

PROTELOS KEZELÉS KÉRDÉSEI

Posztmenopauzás osteoporotikus nők hosszú távú stroncium-ranelát kezelésének költséghatékonysága

Hiligsmann M., Bruyere O., Reginster J-Y. Osteoporosis Int. 2010.21. 157-165.

Ez a vizsgálat a posztmenopauzás, osteoporotikus nők hosszú távú stroncium-ranelát kezelésének költséghatékonyságát kívánta felbecsülni.

A stroncium-ranelátról bebizonyosodott, hogy egyidejűleg képes csökkenteni a csontreszorpciót, és serkenteni a csontképződést – következésképp ez a hatóanyag a csontanyagcsere mechanizmusait szétkapcsoló szerek új terápiás csoportjának első képviselője. A klinikai vizsgálatok bebizonyították, hogy a stroncium-ranelát hosszabb idő (legfeljebb 5 év alatt) szignifikáns mértékben csökkenti a csigolya- és a non-vertebrális törések kockázatát a betegek széles – az osteopeniásoktól az agykorúakig terjedő – tartományában. Egy gyógyszer terápiás eredményein (például biztonságosságán és hatékonyságán) kívül bizonyított költséghatékonyságának is egyre nagyobb a szerepe az egészségpolitikai döntéshozatalban.

Anyag és módszer

A stroncium-ranelát költséghatékonysági hányadosát ellenőrizték, mikroszimulációs Markov-moddal becsülték a kezelés mellőzéséhez képest (a szükség esetén alkalmazott kalcium-/D-vitamin pótlás mellett) a TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis Study) során alkalmazott 5 éves kezelés adatainak felhasználásával. Az elemzéseket 70 éves vagy idősebb, $\leq -2,5$ SD csontsűrűség (BMD) T-pontszámú, vagy csigolyatörést már elszenvedett nőkre vonatkozóan végezték el az osteoporosis elleni gyógyszerek ártamogatásának – az elemzés szempontjából referenciának kijelölt országban – Belgiumban érvényben lévő feltételei alapján.

Gazdasági modell

A validált, mikroszimulációs Markov-modell az egészségügyi ellátás közvetlen költségeinek költség-hasznosság elemzését teszi lehetővé. A modell hatféle egészségi állapotot tartalmazott: nevezetesen a csonttörés hiányát, a csípőtáji törést, a klinikai tünetekben megnyilvánuló csigolyatörést, az alkartörést, egyéb csonttörést, és a halálózást. Az elemzés kezdetekor az összes beteget törésmentesnek tekintették; az elemzés során minden egyes ciklusban és az aktuális állapottól függetlenül lehetséges volt az átmenet mindegyik egészségi állapot között. A beteg kórelőzményét ún. nyomkövető változók alapján rögzítették, ennélfogva a korábbi csonttöréseket és az aktuális életkörülményeket (közösségben élők/

ápoló otthonban gondozottak) is felhasználták az egészségi állapotok közötti átmenetek valószínűségének és az életminőséggel súlyozott életév-nyereség (QALY), illetve a költségek kiszámításakor. A ciklushossz 1 év, az időhorizont a beteg élettartama volt. A valamely beavatkozás előnyeinek teljes körű értékeléséhez megkövetelt időhorizontnak rendkívül hosszúnak kell lennie, mert a csonttörések hosszú távon befolyásolják az életminőséget és generálnak költségeket. Ennélfogva az idült betegségek (például osteoporosis) esetében az élettartamot javasolták időhorizontként. A beteg kórelőzményétől függően mindegyik egészségi állapotnak megvan a maga költsége és QALY mutatója. Ápoló otthonban élő nők esetében a közvetlen ráfordításokon kívül a csípőtáji törés bekövetkezését követő egy éven túl felmerült, hosszú távú kiadásokat is tartalmazták a csonttörés költségei. A csonttörésekkel járó életminőség csökkenést is modellezték, továbbá csípőtáji, illetve klinikai tünetekkel járó csigolyatörések esetében többletmortalitást tételezték fel.

A csonttörések gyakoriságát más országokban közölt törésgyakoriságokkal azonosnak vették, feltételezve, hogy a csípőtáji és az egyéb lokalizációjú törések aránya hasonló a különböző országokban. A klinikai tünetekkel járó csigolyatörések és egyéb fracturák költségeit úgyszintén a csípőtáji törés költségéhez viszonyítva határozták meg.

Modell populációk

Az elemzéseket két betegcsoporton, azaz $\leq -2,5$ SD BMD T-pontszámú, vagy csigolyatörést már elszenvedett nőknél végezték el. A $\leq -2,5$ SD BMD T-pontszámú nők esetében, az osteoporotikus küszöbérték alatti nők átlagpopulációhoz viszonyított, relatív kockázatát a csontsűrűségből (BMD) számították ki. Feltételezték, hogy a BMD egyetlen SD-nyi csökkenése esetén a klinikai csigolyatörések relatív kockázata 1,8, az alkartöréseké 1,4, és az egyéb osteoporotikus csonttöréseké 1,6. A csípőtáji törés relatív kockázata az életkor előrehaladtával csökken: míg 50 éves korban 3,68, 85 éves korban csupán 1,93.

Csigolyatörést már elszenvedett nők esetében a következő, relatív kockázat értékeket vették figyelembe: csípőtáji törés 2,3, klinikai csigolyatörés 4,4, csuklótörés 1,4, egyéb osteoporotikus csonttörés 1,8. Ezeket a relatív kockázat értékeket 70 éves kor felett évtizedenként 10%-kal csökkentették.

Stroncium-ranelát

A stroncium-ranelát töréskockázatra kifejtett hatását az 5 éves TROPOS vizsgálat eredményeiből határozták meg. Ebben a nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatban 5091 osteoporotikus, 70 évesnél idősebb nő vett részt. Eredményei szerint a naponta 1×2 g (1×1 tasaknyi) dózisban adagolt stroncium-ranelát a csigolyatörés kockázatát 24%-kal (relatív rizikó 0,76, 95% CI 0,65-0,88), a csukló- és egyéb töréseket 18%-kal (relatív rizikó 0,82, 95% CI 0,65-0,88) csökkenti.

A stroncium-ranelát csípőtáji törésre kifejtett hatását a TROPOS résztvevőinek a csípőtáji törések értékelése céljából létrehozott alcsoportjának adataiból határozták meg; ez a csípőtáji törés kockázatának szignifikáns mértékű csökkenését mutatta (relatív rizikó 0,57, 95% CI 0,33-0,97).

A betegek 5 éven keresztül szedtek stroncium-ranelátot. A kezelés abbahagyását követően érvényesülő maradék hatásnak fontos a szerepe a terápia költséghatékonyágában. Egy vizsgálat kimutatta, hogy a 4 éves stroncium-ranelát kezelés után placebóra átváltott betegek csontsűrűsége progresszívan csökken. A csökkenés üteme hasonló volt a kezelés korábbi éveiben észlelt gyarapodáshoz. Ennélfogva feltételezhető, hogy a kezelés abbahagyását követő 5 évben fokozatosan, lineárisan csökken a töréskockázat mérséklése terén elért előny.

A betegek osteoporosis elleni szerek szedése terén tanúsított fegyelme jelenleg csekély és ez kihat a gyógyszerek költséghatékonyágára. A stroncium-raneláttal kezelt betegek terápiás fegyelmét az általános klinikai gyakorlatban még nem mérték fel. A „terápiás fegyelm” általános fogalom, amit két összetevője, vagyis az „együtműködés” és a „kitartás” alapján értékelték. Az együtműködés úgy határozható meg, hogy „a beteg milyen mértékben tartja be az előírt terápiás séma szerinti adagolási intervallumot és gyógyszeradagot”; míg a kitartást „a kezelés elkezdésétől az abbahagyásáig eltelt idő hossza” jelzi. Feltételezték, hogy a betegek 30%-a 3 hónap, 12%-a 6 hónap, 18%-a 1 év, és 15%-a 2 év után abbahagyja a kezelést. A kezelést 3 hónap elteltével abbahagyó betegek esetében a kezelést hatástalannak tételezték fel. A megfelelő terápiás fegyelmű nők együtműködésének mértékét 70,5%-osra becsülték.

Belgiumi adatok alapján a stroncium-ranelát kezelés éves költségét 512,6 €-ra becsülték. Évente egy orvosi vizit (20 €) és másodévenként egy osteodenzitometriás vizsgálat (47 €) költségével is számoltak.

A stroncium-ranelát alkalmazása során észlelt mellékhatások általában enyhék és múló jellegűek. A placebo csoporthoz képest többen számoltak be hányingerről (4,8% vs. 7,8%) és hasmenésről (5,45% vs. 7,2%). A vénás thromboembóliás szövődmények gyakorisága is nagyobb volt a stroncium-raneláttal kezelt csoportban, mint a placebo csoportban (2,7% vs. 2,1%) azonban ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns. Ennélfogva, a mellékhatások kevésbé befolyásolják a kezelés költségét és a betegek életminőségét.

Eredmények

Az alapeset-elemzéseket 70, 75, és 80 éves, $\leq -2,5$ SD BMD T-pontszámú, illetve csigolyatörést már elszenvedett nőkre vonatkozóan végezték el döntés-elemző szoftver segítségével. A stroncium-ranelát alkalmazásával nyert QALY-k fajlagos költsége az életkor előrehaladtával progresszívan csökkent és nem különbözött számottevően a két populációban. Nyolcvanéves korban a stroncium-ranelát kezelés költségmegtakarítást eredményezett – azaz a terápia költsége kisebb volt az általa elhárított, osteoporotikus csonttörések kezelésére fordított kiadásoknál. Hetvenéves korban az eredmények rendkívül érzékenyen reagáltak a csípőtáji törés kezelés során érvényesülő relatív kockázataira. A csípőtáji törések megelőzése terén kisebb hatékonyságot feltételezve mind a két csoportban nagymértékben nőtt a kezeléssel nyert QALY-k fajlagos költsége.

A vizsgálat eredményeit befolyásolta a betegek terápiás fegyelme. Ha feltételezzük, hogy az utóbbi hasonló a $\leq -2,5$ BMD T-pontszámú, biszfoszfonát kezelésben részesülő nőkéhez, akkor a kezelés mellőzése helyett a stroncium-ranelát adásával nyert QALY-k fajlagos költsége 70 éves korban 20,622 €, 75 éves korban 13,577 €, és 80 éves korban 7,443 €. Csigolyatörést korábban már elszenvedett nők esetében ezek az értékek (az előbbi sorrendben) 30,388 €, 20,220 €, és 4,670 €.

Csonttörést még el nem szenvedett, $-2,5$ BMD T-pontszámú nők esetében a stroncium-ranelát kezeléssel nyert QALY-k fajlagos költsége 70 éves korban 39,217 €, 80 éves korban 44,211 €. A terápia költsége, csonttörés-megelőző hatékonysága, és lecsengésének időtartama kis mértékben befolyásolta a stroncium-ranelát költséghatékonyágát. Az életkor előrehaladtával a stroncium-ranelát egyre nagyobb valószínűséggel eredményezett költségmegtakarítást, nevezetesen 75 éves korban az esetek kb. 25%-ában, míg 80 éves korban kb. 57%-ában.

Megbeszélés

A stroncium-ranelát csökkenti a csontreszorpciót és serkenti a csontképződést. Biztonságosan és szignifikáns mértékben csökkenti a csigolya- és a non-vertebrális törések kockázatát – mégpedig a betegek széles tartományában és hosszú időn keresztül. Ennélfogva, a stroncium-ranelát alkalmas az osteoporosis bázisterápiájára. Az egészségügyi döntéshozóknak fontos tudniuk azt is, hogy vajon ez a gyógyszer „megéri-e a pénzét” a többi, releváns alternatívához képest. A döntéshozatal folyamatában felhasznált információk egyik fontos forrása a költséghatékonyág-elemzés. Ebben az elemzésben a kezelés mellőzéséhez képest stroncium-ranelát kezeléssel nyert QALY fajlagos költsége mindegyik életkorcsoportban és mind a két populációban kedvezőnek bizonyult. A szenzitivitás-elemzések kimutatták, hogy a stroncium-ranelát még lazább terápiás fegyelm esetén is költséghatékony. A stroncium-ranelát költséghatékonyága rendkívül érzékeny volt a csípőtáji törés kezelés ideje alatt fennálló relatív kockázataira.

Ideális esetben a gyógyszeres kezelés költséghatékonyságát a legalkalmasabb alternatív kezelésével kellene összevetni. Nem létezik azonban olyan szer, amelyet a legszélesebb körben, referenciaszerként alkalmaztak volna. Ezért ebben a vizsgálatban a kezelés mellőzésével összevetve becsülték a stroncium-ranelát költséghatékonyságát – a betegek legfeljebb csak kalcium- és D-vitamin pótlásban részesültek, ha ez szükséges volt. További összehasonlításra alapuló kutatások szükségessé ahhoz, hogy tájékoztatni lehessen a döntéshozókat a stroncium-ranelát más gyógyszerekéhez viszonyított relatív hatékonyságáról.

A költséghatékonyság-elemzés hasznos eszköz, ha orvosi beavatkozások gazdasági értékéről kell tájékoztatni az egészségpolitikusokat, azonban a döntéshozóknak ezt az információt saját preferenciáikkal és az esetleges költségvetési megszorításokkal együtt kell értelmezniük. Az egyes gyógyszerek ártámogatásával kapcsolatos döntések multifaktoriálisak és számos, egészségpolitikai szempontból potenciálisan fontos vonatkozástól függenek. Mint ilyen, a költségvetésre gyakorolt hatás elemzése úgyszintén nélkülözhetetlen és elvégzendő mozzanata a döntéshozatalnak. Az egészségügyi technológiák költséghatékonysága az alkalmazás helyétől függően változó – ennek számos oka lehet, többek között a kezelt betegség gyakorisága, az egészségügyi erőforrások hozzáférhetősége, a klinikai gyakorlat jellemzői, és a relatív árszintek. Az alkalmazás adott körülményei között, esetenként kell elemzéseket végezni és a helyi adatokat felhasználni (például a csonttörés költségei és gyakorisága). Valószínű azonban, hogy a stroncium-ranelát költségha-

tékonyak bizonyul mindazokban a rendszerekben, amelyek jellemzői hasonlóak az elemzés során megtartott mutatókhoz.

A stroncium-ranelátnak egyéb, a modellben nem szereplő előnyei is vannak. Például bizonyítottan mérsékli a gerinc osteoarthritisének radiológiai progresszióját és a gerincfájdalmat, továbbá kedvezően hat a posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő nők életminőségére. Az életminőségre kifejtett hatást kérdőívvel értékelik, ami viszont nem konvertálható hasznosság-értékekké és ezért nem használható fel közvetlenül költséghatékonyság elemzésekben. Szenzitivitás-elemzéssel kimutatták, hogy a stroncium-ranelát 70, vagy 80 éves, $-2,5$ BMD T-pontszámú, csonttörést még el nem szenvedett nőkre vonatkozó költséghatékonysága közel 40,000 € minden egyes, a kezeléssel nyert QALY-ra számítva. A stroncium-ranelát osteopeniás, továbbá súlyos osteoporosisban szenvedő fiatal posztmenopauzás nők esetében is mérsékli a csigolyatörés kockázatát, költséghatékonysága ilyen jellegű populációkban további vizsgálatokat igényel.

Következtetések

A vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a 70 évesnél idősebb, posztmenopauzás, osteoporotikus nők hosszú távú, 5 éves stroncium-ranelát terápiája költséghatékony a kezelés mellőzéséhez képest. A stroncium-ranelát biztonságos, hatásos, és költséghatékony gyógyszer az osteoporotikus, posztmenopauzás nők hosszú távú bázisterápiájára.

Forgács Sándor dr.