się opłacalne wyniosła 4,54%. Jest to ryzyko niemal trzykrotnie wyższe niż wyniki niniejszego opracowania dla preparatu alendronianu wyznaczającego podstawę limitu w grupie limitowej 147,0 [17]. Podobne wyniki obserwowano w badaniach przeprowadzonych na populacji angielskiej przez Kanis'a i wsp. – leczenie jest opłacalne w ponad dwukrotnie wyższym od wyników niniejszej analizy przedziale 10-letniego prawdopodobieństwa złamania bdku w zależności od wieku (dla 65-letniej kobiety wynoszącym 3,6%). W przypadku złamań głównych wyliczono, że leczenie jest opłacalne jeśli 10-letnie ryzyko złamania głównego przekroczy średnio 7,5 % (dla 65 letniej kobiety – 15%) [18]. W wynikach analiz przeprowadzonych przez Kanis'a i wsp. jak i wynikach niniejszego opracowania, zauważyć można istotny wzrost progowego prawdopodobieństwa złamania po 65 r.ż., niezależnie od długości trwania terapii alendronianem. Wzrost ten jest jednak łagodniejszy w przypadku progów tera-

DISCUSSION

An analysis conducted in Sweden showed that treatment of postmenopausal women becomes cost-effective when the probability of hip fracture exceeds the level of 1.17 to 7.40% depending on age. For the population of women aged >65 years, the level of hip fracture probability at which the treatment was cost-effective was 4.54%, which is almost three times more than the results of the present study of alendronate therapy representing designating the reimbursement limit basis for the reimbursement limit group 147.0 [17]. Similar results were obtained in a study conducted of the British population by Kanis et al. Treatment was cost-effective in a 10-year hip fracture probability range that was twice as high as the present results with respect to age (3.6% for a 65-year-old female). For major fractures, the treatment was cost-effective when the 10-year major fracture probability exceeded an average of 7.5% (15% for a 65-year-old female) [18].

Both the results presented by Kanis et al. and the results of this study show a significant increase in the threshold probability of fracture over the age of 65 regardless of the duration of the alendronate therapy. This increase, however, was milder in the case of the Polish therapeutic threshold, which can be explained by such factors as differentiated or fixed values of

peutycznego dla Polski, co może wynikać m.in. z takich czynników, jak zróżnicowane bądź stałe wartości kosztów i użyteczności w zależności od wieku (w niniejszym opracowaniu przyjęto stałe koszty niezależne od wieku oraz zmienne bazowe wartości użyteczności). Inaczej prezentują się dane szwajcarskie, gdzie opłacalność utrzymuje się na mniej więcej tym samym poziomie wynoszącym ok. 14% dla prawdopodobieństwa złamania głównego niezależnie od wieku – co stanowi ponad dwukrotnie wyższe ryzyko niż wyniki niniejszego opracowania i właściwie nie wykazuje tendencji rosnącej obserwowanej w niniejszej analizie czy badaniach dla populacji angielskiej [19].

Dla większości wspomnianych badań zastosowano 3% stopę dyskontową (w niniejszym opracowaniu 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, co wynika z wytycznych AOTM w Polsce). Koszty leczenia poszczególnych złamań i opieki lekarskiej są wyższe w krajach o wyższym PKB, co może być powodem niższych wartości progów terapeutycznych np. w Szwecji czy Wielkiej Brytanii. Dotyczy to także kosztów samego leku (np. w Szwajcarii). Co więcej, należy zwrócić uwagę na zróżnicowane progi opłacalności w każdej z wymienionych analiz oraz schematy podejmowania decyzji terapeutycznych przyjęte na potrzeby danego modelu (np. w opracowaniu angielskim wykorzystano dodatkowo progi terapeutyczne dla decyzji o wykonaniu badania densytometrycznego).

Retrospektywna ocena opłacalności leczenia 1024 pacjentek włączonych do badania przeprowadzonego w Krakowskim Centrum Medycznym, wykazała silną jej zależność od narzędzia przyjętego do określenia bazowego ryzyka złamań. Najwyższy (aż do 89%) odsetek kobiet, dla których terapia staje się opłacalna, uzyskano wykorzystując w ocenie ryzyka bazowego FRAX® określony za pomocą narzędzia dla UK – nieodpowiadającego do końca warunkom polskim (np. ze względu na różnice w oczekiwanym przeżyciu w każdym z krajów), ale będącego narzędziem lepiej skalibrowanym, ze względu na kompletność danych, na których się opiera.

Koszty leczenia złamań oszacowane na potrzeby niniejszej analizy określono z perspektywy NFZ nie uwzględniając w obliczeniach kosztów pośrednich (np. utracone dni pracy), w związku z czym są one zaniżone w stosunku do rzeczywistych kosztów leczenia złamań, gdyż nie zawierają wszystkich ich składowych. W świetle danych o rosnącej liczbie złamań niskoenergetycznych, badania na temat kosztów i opłacalności leczenia niewątpliwie wymagają pogłębienia, w tym poszerzenia analizy o koszty rzeczywiste poniesione przez społeczeństwo w związku z występującymi złamaniami

age-specific costs and utilities (for this study we adopted fixed costs independent of age with variable baseline utility values). Different results were shown in a Swiss study, where cost-effectiveness was on the same level (with low significant deviation) of about 14% for major fracture probability regardless of age. This is over twice as much as the risk demonstrated in this study; also the Swiss data does not show the increasing trend presented here or in the study based on the British population [19].

The discount rate of 3% was used in majority of these studies (in the present study it was 5% for costs and 3.5% for health effects in accordance with the AHTAPol guidelines for Poland). The respective costs of particular fractures are higher in countries with greater GDP and it can be considered a reason for lower treatment thresholds in Sweden or the United Kingdom. This also applies to the cost of medication itself (e.g. in Switzerland). Furthermore, additional attention should be devoted to different thresholds in all of these studies and to the medical care algorithms adapted for the sake of a particular model (e.g. additional thresholds were used in the British study for conducting a densitometric examination).

The retrospective cost-effectiveness analysis of a group of 1,024 patients of CMC showed a marked correlation between cost-effectiveness and the tool applied to define basic fracture probability. The highest rate (up to 89%) of the women for whom the treatment would be cost-effective was obtained with the FRAX-UK® tool, which did not fully account for the Polish conditions (e.g. on account of different life expectancies in various countries), but it was considered superior in terms of calibration because of the completeness of the data on which it was established.

The costs of fracture care estimated for this analysis were based on direct costs as understood by the Polish National Health Fund and did not include indirect costs (e.g. days away from work). Thus, they were lower than the actual costs of fracture treatment as they did not include all of their components. Bearing in mind the growing awareness of the rising incidence of osteoporotic fractures, more in-depth studies concerning the cost-effectiveness of treatment should undoubtedly be carried out, especially including an analysis of the actual costs borne by the society in relation to fractures.

WNIOSKI

1. Badanie dowiodło, że farmakologiczne leczenie w zakresie złamań niskoenergetycznych było kosztodokładne w grupie pacjentek objętych powyższą analizą.
2. Dla populacji kobiet po 65 roku życia wartość ryzyka złamania bliższego końca kości udowej, dla której leczenie staje się kosztodokładne wynosi 4,54%. Jest to ryzyko niemal trzykrotnie wyższe niż wyniki niniejszego opracowania dla preparatu alendronianu wyznaczającego podstawę limitu w grupie limitowej 147.0.
3. Dla złamania głównego leczenie uznano za kosztodokładne, gdy 10-letnie prawdopodobieństwo ryzyka złamania głównego wg FRAX przekraczało średnią 7,5% (dla kobiety 65-letniej – 15%).

CONCLUSIONS

1. The study showed that pharmacological treatment of osteoporotic fractures was cost-effective in a large group of patients included in the study.
2. For the population of women aged >65 years, the value of hip fracture probability at which the treatment is cost-effective was 4.54%, which is almost three times greater than the results of this study for therapy with alendronate designating the reimbursement limit basis for the reimbursement limit group 147.
3. For major fractures, the treatment was established to be cost-effective when the 10-year major fracture probability (according to FRAX) exceeded an average of 7.5% (15% for a 65-year-old female).

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Czerwiński E, Milert A, Kumorek A. Epidemiologia złamań osteoporotycznych w Polsce i na świecie. In: Osteoartologia kliniczna. Badurski J, Czerwiński E, Marcinowska-Suchowierska E et al. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2011. p. 101-10.
2. Główny Urząd Statystyczny <http://www.stat.gov.pl/gus>.- Pozyskano 12.12.2013
3. Badurski JE, Dobreńko A, Nowak N, et al. Epidemiologia złamań osteoporotycznych i ocena 10-letniego ryzyka złamania w populacji kobiet regionu Białystok (BOS-2) algorytmem FRAXtm – WHO. Reumatologia 2008; 46: 72-9.
4. Kukielka RT, Czerwiński E, Wójcik B. Ocena występowania osteoporozy w populacji kobiet mieszkających w Krakowie na podstawie badania densytometrycznego przedramienia. Przegl Lek 1997; 4: 263-5.
5. Czerwiński E, Boczoń K, Kumorek A. Epidemiologia złamań osteoporotycznych.. Postępy Nauk Medycznych 2012; 3: 206-12.
6. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353: 878-82.
7. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. Am J Epidemiol. 1997; 137: 1001-5.
8. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt M, et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev. 1985; 7: 178-208.
9. Icks A, Haastert B, Wildner M, et al. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. Osteoporos Int. 2008; 19: 1139-45.
10. Maciąg A. Znaczenie kosztów pośrednich w leczeniu chorób przewlekłych w perspektywie społeczno ekonomicznej. Probl Hig Epidemiol. 2008; 89(1): 18-20.
11. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, et al. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2009; 20(6): 853-68.
12. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, et al. The burden of hospitalised fractures in Sweden. Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2005; 16(2): 222-8.
13. Johnell O, Kanis J, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2004; 15(1): 38-42.
14. Kanis J, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. Bone 2003; 32(5): 468-73.
15. Kanis JA. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary Healthcare level. University of Sheffield, UK: Technical report. WHO Collaborating Centre; 2008.
16. <http://www.shef.ac.uk/FRAX> Pozyskano 15.12.2013
17. Kanis J, Johnell O, Oden A, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. Osteoporosis Int 2005; 16: 6-14.
18. Kanis J, McCloskey EV, Johansson H, et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporosis Int. 2008; 19: 1395-408.
19. Lippuner K, Johansson H, Borgstrom F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX[®] in Switzerland. Osteoporos Int. 2012; 23(11): 2579-89.

Liczba słów/Word count: 5657

Tabele/Tables: 3

Ryciny/Figures: 4

Piśmiennictwo/References: 19

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Jarosław Amarowicz

Zakład Chorób Kości i Stawów, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków, tel. (12) 430 3209, fax: (12) 430 3217, e-mail: amarowicz@kcm.pl

Otrzymano / Received

24.10.2014 r.

Zaakceptowano / Accepted

16.12.2014 r.