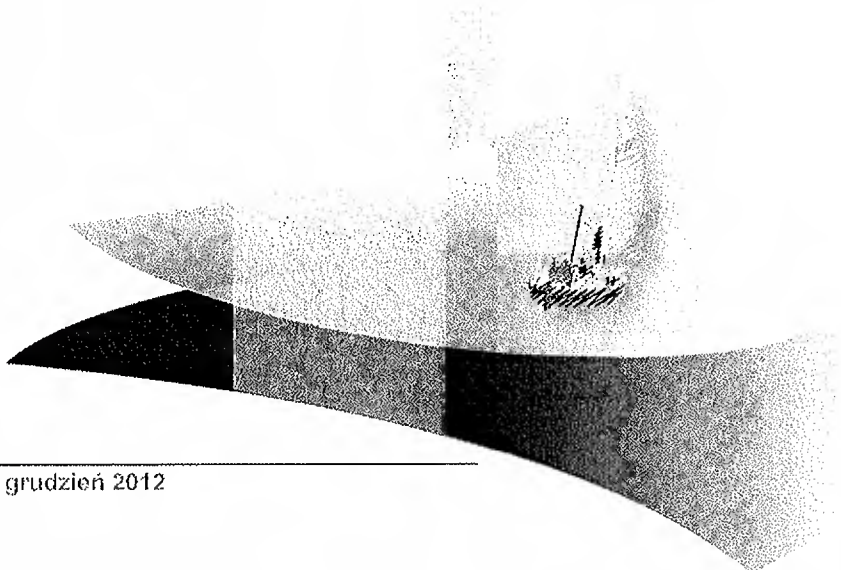
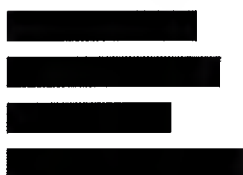


ANALIZA EKONOMICZNA

RANELINIAN STRONTU W PROFILAKTYCE WTÓRNEJ ZŁAMAŃ OSTEOPOROTYCZNYCH U KOBIET W WIEKU POMENOPAUZALNYM

Wersja 1.20



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 21 grudnia 2012, aktualizacja 4 marca 2013

Kierownik projektu: [REDACTED]

Kierownik aktualizacji: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie arkusza kalkulacyjnego MS Excel,
opracowanie tekstu analizy, aktualizacja

[REDACTED]

zbieranie i analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

zbieranie i analiza danych, opracowanie tekstu analizy

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Servier Polska Sp. z o. o.

Ul. Jana Kazimierza 10
01-248 Warszawa
Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Założenia analizy	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	11
1.2.1. Osteoporoza	11
1.2.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka	13
1.2.3. Przebieg choroby	13
1.2.4. Leczenie	13
1.3. Interwencja – ranelinian strontu (Protelos®)	17
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora	18
1.5. Komparatory	19
1.5.1. Denosumab (Prolia®)	19
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej	20
2. Metodyka	21
2.1. Populacja docelowa	21
2.2. Perspektywa analizy	21
2.3. Horyzont czasowy	21
2.4. Charakterystyka populacji	22
2.5. Pomiar efektów zdrowotnych	22
2.6. Pomiar kosztów	23
2.7. Charakterystyka modelu	24
2.7.1. Założenia	24
2.7.2. Struktura modelu	25
2.7.3. Prawdopodobieństwa przejść w modelu	26
2.7.4. Użyteczność bazowa i spadki użyteczności	29
2.8. Dyskontowanie	31
2.9. Sposób przeprowadzenia analizy	31
2.10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	32
3. Dane źródłowe	34
3.1. Populacja i ryzyka bazowe	34

3.1.1.	Charakterystyka populacji i bazowe ryzyko złamań osteoporotycznych	34
3.1.2.	Ryzyko kolejnych złamań w populacji kobiet z osteoporozą	40
3.1.3.	Śmiertelność bazowa	43
3.1.4.	Wzrost śmiertelności spowodowany osteoporozą	44
3.2.	Efekty zdrowotne	46
3.2.1.	Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo złamań	46
3.2.2.	Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo zgonu	48
3.2.3.	Wpływ denosumabu na prawdopodobieństwo złamań i zgonu	48
3.3.	Użyteczności stanów zdrowia	49
3.4.	Koszty leczenia	51
3.4.1.	Propozycja instrumentu dzielenia ryzyka	51
3.4.2.	Koszty leków	51
3.4.3.	Przerywanie terapii	52
3.4.4.	Leczenie złamań	53
4.	Wyniki analizy	59
4.1.	Zestawienie kosztów terapii	59
4.2.	Wyniki oceny klinicznej	60
4.3.	Wyniki oceny ekonomicznej	61
4.3.1.	Z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	61
4.3.2.	Bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	62
4.4.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	63
5.	Podsumowanie	69
6.	Wnioski	72
7.	Ograniczenia	73
8.	Dyskusja	75
9.	Bibliografia	78
10.	Spis tabel i wykresów	85
10.1.	Spis tabel	85
10.2.	Spis wykresów	87
11.	Aneks	88
11.1.	Populacja – badania nie włączone do analizy	88
11.1.1.	Charakterystyka populacji i bazowe ryzyko złamań osteoporotycznych	88
11.1.2.	Ryzyko kolejnych złamań w populacji kobiet z osteoporozą	90
11.1.3.	Wzrost śmiertelności spowodowany osteoporozą	91
11.2.	Koszty leczenia złamań	93

11.2.1.	Hospitalizacje.....	94
11.2.2.	Sprzęt ortopedyczny	96
11.2.3.	Wizyty specjalistyczne	97
11.2.4.	Zabiegi rehabilitacyjne	99
11.2.5.	Leki i dawkowanie	103
11.2.6.	Leki w terapii osteoporozy w pierwszym roku po złamaniu.....	109
11.2.7.	Leki w terapii osteoporozy w drugim roku po złamaniu.....	110
11.2.8.	Leczenie ambulatoryjne	110
11.2.9.	Koszty sumaryczne.....	112
11.3.	Walidacja	115
11.3.1.	Walidacja wewnętrzna	115
11.3.2.	Walidacja konwergencji	115
11.3.3.	Walidacja zewnętrzna	119
11.4.	Użyteczności – wykonane przeszukanie systematyczne.....	120
11.5.	Modele ekonomiczne – wykonane przeszukanie systematyczne.....	127
11.6.	Zgodność analizy z wymaganiami minimalnymi	133

INDEKS SKR6T6W

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
BMD	Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>)
b.d.	brak danych
CEAC	Wykres krzywej opłacalności (<i>Cost-effectiveness Acceptability Curve</i>)
CUR	Współczynnik kosztów – użyteczności (<i>Cost- Utility Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DDD	Zdefiniowana dzienna dawka (<i>Daily Defined Dose</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	Lata życia pacjenta (<i>Life Years</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PKB	Produkt krajowy brutto
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RANK	Receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-Kb (<i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB</i>)

- RR** Ryzyko względne
(*Relative Risk*)
- RSS** Instrument dzielenia ryzyka
(*Risk-sharing scheme*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

- Cel** Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii ranelinianem strontu w porównaniu z denosumabem u kobiet w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.
- Metodyka** W analizie zastosowano metodę mikrosymulacji, która opiera się na symulacji występowania istotnych dla analizy zdarzeń (złamań osteoporotycznych i zgonu) dla pojedynczych pacjentów o określonych charakterystykach. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dane o efektywności klinicznej i bezpieczeństwie ocenianych interwencji uzyskano z przeglądu systematycznego [1]. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Dane dotyczące schematów leczenia złamań osteoporotycznych zaczerpnięto z badania zużycia zasobów OSTEO, przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting w 2009 roku, uzupełnionego o wiedzę ekspercką. Koszty jednostkowe pochodziły głównie z wykazu leków refundowanych oraz katalogu JGP. Wyznaczono koszty poszczególnych terapii oraz lata życia skorygowane jego jakością (QALY).
- Wyniki** Wynik analizy klinicznej wskazuje na brak podstaw do przeprowadzenia analizy kosztów-żyteczności. Ze względu na brak możliwości porównania ranelinianu strontu z denosumabem, zgodnie z § 5 ust. 3 i 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz ekonomicznych, w analizie przedstawiono oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem rocznego stosowania ranelinianu strontu i denosumabu oraz stosowną cenę progową.
- Porównanie kosztów terapii**
- Przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Protelos® koszt pełnej rocznej terapii ranelinianem strontu wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z poszerzonej perspektywy płatnika, [redacted]. Koszt rocznej terapii pojedynczej pacjentki leczonej denosumabem wynosi [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z poszerzonej perspektywy płatnika.
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[REDACTED]

Wobec zajścia sytuacji opisanej w § 5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz ekonomicznych, w analizie przedstawiono dodatkowo wartości CUR (współczynników kosztów-użyteczności) dla poszczególnych interwencji.

Symulację przeprowadzono dla dwóch opcji:

- z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS),
- bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Wyniki oceny klinicznej

W wyniku przeprowadzonej symulacji otrzymano średnią długość życia skorygowaną jakością równą [REDACTED] dla ranelinianu strontu oraz [REDACTED] dla denosumabu.

Porównanie współczynników CUR z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt z perspektywy płatnika publicznego ponoszony na leczenie jednej pacjentki ranelinianem strontu wynosi [REDACTED]. Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego ponoszony na leczenie denosumabem wynosi [REDACTED]. Średni koszt z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) ponoszony na leczenie jednej pacjentki ranelinianem strontu wynosi [REDACTED]. Średni koszt z poszerzonej perspektywy płatnika ponoszony na leczenie denosumabem wynosi [REDACTED].

Współczynnik kosztów-użyteczności dla ranelinianu strontu wynosi z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] z poszerzonej perspektywy płatnika. Współczynnik kosztów-użyteczności dla denosumabu wynosi z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] z poszerzonej perspektywy płatnika. Cena zbytu netto opakowania ranelinianu strontu (28 saszetek po 2 g), dla której CUR wyznaczony dla ranelinianu nie przekracza współczynnika CUR dla denosumabu wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z poszerzonej perspektywy płatnika.

Porównanie współczynników CUR bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W dożywotnim horyzoncie czasowym średni koszt z perspektywy płatnika publicznego ponoszony na leczenie jednej pacjentki ranelinianem strontu wynosi [REDACTED]. Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego ponoszony na leczenie denosumabem wynosi [REDACTED]. Średni koszt z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) ponoszony na leczenie jednej pacjentki ranelinianem strontu wynosi [REDACTED]. Średni koszt z poszerzonej perspektywy płatnika ponoszony na leczenie denosumabem wynosi [REDACTED].

[REDACTED]

Wnioski

Porównanie rocznych kosztów terapii ranelinianem strontu i denosumabem w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia wskazuje na niższy koszt stosowania ranelinianu zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy poszerzonej płatnika.

Wyniki symulacji (z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka) wskazują, że wydatki na substancję czynną w przypadku leczenia ranelinianem strontu są niższe w porównaniu z leczeniem denosumabem. [REDACTED]

W związku z tym, że wykazano heterogeniczność badań klinicznych, na których oparto niniejszą analizę w zakresie efektów zdrowotnych, otrzymane wyniki analizy dla poszczególnych interwencji nie powinny być bezpośrednio ze sobą porównywane. Uprozczone porównanie współczynników CUR wskazuje na zbliżone (z nieznaczną przewagą ranelinianu strontu nad denosumabem) wyniki w odniesieniu do kosztów-efektywności obu leków, należy jednak pamiętać, że składają się na nie także koszty związane ze złamaniami, których ryzyko wyznaczono w oparciu o odmienne, w sposób istotny różniące się pod względem populacji, badania kliniczne.

1. ZAŁOŻENIA ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii ranelinianem strontu w Polsce u kobiet w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

Populacja: kobiety w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów

Interwencja: ranelinian strontu (Protelos®)

Komparatory: denosumab

Punkty końcowe: efekty zdrowotne mierzone za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY), koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

1.2. Problem zdrowotny

1.2.1. Osteoporoza

Osteoporoza jest chorobą tkanki kostnej, charakteryzującą się obniżeniem jej masy i jakości, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej szkieletu i większej podatności na złamania. [2] Najczęściej dochodzi do złamań kręgow, które są przyczyną obniżenia wzrostu i deformacji sylwetki związanych z pogłębieniem kifozy piersiowej, a także zmniejszenia pojemności płuc, utrudnienia odpływu żylnego z dolnej połowy ciała i wzrostu śmiertelności. Spośród złamań pozakręgowych, do których zalicza się te dotyczące piszczeli, kości promieniowej, ramieniowej, udowej, żeber i miednicy, najgroźniejsze są złamania bliższego odcinka kości udowej. [3]

Osteoporoza może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Rozpoznanie osteoporozy „wtórnej” dotyczy wszystkich osób z osteoporozą, u których ustalono inną przyczynę choroby niż wiek i zaburzenia w gospodarce hormonów płciowych. [4]

Wyróżnia się 2 typy osteoporozy pierwotnej:

- **idiopatyczną** (młodzieńczą) o nieznannej etiologii, przejawiającą się nieprawidłowym, dla danej normy wieku, wzrastaniem szkieletu,
- **inwolucyjną**, polegającą na zaburzeniach metabolicznych kości, których główny mechanizm polega na stymulowaniu fizjologicznej osteopenii, w ramach której wyróżnia się postać:
 - postmenopauzalną (typ I wg Meltona i Riggsa): dotyka kobiety, głównie w wieku 50–60 lat, związana jest z zaburzeniami gospodarki hormonów płciowych (zmniejszenie stężenia estrogenów), z następczym nadmiernym indukowaniem aktywności osteoklastów
 - starczą (typ II wg Meltona i Riggsa): dotyka osoby po 60 r.ż., związana jest z zahamowaniem aktywności osteoblastów i niedoborem witaminy D3. [2, 5]

W osteoporozie pomenopauzalnej występuje obniżona jakość kości przy gęstości mineralnej (BMD) utrzymującej się w normie lub osteopenii, natomiast osteoporoza starcza cechuje się zmniejszoną BMD. W przypadku osteoporozy pomenopauzalnej dochodzi najczęściej do złamań kręgow i dalszego odcinka kości przedramienia, natomiast w przebiegu osteoporozy starczej występują głównie złamania kręgow i bliższego odcinka kości udowej. [2]

Prawidłowe funkcjonowanie tkanki kostnej jest uwarunkowane równowagą procesów kościotwórczych i kościogubnych. Te pierwsze realizowane są przez osteoblasty, drugie zaś przez osteoklasty. W warunkach prawidłowych, po resorpcji zawsze następuje tworzenie kości (zależność określana mianem sprzężenia), a ilość kości zresorbowanej i utworzonej jest podobna (w równowadze). W trakcie rozwoju osteoporozy dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy zbyt małą aktywnością kościotwórczą osteoblastów a nadmierną resorpcją kości przez osteoklasty. Prowadzi to do ścięnięcia i zwiększenia porowatości warstwy korowej kości ze współistniejącą konwersją beleczek kostnych do cieńszych, pręcikowatych struktur oraz zmniejszenia liczby beleczek a także systematycznej demineralizacji kości, na skutek zwiększenia ilości i aktywności osteoklastów. [7]

Rozwój szkieletu w trakcie życia człowieka można podzielić na 3 okresy. Początkowa faza wzrostu (do ok. 18 roku życia) charakteryzuje się zwiększaniem BMD. W fazie konsolidacji (do ok. 35 roku życia) dochodzi do spowolnienia przyrostu tkanki kostnej, a jej maksymalna masa zostaje osiągnięta do 39 roku życia. Po ukończeniu 45 r.ż. następuje faza inwolucji. [3] U kobiet w okresie menopauzy gęstość kości gwałtownie się zmniejsza na skutek nagłego spadku poziomu estrogenów odpowiedzialnych za gospodarkę wapniową. [8] Po menopauzie utrata masy kostnej nie jest już tak intensywna, utrzymuje się jednak aż do śmierci. W fazie inwolucji kręgi oraz kości przedramienia są bardziej podatne na złamania niż kość udowa, co związane jest z intensywniejszą utratą kości beleczkowej niż kości korowej w tym okresie. [3]

1.2.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka

Osteoporoza dotyka 200 mln kobiet na świecie i jest przyczyną ponad 8,9 mln złamań rocznie. [6] Ryzyko wystąpienia osteoporozy wzrasta wraz z wiekiem. W Polsce u kobiet w przedziale wiekowym 45–54 lat wynosi ono ok. 7%, następnie w wieku 65–75 lub wzrasta do 25%, a po 75. roku życia sięga 50%. [2] Na świecie w 1990 roku odnotowano 1,6 mln złamań bliższego końca kości udowej. Szacuje się, że do 2050 roku, ze względu na stałe wydłużanie się średniej długości życia, liczba ta może wzrosnąć do 6–26 mln. [7, 8]

Podwyższone ryzyko osteoporozy związane jest z szeregiem czynników genetycznych, demograficznych oraz środowiskowych. Wykazano, że częściej dotyka ona kobiet rasy białej i żółtej, o niskim BMI (<20 kg/m²), a także tych, których matki doznały złamań na tle osteoporozy. Ponadto szczególnie narażone są kobiety, które nie rodziły lub u których występują niedobory hormonów płciowych, przedłużony brak miesiączki czy stan pomenopauzalny. Do czynników ryzyka związanych ze stylem życia należą siedzący tryb życia i mała aktywność fizyczna, niewłaściwa dieta, niedobór witaminy D, a także palenie tytoniu i alkoholizm. Najczęstszymi przyczynami rozwoju osteoporozy wtórnej są takie schorzenia jak reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca typu 1, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nieleczony hipogonadyzm, nieswoiste zapalenia jelit, zaburzenia funkcjonowania tarczycy oraz przedłużające się unieruchomienie czy przeszczep narządu. [2, 8, 9]

1.2.3. Przebieg choroby

Osteoporoza jest chorobą rozwijającą się bezobjawowo do momentu wystąpienia złamań niskoenergetycznych, czyli niewspółmiernych do sił będących ich przyczyną. W badaniach laboratoryjnych zauważa się wzrost markerów osteogenezy (osteokalcyny, frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej, N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I) i osteolizy (pirydynoliny, dezoksypirydynoliny, N- i C-końcowego usieciowanego telopeptydu łańcucha α kolagenu typu I) [10] oraz zaburzenia parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej. W badaniu obrazowym RTG widoczne są zmniejszona gęstość kości, cieńsza warstwa korowa kości długich, wyraźniejsze beleczki podporowe i blaszki graniczne trzonów kręgow, a także złamania. Badanie densytometryczne wykazuje zmniejszoną lub prawidłową BMD, w zależności od typu osteoporozy. [2, 3]

1.2.4. Leczenie

Skuteczność leczenia osteoporozy uzależniona jest od stosowania się pacjentów do zasad terapii (*adherence*), czyli przestrzegania zaleceń lekarskich odnośnie dawki i częstości przyjmowania leku (*compliance*) oraz czasu terapii (*persistence*). W przeglądzie systematycznym oceniającym adherencję wśród chorych z osteoporozą leczonych bisfosfonianami wykazano, że połowa pacjentów nie przestrzega zaleceń lekarskich. Ponadto odsetek pacjentów kontynuujących leczenie spada ze wzrostem czasu trwania terapii. [11] W leczeniu osteoporozy stosuje się zarówno leki wymagające codziennego przyjmowania, jak i podawane znacznie rzadziej (nawet 1 raz na 12 miesięcy) [3], co

w świetle danych z przeglądu Kothawala 2007 nie pozostaje bez wpływu na adherencję pacjentów. W pracy tej wykazano, że około połowa pacjentów leczonych bisfosfonianami nie stosuje się do zaleceń lekarskich, przy czym wraz ze wzrostem czasu terapii liczba ta wzrasta. [11]

Postępowanie terapeutyczne w przypadku osteoporozy obejmuje leczenie nefarmakologiczne, do którego zalicza się zwiększanie wytrzymałości kości poprzez odpowiednią dietę, ekspozycję na promieniowanie słoneczne lub suplementację witaminy D i wapnia, rehabilitację i zapobieganie upadkom oraz leczenie farmakologiczne. Poniżej przedstawiono podział leków ze względu na ich mechanizm działania. [3]

Leki antykataboliczne

Leczenie przeciwresorpcyjne obejmuje bisfosfoniany, denosumab, selektywne modulatory receptora estrogenowego, kalcytoninę oraz hormonalną terapię zastępczą. Zalecane jest w przypadku osteoporozy potwierdzonej densytometrycznie, natomiast w osteoporozie pomenopauzalnej, gdy BMD utrzymuje się w normie terapia ta może nie być skuteczna. [2]

Działanie **bisfosfonianów** związane jest z silnym powinowactwem do hydraksoapatytu kości. Wzmagają one apoptozę osteoklastów, a także hamują ich aktywność poprzez tworzenie wiązań odpornych na hydrolizę. Preparaty doustne, do których zalicza się alendronian, ryzedronian, etydronian i ibandronian są lekami pierwszego wyboru. Bisfosfoniany dożylnie czyli ibandronian i kwas zoledronowy, stosowane są u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii doustnej. [3, 12]

Denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne ukierunkowane przeciwko RANKL (ligandowi receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-KB). RANK jest powierzchniową glikoproteiną osteoklastów, która stanowi receptor dla cytokiny RANKL (RANK-ligand), będącej czynnikiem różnicowania osteoklastów i jednym z czynników martwicy nowotworów (TNF). RANKL po przyłączeniu do receptora RANK bierze udział w aktywacji osteoklastogenezy, a także hamuje apoptozę osteoklastów. Denosumab łącząc się z RANKL uniemożliwia przyłączenie się ligandu do receptora, blokując tym samym aktywację osteoklastogenezy oraz znosząc hamujący wpływ na apoptozę osteoklastów. [13] Jest zalecany u kobiet po menopauzie, w przypadku niewydolności nerek oraz przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów, ich nieskuteczności lub nietolerancji. [3]

Raloksyfen należy do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Przyłącza się on do receptora estrogenowego w tkance kostnej, działając agonistycznie. Zapobiega resorpcji kości i redukuje ryzyko złamań trzonów kręgow, zmniejszając jednocześnie ryzyko raka piersi i stężenie cholesterolu LDL. Przyjmowanie raloksyfenu związane jest ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich, a jego skuteczność wykazano jedynie odnośnie złamań trzonów kręgow. Dlatego choć lek ten jest zarejestrowany we wskazaniu leczenia osteoporozy pomenopauzalnej, jego stosowanie jest przedmiotem dyskusji. [3, 12]

Kalcytonina jest endogennym hormonem peptydowym, zwiększającym gęstość mineralną kości na drodze hamowania aktywności osteoklastycznej. Posiada ponadto działanie analgetyczne, co powoduje, że może być lekiem pierwszego wyboru w przypadku ostrego bólu spowodowanego złamaniem. Za względu jednak na konieczność wielokrotnych iniekcji, wysokie koszty terapii donosowej, a także fakt, że jej skuteczność wykazano jedynie w odniesieniu do prewencji złamań trzonów kręgow, zaleca się jej stosowanie do momentu ustąpienia dolegliwości bólowych. W terapii wykorzystuje się kalcytoninę łososiową, która wykazuje 40–50 razy silniejsze działanie niż kalcytonina ludzka. [2, 3, 12] Ze względu na zwiększone ryzyko występowania nowotworów złośliwych, aktualnie kalcytonina nie powinna być stosowana w leczeniu rozpoznanej osteoporozy pomenopauzalnej, gdyż ryzyko związane ze stosowaniem kalcytoniny przewyższa korzyści wynikające z leczenia w tym wskazaniu. [14]

Hormonalna terapia zastępcza (HZZ) w leczeniu osteoporozy związana jest z działaniem estrogenów, które hamują resorpcję kości i zmniejszają ryzyko złamań. Leczenie to wiąże się jednak z istotnym wzrostem ryzyka m.in. choroby wieńcowej, raka piersi i udaru. Z tego powodu HZZ nie jest zalecana w leczeniu osteoporozy. [12]

Leki proanaboliczne

Teryparatyd jest analogiem parathormonu, odpowiedzialnego za prawidłową gospodarkę wapniowo-fosforanową. Aktywując procesy kościotwórcze osteoblastów, zwiększa grubość warstwy korowej oraz średnicę beleczek kostnych. [12] Ze względu na brak dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przez okres dłuższy niż 2 lata oraz fakt, że zwiększa on ryzyko kostniakomięśnaka zalecany jest tylko u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerujących leków pierwszego wyboru. Ponadto, zaleca się stosowanie teryparatydu jedynie w ograniczonym okresie czasu wynoszącym maksymalnie 18 miesięcy (Europa) lub 24 miesiące (USA) [15, 16]

Leki o mieszanym mechanizmie działania

Ranelinian strontu przyspiesza procesy kościotwórcze zarówno poprzez wzmaganie różnicowania prekursorów osteoblastów i produkcję kolagenu, jak i spowalnia resorpcję kości poprzez hamowanie podziałów i funkcjonowania osteoklastów. W ten sposób przywraca równowagę metabolizmu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości. Pierwsze badania dla ranelinianu strontu przeprowadzone na zwierzętach wskazywały na przyrost ilości i grubości beleczek kostnych, co prowadziło do poprawy wytrzymałości kości. W badaniach randomizowanych wykazano wzrost poziomu markerów odbudowy tkanki kostnej i spadek poziomu markerów resorpcji. [2, 17] Zgodnie z polskimi zaleceniami leczenia osteoporozy ranelinian strontu może stanowić leczenie z wyboru w przypadku kobiet po menopauzie z małym stężeniem markerów obrotu kostnego lub osteopenią oraz u kobiet po 80. roku życia. [3]

Ranelinian strontu cechuje się odmiennym mechanizmem działania od mechanizmu działania leków antykatabolicznych. Bisfosfoniany hamują resorpcję kości, denosumab poprzez przyłączenie się do

przeciwciała RANKL uniemożliwia przyłączenie się ligandu do receptora co blokuje aktywację osteoklastogenezy a także hamuje apoptozę osteoklastów. Mechanizm działania ranelinianu strontu na tkankę kostną jest wielokierunkowy i łączy w sobie dwa odmienne elementy. Lek ten zarówno hamuje resorpcję kości oraz pobudza procesy kościotworzenia. [2, 3, 12]

Ostatnie doniesienia wskazują iż ranelinian strontu może aktywować receptory wykrywające wapń (CaSR), czego rezultatem jest aktywacja receptorów IP3 oraz kinazy białkowej aktywowanej przez mitogeny (MAPK). Sugeruje to, że ranelinian strontu przynajmniej częściowo aktywuje replikację osteoblastów poprzez CaSR. Innym mechanizmem działania poprzez który ranelinian strontu może oddziaływać na komórki kostne, jest zwiększenie wytwarzania prostaglandyny E₂ (PGE₂) przez osteoblasty. Molekuła ta jest zaangażowana w proces obciążenia mechanicznego i leczenia złamań kostnych. Ranelinian strontu może również oddziaływać na metabolizm kostny poprzez regulowanie ekspresji RANKL, wzrostu ekspresji mRNA prowadzącego do zwiększonej syntezy osteoprotegeryny, co wiąże się z tworzeniem i różnicowaniem dojrzałych osteoklastów oraz ze zwiększeniem ich przeżycia. [18]

Wpływ ranelinianu strontu na proces kościotworzenia analizowano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, w których lek ten porównywano z alendronianem: Chavassieux 2011, Rizzoli 2010 [19–21] oraz w jednym badaniu obserwacyjnym – Busse 2010. [22]

W wieloośrodkowym badaniu Chavassieux 2011 analizowano wpływ podania ranelinianu strontu oraz alendronianu na procesy kościotworzenia u kobiet po menopauzie. Analiza histomorfometryczna została przeprowadzona na próbie 268 pacjentek. Podstawą oceny była biopsja kości biodrowej. Próbkę pobierano przed rozpoczęciem badania oraz po 6 i 12 miesiącach. W ramach analizy oceniano powierzchnię zmineralizowaną, szybkość kościotworzenia i szybkość apozycji mineralnej. Wyniki badania wskazują, że aktywność kościotworzenia jest istotnie statystycznie większa u pacjentów poddanych terapii ranelinianem strontu w porównaniu z pacjentami stosującymi alendronian, przy czym silniejszy efekt obserwowano po 12 miesiącach terapii. [19] W drugim badaniu porównującym ranelinian strontu z alendronianem (Rizzoli 2010), analizowano zmiany w mikrostrukturze kości, oceniane za pomocą obwodowej tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości oraz metody elementów skończonych. Badanie przeprowadzono na populacji 88 pacjentek. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące. W badaniu odnotowano istotną statystycznie przewagę ranelinianu strontu nad alendronianem w zakresie gęstości warstwy korowej kości udowej i promieniowej, grubości zewnętrznej warstwy korowej i objętości kości udowej. Różnice te zaobserwowano po 3 miesiącach terapii. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic względem średniej liczby beleczek, ich grubości oraz odstępów pomiędzy nimi. [20]

W obserwacyjnym, histomorfometrycznym badaniu Busse 2010 oceniano skuteczność ranelinianu strontu u 15 pacjentów po długotrwałym stosowaniu bisfosfonianów na podstawie biopsji pobranych z grzebienia kości biodrowej. Przed przystąpieniem do badania wszyscy pacjenci przyjmowali bisfosfoniany i poddani zostali biopsji przed zmianą leczenia na ranelinian strontu. Po 6 i 12 miesiącach wykonano drugą biopsję odpowiednio u 5 i 10 pacjentów. W badaniu oceniano obecność

ranelinianu strontu w kościach, objętość kostną, połączenia między beleczkami, grubość beleczek oraz objętość osteoklastów. W grupie pięciu pacjentów (biopsja po 6 mies. stosowania RS) odnotowano wzrost zawartości ranelinianu strontu, przy braku istotnych różnic odnośnie pozostałych parametrów. W grupie 10 pacjentów (biopsja po 12 mies. stosowania RS) odnotowano dalszy wzrost zawartości strontu w kościach oraz stwierdzono istotny statystycznie wzrost parametrów histomorfometrycznych z wyjątkiem liczby osteoklastów, w przypadku których różnica nie była znamienna statystycznie. Dane te potwierdzają unikalny mechanizm działania ranelinianu strontu na procesy kościotworzenia, przy jednoczesnym ograniczeniu aktywności osteoklastów, co w rezultacie przynosi korzystną poprawę jakości kości u chorych leczonych ranelinianem strontu. [22]

1.3. Interwencja – ranelinian strontu (Protelos[®])

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu chorób kości, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości. Kod ATC: M05BX03

Mechanizm działania: Ranelinian strontu jest jedynym lekiem o mieszanym mechanizmie działania, gdyż jednocześnie przyspiesza procesy kościotwórcze poprzez wzmaganie różnicowania prekursorów osteoblastów i produkcję kolagenu, jak i spowalnia resorpcję kości poprzez hamowanie podziałów i funkcjonowania osteoklastów. W ten sposób przywraca równowagę obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości. Obserwowano przyrost ilości i grubości beleczek kostnych, zwiększenie gęstości kości korowej i zwiększenie procentowej objętości tkanki kostnej, co prowadziło do poprawy wytrzymałości tkanki kostnej (większe obciążenie niszczące i mniejsze naprężenie kości korowej. [17]

Wskazania do stosowania: leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej. Dodatkowo ranelinian strontu wskazany jest w leczeniu osteoporozy u dorosłych mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań. [17]

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań szyjki kości udowej stwierdzono na podstawie analizy *post-hoc*, która została przeprowadzona w podgrupie pacjentek z badania TROPOS o dużym ryzyku złamań definiowanym jako BMD T- score szyjki kości udowej ≤ -3 SD i w wieku ≥ 74 lat (40% ogółu populacji badania TROPOS).

Dawkowanie: ranelinian strontu podaje się doustnie, w dawce 2 g/od [17]

Przeciwwskazania i środki ostrożności: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, aktualna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna, tymczasowe lub stałe unieruchomienie pacjenta spowodowane np. rekonwalescencją po przebytych zabiegach chirurgicznych lub długotrwałe pozostawanie pacjenta w pozycji leżącej. Lek nie jest zalecany u chorych z klirensiem kreatyniny <30 ml/min, ze względu na brak danych odnośnie wpływu na kości w przypadkach ciężkich zaburzeń czynności nerek, ciąża oraz karmienie piersią. [17]

Działania niepożądane: Zarówno w badaniach klinicznych jak i badaniach po wprowadzeniu ranelinianu strontu na rynek raportowano następujące występujące często ($>1/100$; $<1/10$) działania niepożądane: ból głowy, zaburzenia świadomości, utrata pamięci, żylna choroba zakrzepowozatorowa, nudności, biegunka, luźne stolce, zapalenie skóry, egzema oraz podwyższona aktywność fosfokinazy keratynowej we krwi. [17, 23]

Status rejestracyjny: Preparat Protelos został zarejestrowany w Unii Europejskiej 21 września 2004 roku, a 21 września 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przedłużone. [17]

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie Protelos nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Status refundacyjny w Europie: Obecnie preparat Protelos jest objęty refundacją ze środków publicznych we wszystkich krajach Unii Europejskiej poza Polską (z wyjątkiem Cypru i Malty, w których to nie ma publicznego systemu refundacyjnego).

1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatorów w analizie kosztów-użyteczności dokonano w oparciu o informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego i wyniki przeglądu systematycznego, który był jego częścią ([1]).

Zgodnie z polskimi zaleceniami dotyczącymi postępowania diagnostyczno – leczniczego u kobiet w wieku pomenopauzalnym II linię leczenia (w przypadku niemożności przyjmowania, nietolerancji, lub nieskuteczności doustnych bisfosfonianów, takich jak alendronian, rizedronian czy doustny ibandronian) stanowią: denosumab, ranelinian strontu, oraz bisfosfoniany podawane dożylnie (zoledronian i ibandronian). [24] Wszystkie wymienione leki mają udokumentowaną skuteczność zapobiegania złamaniom kręgowym i/lub złamaniom bliższego końca kości udowej u kobiet w wieku pomenopauzalnym, a ich stosowanie wiąże się z porównywalnym kosztem. [1]

Jedyną aktualnie (od maja 2012 roku) finansowaną substancją jest denosumab, refundowany we wskazaniu osteoporoza u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. [25] W związku z powyższym jako komparator niniejszej analizy wybrano denosumab. W analizie klinicznej wykazano brak możliwości dokonania porównania efektywności ranelinianu strontu (zarówno bezpośrednio jak i pośrednio) z żadną z dostępnych interwencji z powodu różnic w populacjach oraz punktach końcowych odnalezionych doniesień naukowych [1]. Z tego powodu w analizie ekonomicznej zaprezentowano koszty i efekty zdrowotne poszczególnych terapii w celach poglądowych, nie należy jednak porównywać kosztów i efektów leczenia ranelinianem strontu względem denosumabu, gdyż

elementy te oszacowane zostały m.in. w oparciu o wyniki badań klinicznych dla tych substancji – nieporównywalnych między sobą.

1.5. Komparatory

1.5.1. Denosumab (Prolia®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu chorób kości, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości. Kod ATC: M05BX04.

Mechanizm działania: Denosumab jako ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2) wiąże się z RANKL, zapobiegając tym samym aktywacji receptora RANK na powierzchni osteoklastów i ich prekursorów. Powoduje to zahamowanie powstawania i funkcjonowania osteoklastów, co prowadzi do zmniejszenia resorpcji warstwy korowej i beleczkowej kości. [26]

Wskazania do stosowania: Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań. Denosumab zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań szyjki kości udowej. Leczenie utraty masy kostnej w trakcie ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, w przypadku zwiększonego ryzyka złamań. [26]

Dawkowanie: podskórnie 60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu raz na 6 miesięcy (miejsce iniekcji: udo, brzuch lub tylna część ramienia). W trakcie leczenia konieczna jest odpowiednia suplementacja witaminy D oraz wapnia. [26]

Przeciwwskazania: hipokalcemia, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Preparat Prolia nie jest zalecany do stosowania u dzieci, kobiet w ciąży oraz osób z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji fruktozy. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednoczesnego stosowania HTZ, karmienia piersią oraz wpływu na płodność. [26]

Działania niepożądane: W trakcie leczenia preparatem Prolia często ($\geq 1/10$) raportowano następujące działania niepożądane: zakażenia układu moczowego i górnych dróg oddechowych, rwę kulszową, zaćmę, zaparcia, wysypkę, bóle kończyn. Ponadto w badaniach klinicznych podczas leczenia denosumabem zaobserwowano przypadki hipokalcemii, zapalenia uchyłka jelita grubego, zakażenia ucha. W trakcie terapii Prolią obserwowano również przypadki ciężkiego zakażenia skóry i martwicy kości szczęki. [26]

Status rejestracyjny: 26 maja 2010 roku preparat Prolia (denosumab 60 mg) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [26]

Status refundacyjny w Polsce: Preparat Prolia jest finansowany ze środków publicznych, przy 30% odpłatności pacjenta we wskazaniu: osteoporoza u pacjentek powyżej 65. roku życia ze stwierdzoną

pierwotną osteoporozą pomenopauzalną ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. [27]

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeglądem systematycznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Na podstawie informacji uzyskanych z badań włączonych do przeglądu systematycznego [redacted] 2012 [1] stwierdzono, iż ranelinian strontu jest lekiem o wykazanej wyższej skuteczności w porównaniu z placebo we wtórnej prewencji złamań (kręgowych i pozakręgowych ogółem) w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

Wynik analizy klinicznej [redacted] 2012 [1] wskazuje na brak podstaw do przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Ze względu na brak możliwości porównania ranelinianu strontu z denosumabem, zgodnie z § 5 ust. 3 i 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz ekonomicznych, w analizie przedstawiono oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem rocznego stosowania ranelinianu strontu i denosumabu oraz stosowną cenę progową.

Ze względu na brak możliwości porównania ranelinianu strontu do denosumabu spowodowany znacznymi różnicami w populacjach włączanych do badań klinicznych dla tych interwencji [1], zaprezentowano, zgodnie z minimalnymi wymaganiami (za Rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymogów dla analiz ekonomicznych, § 5 ust. 6 [28]), jedynie koszty i efekty poszczególnych terapii oraz oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (*cost-utility ratio*, CUR) nie dokonując porównania w ramach analizy kosztów-użyteczności.

2. METODYKA

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjentki w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. Populacja docelowa, zgodnie z sugestią Rady Konsultacyjnej AOTM [29], została zawężona w stosunku do wskazań rejestracyjnych ranelinianu strontu, które obejmują leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej.

2.2. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedycejskich oraz kosztów pośrednich. Należy przy tym podkreślić, że ze względu na rodzaj porównywanych interwencji oraz stopień zaawansowania choroby należą one do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie ma wpływu na inkrementalny wynik analizy. Założenie to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [30]

2.3. Horyzont czasowy

Analizę opracowano przy założeniu dożywotniego horyzontu czasowego. Założenie podyktowane jest charakterem analizowanej jednostki chorobowej oraz ocenianych interwencji. Celem ich stosowania jest zmniejszenie liczby złamań, których skutki niejednokrotnie odczuwane są przez pacjentkę do końca życia, generując tym samym także stałe koszty. W konsekwencji, z racji wpływu efektów leczenia na całe życie pacjentki, przyjęta wartość horyzontu czasowego stanowi jedyną akceptowalną wartość.

Przyjęta wartość horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM przedstawionymi w Zarządzeniu Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [30]

2.4. Charakterystyka populacji

Cechy charakteryzujące populację kobiet chorych na osteoporozę typu pierwotnego z wcześniejszymi złamaniami uwzględniane w niniejszej analizie obejmują:

- wiek,
- odsetek pacjentek z danym typem wcześniejszego złamania (biodrowe, kręgowy, opcjonalnie inne).

Odpowiednie wartości wymienionych powyżej parametrów startowych zostały ustalone na podstawie odnalezionych badań opisujących występowanie złamań w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (patrz rozdz. 3.1).

2.5. Pomiar efektów zdrowotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (██████████
██████████)

W analizie ekonomicznej uwzględniono punkty końcowe związane z występującymi złamaniami (biodrowymi, kręgowymi, nadgarstka, innymi typowymi złamaniami w osteoporozie, m. in. złamaniami kości ramiennej, miednicy, kości krzyżowej, obojczyka, żebra, czy mostka), gdyż wpływają one na długość i jakość życia oraz na koszty związane z leczeniem pacjentek z osteoporozą. W analizie pominięto wpływ parametrów efektywności dotyczących redukcji śmiertelności w zależności od stosowanej terapii, ze względu na brak istotności statystycznej tych parametrów.

W analizie pominięto punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa ze względu na brak istotności statystycznej wyników porównania opcjonalnych terapii dla działań niepożądanych mogących generować koszty lub wpływających na jakość życia pacjentek. Stosowanie ranelinianu strontu w porównaniu z placebo w leczeniu osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym istotnie statystycznie zwiększało ryzyko jedynie:

- wystąpienia biegunki (RR = 1,39 [1,15; 1,67]),
- wystąpienia nudności (RR = 1,62 [1,30; 2,00]),
- zapalenia skóry i egzemy: (RR = 1,34 [1,04; 1,71]).

Stosowanie denosumabu w porównaniu z placebo w leczeniu osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym w sposób istotny statystycznie zwiększało ryzyko:

- wystąpienia egzemy (RR = 1,81 [1,34; 2,44]),
- wystąpienia wzdęć (RR = 1,58 [1,12; 2,22]). [1]

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z badania jakości życia pacjentów z osteoporozą i występującymi złamaniami osteoporotycznymi (patrz rozdz. 3.3).

Znając częstość występowania poszczególnych stanów zdrowia, ich długość oraz użyteczność wyznaczono liczbę zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY) dla porównywanych schematów.

2.6. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) związane z zastosowaniem analizowanych preparatów u pacjentek z osteoporozą oraz koszty związane z występującymi złamaniami. Ze względu na przyjętą perspektywę przeprowadzanej analizy, nie uwzględniono kosztów pośrednich oraz kosztów bezpośrednich niemedycznych.

W niniejszej analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- leki (ranelinian strontu, denosumab),
- leczenie złamań:
 - biodrowych w pierwszym roku po złamaniu,
 - kręgowych w pierwszym roku po złamaniu,
 - nadgarstka w pierwszym roku po złamaniu,
 - innych w pierwszym roku po złamaniu,

oraz

- biodrowych w drugim i kolejnych latach po złamaniu,
- kręgowych w drugim i kolejnych latach po złamaniu.

Koszt ranelinianu strontu uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Koszty denosumabu uzyskano z odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia (z dnia 26 października 2012 roku) [31]. Dawkowanie leków przyjęto zgodnie ze wskazaniami WHO [32], pokrywającymi się z informacjami zawartymi w charakterystykach produktów leczniczych [26, 33].

W analizie pominięto koszt podawania leku i monitorowania terapii ze względu na drogę jego podania (preparat doustny) oraz charakterystykę populacji docelowej. Pacjentki z wcześniejszymi złamaniami, w zaawansowanym wieku objęte są stałą opieką medyczną, w tym opieką ortopedyczną oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, którzy w ramach regularnych wizyt odpowiadają za preskrypcję preparatów osteoporotycznych lub jej brak. W związku z powyższym koszt monitorowania pacjentki pozostaje kosztem wspólnym dla porównywanych interwencji.

W celu wyznaczania kosztów związanych z leczeniem złamań osteoporotycznych korzystano z wyników badania OSTEO 2009, przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting, uzupełnionego o konsultacje eksperckie oraz dane NFZ dotyczące statystyk prowadzonych dla systemu JGP. [34]

Tabela 1.
Źródła danych kosztowych wykorzystanych w analizie

Dane	Źródło
Koszt ranelinianu strontu	Podmiot Odpowiedzialny
Koszt denosumabu	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
Koszt leczenia powikłań kostnych	Badanie OSTEO 2009, konsultacje eksperckie, statystyki JGP

2.7. Charakterystyka modelu

2.7.1. Założenia

Model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy oparto na następujących założeniach:

- długość cyklu w modelu wynosi jeden rok,
- uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy,
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (płatnik + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki),
- zgodnie z definicją populacji docelowej (pacjentki po złamaniu biodrowym lub kręgowym) przyjęto, że każda pacjentka przed rozpoczęciem symulacji doświadczyła jednego z dwóch typów złamań: biodrowego lub kręgowego oraz dodatkowo, opcjonalnie (wariant analizy wrażliwości) złamania nadgarstka lub innego złamania niskoenergetycznego (wcześniejsze złamania determinują ryzyko wystąpienia kolejnych złamań),
- bazowy wiek pacjentki oraz typ wcześniejszego złamania określono bazując na wyestymowanym rozkładzie tych dwóch cech w populacji pacjentek ze złamaniami osteoporotycznymi w wieku powyżej 65 lat,
- prawdopodobieństwo występowania kolejnych złamań określono bazując na ryzyku wystąpienia złamania osteoporotycznego w populacji ogólnej skorygowanym o współczynnik zwiększający ryzyko wystąpienia kolejnych złamań w zależności od złamań występujących w przeszłości,
- ryzyko zgonu określono na podstawie tablic trwania życia (wg GUS) skompilowanych z odpowiednimi współczynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu spowodowane występującymi złamaniami osteoporotycznymi,
- częstotliwość podawania oraz dawkowanie ranelinianu strontu i denosumabu przyjęto zgodnie ze wskazanymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL) [26, 33],
- zgodnie z prawdopodobieństwem rezygnacji z terapii określonym w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ranelinianu strontu oraz denosumabu ustalono porzucanie leczenia odpowiadające tym terapiom,

- dane dotyczące efektywności ranelinianu strontu i denosumabu określono na podstawie wyników badań włączonych do przeglądu systematycznego [1],
- uwzględniono spadek użyteczności (pogorszenie jakości życia) związany z wystąpieniem poszczególnych typów złamań,
- zgodnie z wymogami AOTM ustalono dyskontowanie kosztów oraz użyteczności na poziomie odpowiednio 5% oraz 3,5% w skali rocznej.

2.7.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia symulacji przebiegu osteoporozy zastosowano metodę opartą na modelu mikrosymulacji. Metoda ta polega na symulacjach przeprowadzanych na pojedynczych pacjentkach i rejestracji występujących zdarzeń (wystąpienie złamań osteoporotycznych lub zgonu). Cykl symulacji obejmuje jeden rok i zależy od wygenerowanych prawdopodobieństw, określa możliwość wystąpienia poszczególnych zdarzeń towarzyszących osteoporozie.

Przyjęto, że miarą efektów zdrowotnych są lata życia skorygowane jakością (QALY) (liczone od momentu rozpoczęcia terapii). Terapii rozważanej w symulacji przyporządkowano koszty stosowanych leków, a także koszty leczenia złamań.

Symulacja rozpoczyna się od ustalenia bazowej indywidualnej charakterystyki pacjentki. Określone dla niej zostają wiek (płeć określona została jednoznacznie przez oznaczenie populacji jako kobiety z osteoporozą pomenopauzalną), a także początkowy typ wcześniejszego złamania (populację stanowią pacjentki z wcześniejszymi złamaniami biodrowym lub kręgowym), od którego uzależnione jest prawdopodobieństwo zgonu oraz prawdopodobieństwo występowania kolejnych złamań.

Następnie, zgodnie z rozkładem prawdopodobieństwa zależnym od wspomnianych charakterystyk u pacjentki oraz zastosowanej interwencji może wystąpić złamanie odpowiedniego typu (złamanie biodrowe, kręgowe, nadgarstka lub złamanie inne), bądź może nastąpić zgon pacjentki. W przypadku, gdy w danym cyklu nie nastąpi zgon, pacjentka przechodzi do kolejnego cyklu – zaktualizowane zostają historie jej złamań i wiek. Z nowymi charakterystykami pacjentka wchodzi do kolejnego cyklu i proces przypisywania zdarzeń się powtarza.

Przebieg choroby każdej z pacjentek symulowany jest przy zastosowaniu jednej z terapii, a następnie symulacja jest powtarzana przy zastosowaniu terapii komparatorem.

Z wygenerowanej ścieżki przebiegu osteoporozy obliczany jest koszt leczenia pacjentki oraz jej długość życia skorygowana jakością (QALY). Po przeprowadzeniu symulacji dla ustalonej liczby pacjentek wyliczane są średnie wartości kosztów terapii i QALY.

Z uwagi na duży rozrzut danych wejściowych (np. średni wiek pacjentki wynosił ok. 78 lat z odchyleniem standardowym równym ok. 7 lat), wykorzystanie tablic trwania życia w ramach

mikrosymulacji oraz istotny wpływ losowości na wygenerowaną ścieżkę przebiegu choroby u pojedynczej pacjentki, uzyskane rezultaty poszczególnych mikrosymulacji cechował znaczny rozrzut. W związku z tym przeprowadzono 1000 symulacji, w ramach każdej generując przebieg choroby dla 10 000 pacjentek i przyjmując jako rezultat danej symulacji średni wynik, po czym podano przedziały wiarygodności dla końcowych rezultatów. W celach poglądowych przedstawiono także wartości średnie uzyskanych wyników, których nie należy interpretować jednak jako jedyny, najbardziej prawdopodobny rezultat.

Model został wykonany w programie MS Excel 2007. Wszystkie obliczenia zostały zaimplementowane jako aplikacja języka Visual Basic for Applications (VBA). Przy generowaniu liczb pseudolosowych koniecznych do przeprowadzenia modelu zastosowano algorytm Mersenne Twister. Przy estymacji parametrów rozkładu Weibulla dotyczących rozkładu wieku kohorty korzystano z programów statystycznych (Statistica 9).

2.7.3. Prawdopodobieństwa przejść w modelu

W modelu rozważa się następujące zdarzenia: wystąpienie złamania biodrowego, kręgowego, nadgarstka, innego złamania oraz zgon. Prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu i złamań poszczególnych typów w kolejnych cyklach uzależniono od wieku pacjentki, najcięższego złamania (przyjęto następującą kolejność ciężkości złamań: złamanie biodrowe, kręgowo, nadgarstka i inne złamanie), którego doświadczyła pacjentka, zastosowanej interwencji oraz czasu od wystąpienia ostatniego złamania.

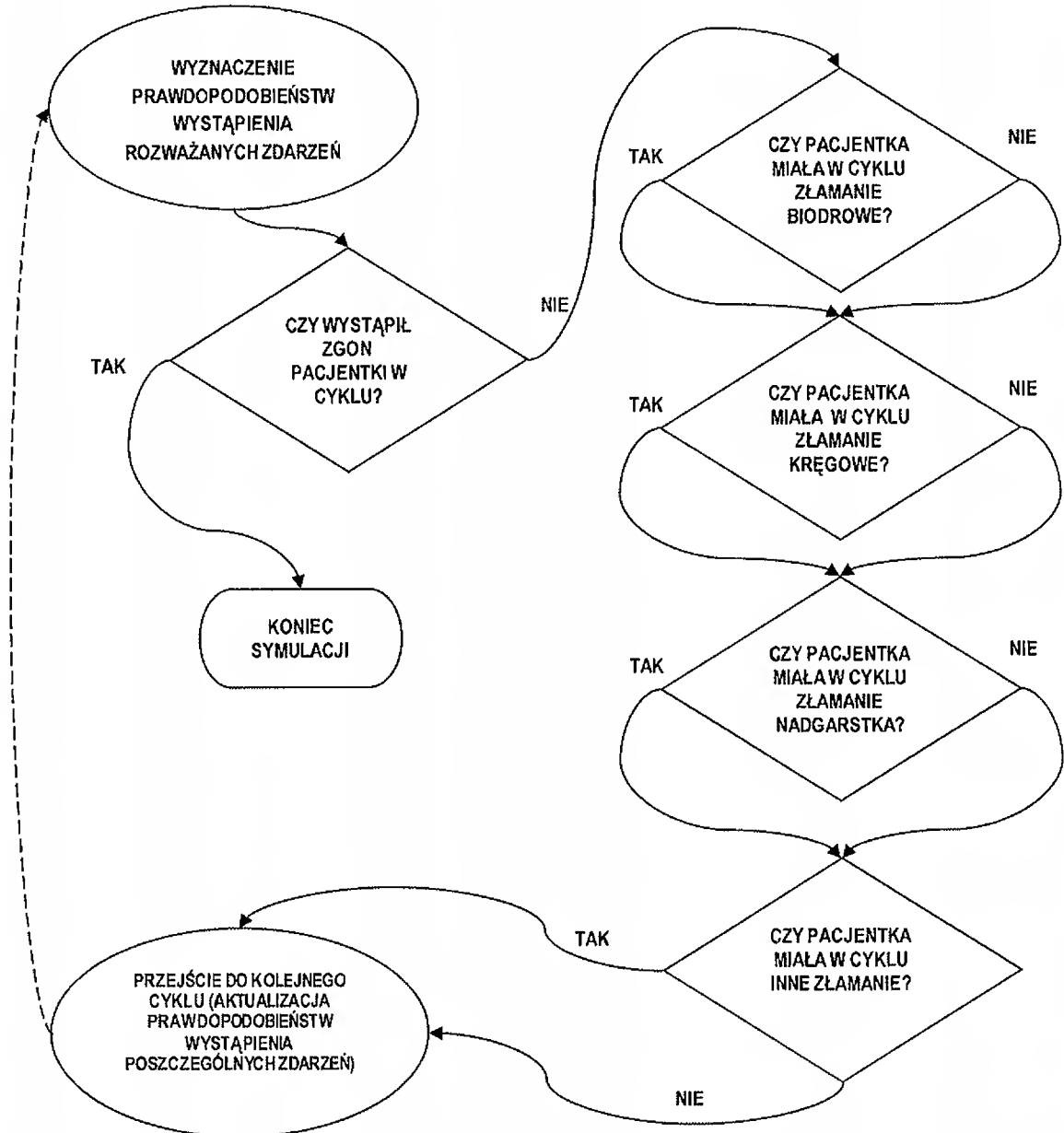
Zarówno prawdopodobieństwo zgonu jak i każdego ze złamań obliczono na podstawie bazowych wartości skorygowanych o współczynnik zależny od rozpatrywanego zdarzenia oraz zastosowanej interwencji. Przyjęto przy tym, że wszystkie zdarzenia zachodzą na początku cyklu.

Wystąpienie poszczególnych złamań w n-tym cyklu traktowano jako zdarzenia niezależne, przy czym prawdopodobieństwo danego złamania obliczone zostało jako prawdopodobieństwo warunkowe pod warunkiem, że nie nastąpił zgon pacjentki. Taki sposób kalkulacji uzasadnia zastosowanie następującego algorytmu przypisywania zdarzeń, których może doświadczyć pacjentka w n-tym cyklu:

- wyznaczano prawdopodobieństwa wystąpienia rozważanych w modelu zdarzeń,
- określano, czy nastąpił zgon pacjentki,
 - jeśli zgon nastąpił, symulacja dobiegała końca,
 - jeśli zgon nie wystąpił, określano, czy pacjentka doświadczyła w bieżącym cyklu wystąpienia poszczególnych złamań, rozpatrując złamanie w ustalonej kolejności (1 - złamanie biodrowe, 2 – kręgowo, 3 – nadgarstka, 4 – inne)
 - zapamiętywano wystąpienie bądź nie wystąpienie każdego ze złamań w danym cyklu
 - jeśli nie wystąpiło żadne ze złamań, w historii pacjentki zapisywano brak zajścia zdarzenia „złamanie”.

Schemat blokowy algorytmu przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 1).

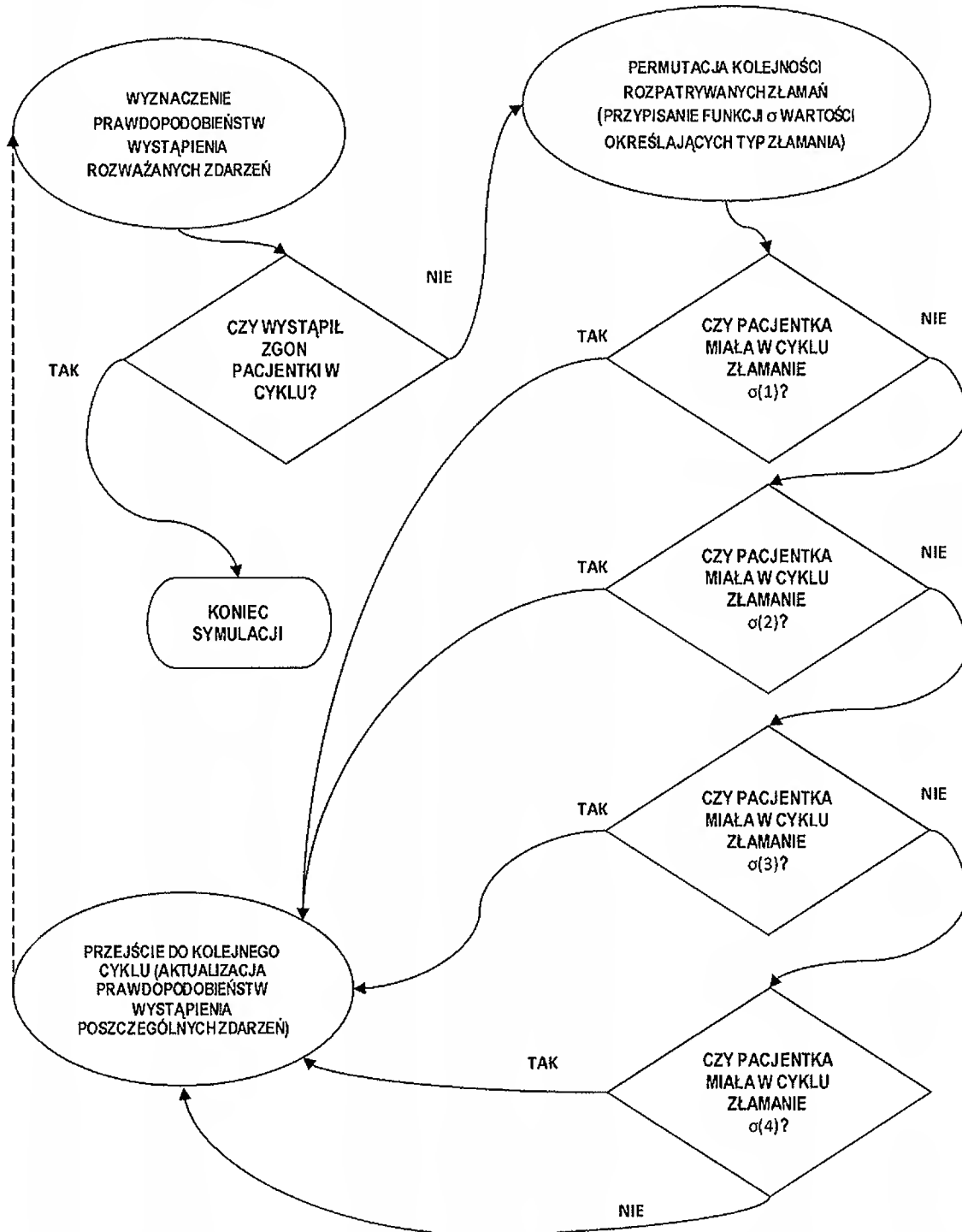
Rysunek 1.
Schemat modelu – wariant podstawowy analizy



W ramach analizy wrażliwości rozważono opcję, w której pacjentka doświadcza co najwyżej jednego złamania w cyklu. Wówczas prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń obliczane są jak wyżej, jednak w przypadku, gdy nie wystąpi zgon pacjentki, losowana jest kolejność, w jakiej rozpatrywane są poszczególne złamania. Pierwsze wystąpienie złamania kończy algorytm dla danego cyklu i powoduje przejście do kolejnego. W przypadku, gdy nie wystąpi żadne ze złamań, następuje przejście do kolejnego cyklu, a tym samym powtórzenie algorytmu. Schemat blokowy dla tej opcji analizy zilustrowano poniżej (Rysunek 2). Występująca na schemacie σ oznacza permutację

(funkcję odwzorowującą zbiór {1,2,3,4} na zbiór typów złamań: {biodrowe, kręgowy, nadgarstek, inne}).

Rysunek 2.
Schemat modelu – wariant analizy wrażliwości



W obu przypadkach algorytm powtarzany jest dopóki nie wystąpi zgon lub pacjentka nie osiągnie wieku 100 lat.

2.7.4. Użyteczność bazowa i spadki użyteczności

Ze względu na charakter danych dotyczących jakości życia jakimi dysponowano (patrz rozdz. 3.3) oraz strukturę modelu, konieczne było dokonanie założeń i przeprowadzenie odpowiednich obliczeń dla bazowych wartości użyteczności oraz spadków użyteczności związanych z występującymi złamaniami.

Dane dotyczące użyteczności obejmowały rozłączne grupy pacjentek z poszczególnymi złamaniami (złamania biodrowe, kręgowy i nadgarstka), dla których określano zarówno wartości bazowe użyteczności (oznaczane retrospektywnie) jak i spadki użyteczności w przypadku wystąpienia danego złamania. Przeprowadzane w ramach modelowania mikrosymulacje wymagały przypisania pojedynczej pacjentce jednej użyteczności bazowej oraz odpowiedniego spadku użyteczności występującego w przypadku wystąpienia kolejnych (również wielokrotnych) złamań w danym cyklu. W związku z powyższym zdecydowano się na 3 różne podejścia testowane w ramach analiz wrażliwości:

1. Przyjęto, że wartość bazowa użyteczności przypisana zostanie zgodnie z wylosowaną charakterystyką startową pacjentki, tzn. że zależała będzie od wcześniejszego złamania z jakim pacjentka rozpoczyna symulację w modelu. Następnie, po każdym kolejnym złamaniu, przypisywany będzie pacjentce najwyższy spadek użyteczności związany ze stanem pacjentki w danym cyklu, charakteryzujący występujące w tym cyklu złamanie bądź złamania, które występowały w cyklach poprzednich. Przyjęto założenie, że spadek użyteczności dla złamań biodrowych i kręgowych w drugim roku po złamaniu będzie spadkiem utrzymującym się do końca życia pacjentki (chyba, że wystąpi złamanie powodujące wyższy spadek użyteczności). W przypadku wystąpienia złamania nadgarstka lub złamania innego, nie powodującego stałego spadku użyteczności, założono, że użyteczność stanu zdrowia pacjentki w drugim roku po złamaniu powraca do wartości bazowej, przypisanej pacjentce w pierwszym cyklu symulacji (o ile nie wystąpiło w tym cyklu kolejne złamanie).

$$U_{baseline\ i} = const. = U_{previous\ fracture}$$

$$\Delta U_i = \max \left\{ \max_{k_i} \left\{ \Delta U_{I\ year\ k_i} \right\}, \max_{k_{j=1, \dots, i-1}} \left\{ \Delta U_{II\ year\ k_j} \right\} \right\}$$

gdzie:

$U_{baseline\ i}$ – bazowa wartość użyteczności w i-tym cyklu,

$U_{previous\ fracture}$ – bazowa wartość użyteczności charakteryzująca kobietę ze złamaniem z jakim dana pacjentka rozpoczyna symulację,

ΔU_i – spadek użyteczności w i-tym cyklu,

$\Delta U_{I \text{ year } k_i}$ – spadek użyteczności charakteryzujący pacjentki w pierwszym roku po złamaniu, dla złamania k-tego typu występującego w i-tym cyklu,

$\Delta U_{II \text{ year } k_j}$ – spadek użyteczności charakteryzujący pacjentki w drugim roku po złamaniu, dla złamania k-tego typu występującego w j-tym ($j=1, \dots, i-1$) cyklu.

2. Przyjęto, że wartość bazowa użyteczności odpowiadała będzie średniej wartości użyteczności bazowej wszystkich grup wiekowych pacjentek z danym złamaniem ważonej odsetkami pacjentek z danym złamaniem w określonej grupie wiekowej, w której znajduje się pacjentka (odsetki na podstawie badań opisanych w rozdz. 3.1.1). Następnie, po każdym kolejnym złamaniu, przypisywany będzie pacjentce spadek użyteczności jak opisano w pkt. 1.

$$U_{baseline_i} = const. = U_{baseline \text{ average}}$$

$$\Delta U_i = \max \left\{ \max_{k_i} \left\{ \Delta U_{I \text{ year } k_i} \right\}, \max_{k_{j=1, \dots, i-1}} \left\{ \Delta U_{II \text{ year } k_j} \right\} \right\}$$

gdzie:

$U_{baseline \text{ average}}$ – średnia wartość użyteczności bazowych ważona odsetkami kobiet z różnymi typami złamań w danej grupie wiekowej, w której pacjentka rozpoczyna symulację.

3. Przyjęto wartość bazową użyteczności oraz jej spadki w przypadku wystąpienia złamania jak opisano w pkt.1 z tą różnicą, że założono, że w przypadku złamań biodrowych i kręgowych po drugim roku od złamania, a w przypadku złamań nadgarstka i złamań innych po pierwszym roku od złamania wartość użyteczności stanu zdrowia pacjentki powracała będzie do wartości bazowej użyteczności odpowiadającej najniższej wartości bazowej charakteryzującej pacjentki ze złamaniami, które wystąpiły w całej historii rozważanej pacjentki.

$$U_{baseline_i} = \min_{k_{j=1, \dots, j}} \left\{ U_{baseline_{k_j}} \right\}$$

$$\Delta U_i = \max \left\{ \max_{k_i} \left\{ \Delta U_{I \text{ year } k_i} \right\}, \max_{k_{i-1}} \left\{ \Delta U_{II \text{ year } k_{i-1}} \right\} \right\}$$

gdzie:

$U_{baseline\ kj}$ – bazowa wartość użyteczności charakteryzująca pacjentki ze złamaniem k-tego typu, które wystąpiło u pacjentki w j-tym ($j=1, \dots, i$) cyklu,

$\Delta U_{II\ year\ k-1}$ – spadek użyteczności charakteryzujący pacjentki w drugim roku po złamaniu, dla złamania k-tego typu występującego w (i-1)-szym cyklu.

2.8. Dyskontowanie

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych (QALY) na poziomie 3,5% rocznie zgodnie z wymogami wytycznych oceny technologii medycznych AOTM według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.[30] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymogów dla analiz ekonomicznych [28]. Dodatkowo, w analizie wrażliwości, przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY), 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

2.9. Sposób przeprowadzenia analizy

Model oparty na mikrosymulacjach oraz charakter wykorzystanych danych wymagały uwzględnienia w modelu zmienności poszczególnych parametrów. W związku z tym, zmiennym przypisano rozkłady o odpowiednich parametrach. Wartość średnią przyjmowano na poziomie wyjściowej zmiennej.

W analizie przeprowadzono 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono średnie koszty, oraz średnią liczbę lat życia skorygowanych jakością (QALY). Po przeprowadzeniu symulacji uzyskano 1 000 różnych wyników odpowiednio dla kosztów oraz QALY, które posłużyły wyznaczeniu 95% przedziałów ufności dla odpowiednich zmiennych.

Dla danych dotyczących odsetka pacjentek porzucających terapię przyjęto rozkład beta, gdyż jest on stosowany do modelowania proporcji w przypadku, gdy ma ona przyjmować wartości pomiędzy 0 a 1.

Dla ilorazu szans oraz ryzyka względnego służących do obliczenia odsetków pacjentek z odpowiednimi złamaniami przyjęto rozkład logarytmiczno-normalny. Rozkład ten przypisuje się ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans definiowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia w grupie badanej do szansy dla grupy kontrolnej.

W przypadku parametrów służących obliczeniu jakości życia przyjęto rozkład normalny z odchyleniem standardowym wyznaczonym w oparciu o dane z odpowiednich publikacji.

Dla parametrów krzywych Weibulla przyjęto rozkład normalny. Przyjęcie innego rozkładu wiązało się z ryzykiem zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych.

Dla kosztów leczenia złamań przyjęto rozkład logarytmiczno-normalny, z odchyleniem standardowym odpowiadającym 10% wartości średniej danego parametru. Wybrano rozkład logarytmiczno-normalny ze względu na dodatni zbiór wartości jakie może przyjąć zmienna losowa oraz skośność rozkładu. Ustalenie odchylenia dla kosztów złamań na wysokim poziomie podyktowane było brakiem możliwości określenia jednoznacznego schematu leczenia tych zdarzeń a co za tym idzie stosunkowo dużą niepewnością oszacowania.

Spis parametrów i rozkładów im przypisanych wykorzystanych w analizie znajduje się w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym na zakładkach „Parameters” oraz „ParametersTab”.

2.10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Z uwagi na charakter modelowanego problemu zdrowotnego w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zaprezentowano uśredniony wynik dla 1 000 przeprowadzonych symulacji, z których każda stanowiła średni rezultat z 1 000 mikrosymulacji. Ponieważ na uzyskane w symulacjach wyniki wpływ miała zarówno losowość parametrów wejściowych, jak i losowość wynikająca z modelowania przebiegu choroby pojedynczej pacjentki, zdecydowano się zmodyfikować model w ten sposób, aby zminimalizować wpływ tej ostatniej. W tym celu wygenerowano charakterystyki wejściowe dla 1 000 x 1 000 pacjentek (1 000 pacjentek x 1 000 symulacji) oraz każdej z tych pacjentek przyporządkowano ciąg liczb losowych niezbędnych do modelowania przebiegu choroby. W każdym z rozpatrywanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wariantów analizowano te same pacjentki (o tych samych charakterystykach) wraz z odpowiadającymi im ciągami liczb losowych, co pozwoliło uzyskać rezultaty końcowe odzwierciedlające różnice między poszczególnymi wariantami przyjętych wartości dla parametrów wejściowych z wyłączeniem przypadkowości związanej z modelowaniem przebiegu choroby. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartości skrajne parametrów modelu.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zaprezentowano wyniki dla:

- rocznej stopy dyskontowej równej 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- rocznej stopy dyskontowej równej 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- rocznej stopy dyskontowej równej 5% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych,
- sposobu uwzględniania efektów zdrowotnych wykorzystując efekty dla ranelinianu w odniesieniu do poszczególnych złamań (na podstawie badania TROPOS),
- wartości parametrów efektywności dla ranelinianu w populacji z wcześniejszymi złamaniami,
- schematu obliczeń użyteczności jak opisano w pkt. 2. rozdz. 2.7.4,
- schematu obliczeń użyteczności jak opisano w pkt. 3. rozdz. 2.7.4,
- wartości spadków użyteczności dla drugiego roku po złamaniu przy założeniu stałego spadku użyteczności od 18-tego miesiąca po złamaniu,
- wartości spadku użyteczności w pierwszym roku po złamaniu biodrowym na podstawie badania na populacji polskiej,

- kosztów złamań innych przyjętych na poziomie średniego kosztu złamań głównych,
- naliczania nowych złamań w modelu przy założeniu możliwości wystąpienia tylko jednego złamania na cykl,
- charakterystyk populacji i bazowych prawdopodobieństw na podstawie badania Kanis 2000 [35],
- współczynnika wzrostu prawdopodobieństwa kolejnych złamań po złamaniu kręgowym w oparciu o badanie Cauley 2007 [36],
- porzucania terapii zgodne z danymi dla populacji z wcześniejszymi złamaniami,
- charakterystyk bazowych populacji odpowiadających rekomendacji AOTM [29] (pacjentki z dowolnym typem złamań),
- kosztu ranelinianu strontu oraz denosumabu obliczonych przy założeniu, że preparat Protelos® będzie stanowił podstawę limitu w odpowiadającej mu grupie limitowej.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Populacja i ryzyka bazowe

3.1.1. Charakterystyka populacji i bazowe ryzyko złamań osteoporotycznych

W celu określenia charakterystyk wyjściowych populacji oraz wyznaczenia ryzyka złamań osteoporotycznych w ogólnej populacji kobiet przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE (przez PubMed). Zidentyfikowano 17 badań raportujących zapadalność związaną ze złamaniami osteoporotycznymi u kobiet po menopauzie.

Badania, które nie zostały włączone do analizy, opisano w aneksie (rozdz. 11.1.1).

3.1.1.1. Badania włączone do analizy

Do wyznaczenia ryzyka złamań związanych z osteoporozą w populacji ogólnej kobiet po menopauzie wybrano wyniki badania Siris 2006. [37] W publikacji opisano wyniki badania NORA pod kątem oceny wpływu wieku oraz gęstości mineralnej kości (BMD) na występowanie złamań osteoporotycznych. Do badania NORA włączono kobiety po menopauzie w wieku powyżej 50 lat, które nie były wcześniej zdiagnozowane z powodu osteoporozy i u których nie wykonano badania gęstości kości w okresie poprzedzających 12 miesięcy. Pacjentki włączone do badania nie mogły przyjmować leków przeciwko osteoporozie. Żadne choroby współtowarzyszące nie były przyczyną wykluczenia. Analiza oparta została na danych 170 083 kobiet w wieku 50-99 lat, które podzielono na 4 grupy wiekowe. Wartości uwzględnione w niniejszej analizie zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Częstość występowania pierwszego złamania u kobiet (/1000 osób w populacji /rok (CI_{95%}))

Grupa wiekowa	Typ złamania			
	Kręgowce	Nadgarstka/ Przedramienia	Żebra	Biodra
50–59	1,2 (1,0; 1,4)	4,3 (4,0; 4,7)	3,1 (2,8; 3,3)	0,6 (0,4; 0,7)
60–69	1,7 (1,5; 1,9)	5,6 (5,2; 6,0)	3,0 (2,7; 3,3)	1,5 (1,3; 1,7)
70–79	3,6 (3,2; 4,0)	8,1 (7,6; 8,7)	5,2 (4,8; 5,7)	3,9 (3,5; 4,3)
80–99	5,0 (4,0; 5,9)	11,6 (10,1; 13,0)	8,0 (6,8; 9,2)	10,3 (9,0; 11,7)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również wyniki szwedzkiego badania Kanis 2000. [35] Wykorzystano w nim dane z pracowni diagnostyki radiologicznej w Malmo. Zidentyfikowano wszystkie złamania biodra, przedramienia, kości ramiennej oraz istotne klinicznie złamania kręgowców. W publikacji

raportowano roczną zapadalność z podziałem na płeć oraz grupy wiekowe. Szczegółowe wartości uzyskane w grupie kobiet zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Częstość występowania pierwszego złamania u kobiet (/1000 osób w populacji /rok)

Grupa wiekowa	Typ złamania			
	Kręgosłup	Przedramienia	Kość ramiennej	Biodra
50–54	1,17	3,90	1,24	0,53
55–59	1,27	4,08	1,27	0,55
60–64	2,12	5,22	1,27	1,80
65–69	3,29	5,92	3,52	2,86
70–74	5,83	7,47	3,71	4,86
75–79	7,61	7,85	6,14	11,51
80–84	7,70	9,81	5,85	11,99
85–89	12,63	10,25	10,77	29,73

Kolejnym badaniem wykorzystanym w ramach niniejszej analizy było badanie Czerwiński 2009 [38], którego celem była ocena zapadalności i prawdopodobieństwa wystąpienia złamania biodra u kobiet w Polsce. W badaniu wykorzystano dane Narodowego Funduszu Zdrowia z roku 2005. Analizowano wypisy ze szpitala z diagnozą złamania identyfikowaną w oparciu o kody ICD. Szczegółowe wartości współczynnika zapadalności w kolejnych grupach wiekowych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Zapadalność związana ze złamaniem biodra u kobiet (/100 000 osób w populacji /rok)

Grupa wiekowa	Współczynnik zapadalności [/100 000]
50–54	15,82
55–59	26,58
60–64	47,76
65–69	86,36
70–74	167,78
75–79	319,80
80–84	614,52
>85	1138,26

W niniejszej analizie wykorzystano także dane Głównego Urzędu Statystycznego określające strukturę wiekową ludności w Polsce [39]. Liczebność populacji kobiet z podziałem na kategorie wiekowe zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Liczebność populacji kobiet w Polsce w dniu 31. grudnia 2010 r.

Grupa wiekowa	Liczba kobiet
50–54	1 495 233
55–59	1 503 309
60–64	1 260 069
65–69	769 170
70–74	812 251
75–79	722 638
80–84	544 460
85–89	287 791
90–95	73 434
95–99	17 982
>=100	3 303

3.1.1.2. Synteza danych

W celu wyznaczenia charakterystyki populacji oraz bazowego ryzyka złamań osteoporotycznych oszacowano liczebności poszczególnych typów złamań u kobiet w Polsce w wieku powyżej 50 lat (w wariacie głównym analizy wykorzystano dane dla kobiet powyżej 65 roku życia). W tym celu wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczebności populacji kobiet w Polsce. Zawierały one liczebność kobiet z podziałem na 5-letnie grupy wiekowe, z wyjątkiem ostatniej grupy, która obejmowała wszystkie kobiety powyżej setnego roku życia.

Dane z badania Siris 2006 [37] obejmowały częstości złamań u kobiet w wieku 50–99 lat podzielone na cztery grupy wiekowe, w badaniu Kanis 2000 [35] opublikowano prawdopodobieństwa wystąpienia złamań u kobiet w wieku 50–89 lat z podziałem na osiem grup wiekowych, natomiast w publikacji Czerwiński 2009 [38] dane zaprezentowano dla kobiet powyżej 50. roku życia z podziałem na osiem grup wiekowych, przy czym ostatnia grupa obejmowała kobiety w wieku powyżej 85 lat. Z powodu tych rozbieżności konieczne było oszacowanie częstości występowania złamań u kobiet poniżej 100. roku życia w przypadku danych dotyczących USA oraz u kobiet w wieku przekraczającym 90 lat w przypadku danych z badania szwedzkiego, co pozwoliło na ujednoczenie grup wiekowych zgodnie z tymi, które określono w badaniu Czerwiński 2009. Do oszacowania brakujących danych zastosowano metody regresji.

Na podstawie częstości złamań biodra przedstawionych w badaniu Czerwiński 2009 oraz danych GUS-u oszacowano liczebności złamań tego typu w ciągu roku u kobiet w poszczególnych grupach wiekowych. Liczebności złamań kręgowych i nadgarstka określono bazując na danych z badania Siris 2006 (scenariusz główny analizy) oraz Kanis 2000 (scenariusz analizy wrażliwości). Z powodu rozbieżności w częstościach złamań biodrowych w populacji polskiej oraz w populacjach, których dotyczyły wzmiankowane badania, konieczne było przeskalowanie wyników publikacji zagranicznych

w celu dostosowania ich do warunków panujących w Polsce. Dla każdej z grup wiekowych wyznaczono w tym celu iloraz odpowiadających częstości złamań biodra w Polsce oraz w USA (Siris 2006) lub Szwecji (Kanis 2000). W sytuacji gdy przedziały wiekowe w badaniach różniły się między sobą, częstość złamań zastąpiono wartością oczekiwaną częstości złamań w docelowej grupie wiekowej. Otrzymane wektory współczynników określone są poniżej jako $I_{PL/USA}$ oraz $I_{PL/SE}$ dla danych zastosowanych odpowiednio w scenariuszu głównym oraz w scenariuszu analizy wrażliwości. Następnie, korzystając z tych współczynników oraz przyjmując założenie, że proporcje między złamaniami różnych typów są w przybliżeniu stałe w każdym kraju, oszacowano liczebności złamań kręgowych oraz nadgarstka w populacji kobiet w Polsce, uwzględnione w odpowiednich scenariuszach analizy.

Poza częstościami złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka w badaniu Siris 2006 raportowano wyłącznie złamania zebra, natomiast w badaniu Kanis 2000 – złamania kości promieniowej. Nie uwzględniono pozostałych typów złamań, które w niniejszej analizie określono jako inne złamania, zatem w celu oszacowania bazowego ryzyka tych złamań wykorzystano dane o liczbie złamań poszczególnych typów u kobiet raportowane w kanadyjskim badaniu Morin 2011. [40] Dane te przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast opis badania zamieszczono w rozdz. 3.1.4.1.

Tabela 6.
Liczba złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet w Kanadzie – na podstawie badania Morin 2011 [40]

Typ złamania	Liczba złamań
Biodra	8 653
Nadgarstka	11 010
Kości promieniowej	5 480
Kręgowo	2 725
Inne - wg Morin 2011	21 329
Biodra	8 653
Inne - wg definicji niniejszej analizy (inne wg Morin + kości promieniowej)	26 809
Stosunek częstości złamań innych do złamań biodra	3,0982

W analizie założono, że inne złamania osteoporotyczne obejmują złamania kości promieniowej oraz złamania określone jako inne przez autorów badania Morin 2011. Obliczono zatem stosunek sumy złamań innego typu i złamań kości promieniowej do liczby złamań biodra u kobiet w Kanadzie, oznaczonego w dalszej części rozdziału jako M , który wykorzystano do oszacowania liczby złamań innego typu (w rozumieniu niniejszej analizy) w Polsce opierając się na założeniu o stałości proporcji między tymi złamaniami i złamaniami biodra w obu państwach.

Mając wyznaczone liczebności poszczególnych typów złamań występujących u kobiet w określonych grupach wiekowych oraz zakładając brak korelacji między złamaniami poszczególnych typów u kobiet w każdej grupie wiekowej, wyznaczono bazowy rozkład złamań w populacji docelowej oraz

w populacji zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi ranelinianu strontu, analizowanej w ramach analizy wrażliwości. Końcowe rezultaty zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 7, Tabela 8 oraz Tabela 9).

Tabela 7.
Bazowy rozkład złamań osteoporotycznych w populacji docelowej – scenariusz główny analizy (w oparciu o dane Siris 2006 [37])

Wiek	Typ złamania	
	Biodra	Kręgosłupowe
65-69	0,5498	0,4502
70-74	0,4316	0,5684
75-79	0,5914	0,4086
80-84	0,6384	0,3616
85+	0,7642	0,2358

Tabela 8.
Bazowy rozkład złamań osteoporotycznych w populacji docelowej – wariant analizy wrażliwości (w oparciu o dane Kanis 2000 [35])

Wiek	Typ złamania	
	Biodra	Kręgosłupowe
65-69	0,4650	0,5350
70-74	0,4546	0,5454
75-79	0,6020	0,3980
80-84	0,7003	0,2997
85+	0,7331	0,2669

Tabela 9.
Bazowy rozkład złamań osteoporotycznych w populacji kobiet ze wskazaniami rejestracyjnymi ranelinianu strontu – wariant analizy wrażliwości

Wiek	Typ złamania			
	Biodra	Kręgosłupowe	Nadgarstka	Inne
50-54	0,0610	0,1636	0,5863	0,1890
55-59	0,0876	0,1398	0,5011	0,2714
60-64	0,0956	0,1416	0,4664	0,2963
65-69	0,1313	0,1075	0,3542	0,4069
70-74	0,1194	0,1572	0,3537	0,3698
75-79	0,1576	0,1089	0,2450	0,4884
80-84	0,1673	0,0947	0,2198	0,5182
85+	0,1953	0,0603	0,1392	0,6052

W celu wyznaczenia rozkładu wieku w populacji docelowej dopasowano do oszacowanych wcześniej liczebności poszczególnych typów złamań występujących u kobiet w określonych grupach wiekowych dystrybuantę rozkładu Weibulla, daną wzorem:

$$F(x) = 1 - \exp(-(x/\lambda)^k),$$

gdzie λ i k , będące parametrami skali i kształtu, estymowano nieliniową metodą najmniejszych kwadratów. Wybór rozkładu podyktowany był charakterem danych oraz szeroką klasą funkcji, które określone są powyższym wzorem. Rezultaty estymacji współczynników zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 10 oraz Tabela 11).

Tabela 10.
Rozkład wieku w populacji kobiet – parametry rozkładu Weibulla – scenariusz główny analizy

Parametr	Wartość	SE
λ	80,90	0,45
k	13,83	1,34

Tabela 11.
Rozkład wieku w populacji kobiet – parametry rozkładu Weibulla – warianty analizy wrażliwości

Parametr	Populacja docelowa (w oparciu o dane Kanis 2000 [35])		Populacja zgodna ze wskazaniami rejestracyjnymi ranelinianu strontu	
	Wartość	SE	Wartość	SE
λ	81,08	0,49	79,10	0,70
k	13,73	1,45	8,85	0,88

Bazowe ryzyko złamań u kobiet w poszczególnych grupach wiekowych określono jako prawdopodobieństwo wystąpienia złamania danego typu w populacji generalnej, korzystając z raportowanych w uwzględnianych badaniach częstości złamań poszczególnych typów (złamania biodrowe – Czerwiński 2009, kręgosłupowe i nadgarstka – w zależności od rozważanego scenariusza Siris 2006 lub Kanis 2000 przeskalowane odpowiednio o współczynnik $I_{PL/USA}$ lub $I_{PL/SE}$). W przypadku innych złamań osteoporotycznych założono, że prawdopodobieństwo ich wystąpienia będzie proporcjonalne do ryzyka złamania biodra, przy czym jako współczynnik proporcjonalności przyjęto wartość M opisaną powyżej. Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 12 oraz Tabela 13).

Tabela 12.
Bazowe ryzyko złamań – scenariusz główny analizy (w oparciu o dane Siris 2006 [37])

Wiek	Typ złamania			
	Biodra	Kręgosłupowe	Nadgarstka	Inne
50–54	0,0002	0,0004	0,0015	0,0005

Wiek	Typ złamania			
	Biodra	Kręgosłup	Nadgarstka	Inne
55–59	0,0003	0,0004	0,0015	0,0008
60–64	0,0005	0,0007	0,0023	0,0015
65–69	0,0009	0,0007	0,0023	0,0027
70–74	0,0017	0,0022	0,0050	0,0052
75–79	0,0032	0,0022	0,0050	0,0099
80–84	0,0061	0,0035	0,0081	0,0190
85+	0,0114	0,0035	0,0081	0,0353

Tabela 13.
Bazowe ryzyko złamań – wariant analizy wrażliwości (w oparciu o dane Kanis 2000 [35])

Wiek	Typ złamania			
	Biodra	Kręgosłup	Nadgarstka	Inne
50–54	0,0002	0,0003	0,0012	0,0005
55–59	0,0003	0,0006	0,0020	0,0008
60–64	0,0005	0,0006	0,0014	0,0015
65–69	0,0009	0,0010	0,0018	0,0027
70–74	0,0017	0,0020	0,0026	0,0052
75–79	0,0032	0,0021	0,0022	0,0099
80–84	0,0061	0,0026	0,0034	0,0190
85+	0,0114	0,0041	0,0031	0,0353

3.1.2. Ryzyko kolejnych złamań w populacji kobiet z osteoporozą

W celu wyznaczenia wzrostu ryzyka złamania u kobiet z osteoporozą, które doświadczyły w przeszłości niskoenergetycznego złamania przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed). Zidentyfikowano 6 badań, w których analizowany był użyteczny parametr (RR, OR, HR), w tym jedno opracowanie wtórne mające charakter przeglądu systematycznego. Ryzyko wyznaczone do celów niniejszej analizy oparto na opracowaniu Klotzbuecher 2000 [41] i badaniu Lindsay 2001 [42] (oraz Cauley 2007 [36] w analizie wrażliwości).

Publikacje nie włączone do analizy opisane zostały w aneksie (rozdz. 11.1.2).

3.1.2.1. Badania włączone do analizy

W przeglądzie systematycznym Klotzbuecher 2000 przeanalizowano wszystkie badania opublikowane w języku angielskim od stycznia 1966 do września 1999. Ocenie podlegała zależność miejsca kolejnego złamania niskoenergetycznego od umiejscowienia pierwszego takiego złamania. Populację

podzielono dodatkowo na pacjentki peri/postmenopauzalne oraz ogół chorych kobiet. Wyniki uzyskane w opracowaniu uwzględniono w dalszej analizie. W publikacji raportowano dodatkowo współczynniki RR wystąpienia dowolnego z analizowanych złamań w zależności od umiejscowienia złamania pierwotnego. Wartości te testowano w ramach analizy wrażliwości. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w scenariuszu głównym oraz w wariacie analizie wrażliwości zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Zależność między pierwotnym i kolejnym złamaniem u kobiet po/w okresie menopauzy (RR (CI_{95%}))

Umiejscowienie złamania pierwotnego	Umiejscowienie kolejnego złamania			
	Nadgarstek	Kręgi	Inne	Biodra
Analiza główna				
Nadgarstek	3,3 (2,0; 5,3)	1,7 (1,4; 2,1)	2,4 (1,7; 3,4)	1,9 (1,6; 2,2)
Kręgi	1,4 (1,2; 1,7)	4,4 (3,6; 5,4)	1,8 (1,7; 1,9)*	2,3 (2,0; 2,8)
Inne	1,8 (1,3; 2,4)	1,9 (1,3; 2,8)	1,9 (1,3; 2,7)	2,0 (1,7; 2,3)
Biodra	b.d.	2,5 (1,8; 3,5)	1,9 (b.d.)	2,3 (1,5; 3,7)
Wariant analize wrażliwości				
Nadgarstek	2,0 (1,7; 2,4)	2,0 (1,7; 2,4)	2,0 (1,7; 2,4)	2,0 (1,7; 2,4)
Kręgi	1,9 (1,7; 2,3)	1,9 (1,7; 2,3)	1,9 (1,7; 2,3)	1,9 (1,7; 2,3)
Inne	1,9 (1,7; 2,2)	1,9 (1,7; 2,2)	1,9 (1,7; 2,2)	1,9 (1,7; 2,2)
Biodra	2,4 (1,9; 3,2)	2,4 (1,9; 3,2)	2,4 (1,9; 3,2)	2,4 (1,9; 3,2)

Ze względu na fakt, że opisany przegląd systematyczny obejmował wyłącznie badania opublikowane do 1999 roku, jego wyniki poszerzono o rezultaty raportowane w publikacji Lindsay 2001 (scenariusz główny) oraz Cauley 2007 (analiza wrażliwości).

Populacja badania Lindsay 2001 obejmowała pacjentki z grupy placebo czterech badań klinicznych przeprowadzonych od listopada 1993 roku do kwietnia 1998 roku oceniających skuteczność ryzedronianu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (4356 osób). Celem badania była ocena ryzyka wystąpienia kolejnych złamań kręgowych w okresie roku po wystąpieniu złamania tego typu. Wyniki uzyskane w badaniu zostały uwzględnione w analizie głównej.

Tabela 15.
Ryzyko względne wystąpienia nowego złamania kręgowego w zależności od liczby złamań tego typu w historii

Liczba złamań kręgowych w historii	RR (CI _{95%})
0	Grupa referencyjna
1	2,6 (1,4; 4,9)
≥1	5,1 (3,1; 8,4)
≥2	7,3 (4,4; 12,3)

Celem badania Cauley 2007 była ocena ryzyka wystąpienia złamania kręgowego w zależności od BMD oraz historii złamań kręgowych. Kobiety włączone do badania rekrutowano na podstawie spisów populacyjnych 4 dużych obszarów USA. Pacjentki w wieku 65-99 lat włączano do badania w okresie 1986-1988 a następnie obserwowano je przez 8 kolejnych wizyt. Ostatecznie analizie poddano 2680 pacjentek. W publikacji raportowano zarówno zależność między wystąpieniem złamania kręgowego w przeszłości a ryzykiem ponownego złamania, jak również dokonano podziału na liczbę złamań kręgowych występujących w historii (1, ≥ 2). Wyniki dla populacji ogółem uzyskane w badaniu zostały uwzględnione w wariancie analizy wrażliwości.

Tabela 16.
Zależność prawdopodobieństwa złamań kręgowych w zależności od liczby złamań tego typu w historii

Liczba złamań kręgowych w historii	OR (CI _{95%})		
	Populacja ogółem	Wiek < 70 r.ż.	Wiek ≥ 70 r.ż.
0	Grupa referencyjna		
1	2,51 (1,84; 3,43)	2,66 (1,75; 4,03)	2,30 (1,44; 3,67)
≥ 1	3,95 (3,10; 5,03)	4,41 (3,20; 6,09)	3,40 (2,34; 4,94)
≥ 2	5,22 (3,48; 7,82)	6,13 (3,62; 10,38)	4,32 (2,29; 8,14)

3.1.2.2. Synteza danych

Ryzyko wystąpienia kolejnych złamań w populacji kobiet z osteoporozą określono jako bazowe ryzyko poszczególnych złamań osteoporotycznych skorygowanych o odpowiedni współczynnik RR lub OR zawarty w jednym z badań włączonych do analizy. W przypadku ryzyka złamania biodra, nadgarstka lub innego złamania wykorzystano współczynniki ryzyka względnego raportowane w badaniu Klotzbuecher 2000. W celu oszacowania ryzyka złamania kręgowego uwzględniono wpływ liczby wcześniejszych złamań kręgowych na ryzyko kolejnego złamania tego typu, korzystając z danych raportowanych w badaniu Lindsay 2001 (scenariusz główny analizy) oraz badaniu Cauley 2007 (w ramach analizy wrażliwości).

Przyjmując następujące oznaczenia:

- x – typ wcześniejszego złamania,
- y – typ kolejnego złamania,
- w – wiek pacjentki,
- k – liczba wcześniejszych złamań kręgowych,
- $BRZ(x, w)$ - bazowe ryzyko wystąpienia złamania x w wieku w (rozdz. 3.1.1),

ryzyko wystąpienia kolejnego złamania można określić następującymi funkcjami:

- ryzyko złamania biodra, nadgarstka lub innego złamania:

$$f(x, y, w) = RR(x, y) \cdot BRZ(y, w),$$

gdzie $RR(x, y)$ oznacza ryzyko względne wystąpienia złamania y po zajściu złamania x (na podstawie Klotzbuecher 2000).

- ryzyko złamania kręgowego:
 - scenariusz główny analizy:

$$f(y, w, k) = RR(k) \cdot BRZ(y, w),$$

gdzie $RR(k)$ oznacza ryzyko względne wystąpienia $k+1$ złamania kręgowego raportowane w badaniu Lindsay 2001.

- scenariusz analizy wrażliwości:

$$f(y, w, k) = \frac{BRZ(y, w) \cdot OR(k)}{1 + BRZ(y, w) \cdot (OR(k) - 1)},$$

gdzie $OR(k)$ oznacza iloraz szans zależny od liczby wcześniejszych złamań kręgowych raportowany w Cauley 2007.

3.1.3. Śmiertelność bazowa

Prawdopodobieństwo zgonu w ogólnej populacji kobiet po 50 roku życia zaczerpnięto z tablic trwania życia uzyskanych z GUS [43]. Funkcje zamieszczone w tablicach określają teoretyczny proces wymierania populacji polskiej w miarę jej starzenia się. Szczegółowe wartości dla populacji objętej niniejszą analizą zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Prawdopodobieństwo zgonu z podziałem na wiek, zgodnie z tablicami trwania życia

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
50	0,0033	65	0,0110	80	0,0551	95	0,2431
51	0,0036	66	0,0118	81	0,0621	96	0,2629
52	0,0040	67	0,0128	82	0,0698	97	0,2835
53	0,0044	68	0,0139	83	0,0782	98	0,3050
54	0,0048	69	0,0152	84	0,0872	99	0,3273
55	0,0052	70	0,0167	85	0,0970	100	0,3502
56	0,0057	71	0,0185	86	0,1075		
57	0,0062	72	0,0207	87	0,1188		

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
58	0,0067	73	0,0232	88	0,1310		
59	0,0072	74	0,0261	89	0,1441		
60	0,0078	75	0,0295	90	0,1580		
61	0,0084	76	0,0334	91	0,1732		
62	0,0090	77	0,0379	92	0,1893		
63	0,0096	78	0,0430	93	0,2063		
64	0,0102	79	0,0487	94	0,2242		

3.1.4. Wzrost śmiertelności spowodowany osteoporozą

W celu wyznaczenia zmiany ryzyka zgonu związanej z wystąpieniem złamania osteoporotycznego w historii, przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed). Po analizie abstraktów do dalszego etapu wybrano 8 badań.

W aneksie (rozdz. 11.1.3) opisane zostały badania, których nie włączono do analizy.

3.1.4.1. Badania włączone do analizy

W niniejszym opracowaniu ostatecznie wykorzystano wyniki kanadyjskiego badania Morin 2011 [40], do którego włączono osoby powyżej 50 r.ż. z niskoenergetycznym złamaniem stwierdzonym w latach 1986-2007. Odpowiednie informacje uzyskano na podstawie bazy danych służby zdrowia w prowincji Manitoba w Kanadzie. Wystąpienie złamania identyfikowane było w oparciu o pojedynczą hospitalizację lub dwie wizyty ambulatoryjne o odpowiednim kodzie (ICD-9 lub ICD-10), w odstępie nie większym niż trzy miesiące. Hospitalizacja lub wizyty musiały być poprzedzone 6-miesięcznym okresem, w którym nie było raportowane zgłoszenie o identycznej diagnozie. Identyfikacja złamania nadgarstka lub/i biodra wymagała spełnienia dodatkowych kryteriów. W przypadku złamań kręgowych uwzględniono jedynie te, wymagające interwencji medycznej. W badaniu nie wykluczono złamań patologicznych, związanych z przebiegiem nowotworu lub innych chorób ze względu na niską ich częstość. Do analizy, dla każdej pacjentki ze złamaniem, wybrano losowo trzy osoby z grupy kontrolnej. Łącznie do badania włączono 21 067 przypadków złamań u mężczyzn oraz 49 197 u kobiet. W opracowaniu raportowano ryzyko względne zgonu z podziałem na grupy wiekowe, typ oraz czas, jaki upłynął od momentu złamania. Szczegółowe wartości zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Ryzyko względne zgonu u kobiet

Kategoria	RR (CI _{95%})		
	Rok 1	Lata 2-5	Lata 6-10
Złamanie biodra			
50-59 lat	21,3 (3,7; 121,5)	3,4 (1,2; 3,6)	2,1 (1,2; 3,6)
60-69 lat	5,1 (2,1; 12,30)	2,5 (1,7; 3,6)	2,3 (1,7; 3,1)
70-79 lat	3,8 (3,0; 5,0)	1,7 (1,4; 2,0)	1,1 (0,9; 1,4)
80-89 lat	2,0 (1,6; 2,6)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)
≥90 lat	1,5 (1,1; 2,1)	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,6; 1,0)
Złamanie nadgarstka			
50-59 lat	0,4 (0,1; 1,1)	0,9 (0,6; 1,5)	0,9 (0,6; 1,4)
60-69 lat	0,9 (0,5; 1,8)	1,0 (0,7; 1,3)	0,8 (0,7; 1,0)
70-79 lat	0,9 (0,7; 1,3)	1,1 (0,9; 1,4)	0,9 (0,8; 1,0)
80-89 lat	0,8 (0,6; 1,1)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)
≥90 lat	0,8 (0,5; 1,2)	0,9 (0,7; 1,3)	1,1 (0,8; 1,6)
Złamanie kręgowe			
50-59 lat	3,4 (1,5; 7,5)	2,1 (1,3; 3,4)	1,6 (0,4; 7,2)
60-69 lat	8,3 (2,4; 26,6)	1,7 (0,8; 3,5)	1,6 (1,3; 2,0)
70-79 lat	3,9 (2,4; 6,3)	1,6 (1,6; 2,0)	1,0 (0,9; 1,2)
80-89 lat	1,4 (1,0; 2,1)	1,0 (0,8; 1,1)	1,1 (0,9; 1,2)
≥90 lat	1,6 (1,0; 2,5)	0,8 (0,6; 1,0)	1,1 (1,0; 1,2)
Złamanie kości ramiennej			
50-59 lat	2,9 (1,3; 6,4)	0,9 (0,6; 1,4)	1,8 (1,0; 3,3)
60-69 lat	3,3 (1,8; 6,0)	1,6 (1,1; 2,3)	1,3 (0,9; 1,9)
70-79 lat	2,0 (1,3; 3,0)	1,3 (1,0; 1,5)	1,0 (0,9; 1,2)
80-89 lat	1,7 (1,3; 2,0)	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,9; 1,1)
≥90 lat	1,0 (0,7; 1,4)	1,0 (0,7; 1,5)	0,8 (0,6; 1,2)
Inne złamanie			
50-59 lat	2,8 (1,2; 6,6)	2,0 (1,3; 3,0)	1,2 (0,8; 1,7)
60-69 lat	2,2 (1,2; 4,1)	1,2 (0,9; 1,6)	1,1 (0,9; 1,2)
70-79 lat	1,7 (1,3; 2,2)	1,2 (1,0; 1,5)	1,1 (1,0; 1,2)
80-89 lat	1,7 (1,4; 2,1)	1,0 (0,9; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)
≥90 lat	1,4 (1,0; 1,9)	0,8 (0,7; 1,0)	0,8 (0,7; 1,1)

3.1.4.2. Synteza danych

W celu wyznaczenia ryzyka zgonu spowodowanego złamaniem osteoporotycznym skorygowano prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej kobiet (rozdz. 3.1.3) o odpowiadający danemu

wiekowi współczynnik ryzyka względnego raportowany w badaniu Morin 2011. Śmiertelność związaną z osteoporozą określa zatem funkcja:

$$f(z, w, l) = PZ(w) \cdot RR(z, w, l),$$

gdzie:

- z – typ złamania,
- w – wiek pacjentki,
- l – czas od wystąpienia złamania z (w latach),
- $PZ(w)$ – prawdopodobieństwo zgonu kobiety w wieku w lat (rozdz.3.1.3),
- $RR(z, w, l)$ – ryzyko względne zgonu w -latki spowodowanego złamaniem z w ciągu l -tego roku po wystąpieniu złamania (na podstawie Morin 2011).

3.2. Efekty zdrowotne

3.2.1. Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo złamań

W celu wyznaczenia wpływu ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo złamań skorzystano z wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego ([1]), do którego włączono 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ranelinianu strontu w porównaniu z placebo.

3.2.1.1. Nowe złamania kręgowo

W oparciu o trzy badania wyznaczono ryzyko względne (RR) oraz iloraz szans (OR) wystąpienia nowego złamania kręgowego. Dodatkowo obliczono powyższe parametry wyłącznie na podstawie badań, w których populację stanowiły kobiety po przebytych złamaniu (2 badania). Wyniki kumulacji ilościowej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo nowego złamania kręgowego

Parametr	Populacja mieszana (analiza główna)	Populacja kobiet po złamaniach (wariant analizy wrażliwości)
RR (CI _{95%})	0,78 (0,71; 0,86)	0,74 (0,66; 0,87)
OR (CI _{95%})	0,72 (0,63; 0,82)	0,64 (0,52; 0,81)

3.2.1.2. Złamania pozakręgowo

Złamania pozakręgowo ogółem

Złamania pozakręgowo oceniano w trzech badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. Przeprowadzona kumulacja ilościowa wyników tych prac wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ranelinianu strontu w odniesieniu do występowania złamań pozakręgowych. W populacji kobiet z przebytymi złamaniami (2 badania) nie wykazano różnicy istotnej statystycznie. Wyniki wykorzystane w niniejszej analizie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo złamania pozakręgowego ogółem

Parametr	Populacja mieszana (analiza główna)	Populacja kobiet po złamaniach (wariant analizy wrażliwości)
RR (CI _{95%})	0,88 (0,78; 0,99)	0,94 (0,75; 1,18)
OR (CI _{95%})	0,86 (0,76; 0,99)	0,93 (0,71; 1,21)

Złamania pozakręgowo z podziałem na typ

Ryzyko złamań pozakręgowych z podziałem na typ oceniano w jednym z badań włączonych do przeglądu systematycznego. Analiza została przeprowadzona wyłącznie w populacji mieszanej (u kobiet zarówno z jak i bez wcześniejszych złamań), po okresie obserwacji 36 i 60 miesięcy. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wynik uzyskany po 60 miesiącach obserwacji. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo złamania pozakręgowego z podziałem na typ

Parametr	Populacja mieszana	Populacja kobiet po złamaniach
Złamanie szyjki kości udowej		
RR (CI _{95%})	0,89 (0,67; 1,18)	b.d.
OR (CI _{95%})	0,88 (0,66; 1,19)	b.d.
Złamanie nadgarstka		
RR (CI _{95%})	0,98 (0,73; 1,31)	b.d.
OR (CI _{95%})	0,98 (0,72; 1,32)	b.d.
Inne złamanie (kość ramienna, miednica/kość krzyżowa, obojczyk, żebro/mostek)		
RR (CI _{95%})	0,68 (0,53; 0,88)	b.d.
OR (CI _{95%})	0,67 (0,51; 0,88)	b.d.

W analizie ekonomicznej wykorzystano parametry OR dla poszczególnych zdarzeń.

W wariantcie podstawowym analizy wykorzystano dane dla populacji mieszanej nie rozróżniając typu złamania pozakręgowego na poszczególne podtypy złamań, gdyż dane te obejmowały m.in. wyniki

najdłuższego (60 miesięczny horyzont czasowy) i największego (ponad 7 tys. włączonych pacjentek) badania klinicznego (badanie TROPOS). W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono także efekty zdrowotne dla poszczególnych złamań indywidualnie oraz testowano wpływ uwzględnienia efektów zdrowotnych dla populacji z wcześniejszymi złamaniami na końcowe wyniki analizy.

3.2.2. Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo zgonu

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym ([1]) nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania ranelinianu strontu na ryzyko zgonu, w związku z czym parametr ten nie został wykorzystany w niniejszej analizie.

Tabela 22.
Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo zgonu

Parametr	Populacja mieszana	Populacja kobiet po złamaniach
RR (CI _{95%})	0,93 (0,76; 1,13)	1,19 (0,70; 2,01)
OR (CI _{95%})	0,92 (0,74; 1,14)	1,19 (0,70; 2,05)

3.2.3. Wpływ denosumabu na prawdopodobieństwo złamań i zgonu

W celu wyznaczenia wpływu denosumabu na prawdopodobieństwo złamań skorzystano z wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego ([1]), do którego włączono badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tej substancji w porównaniu z placebo. Wyniki badań klinicznych wykorzystano do zaprezentowania kosztów i efektów poszczególnych terapii w celach poglądowych, gdyż porównanie tych substancji między sobą nie było możliwe. [1]

Poniżej, w formie tabelarycznej, zaprezentowano wykorzystane w analizie efekty zdrowotne dla denosumabu. Szczegółowe zestawienie badań, na podstawie których uzyskano poniższe parametry, dostępne jest w ramach przeglądu systematycznego ([1]). Podobnie jak w przypadku ranelinianu strontu, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekiem a placebo, nie uwzględniono parametrów zmieniających przeżycie pacjentek poddanych leczeniu.

Tabela 23.
Efekty zdrowotne dla denosumabu

Punkt końcowy	OR (CI _{95%})	RR (CI _{95%})
Nowe złamania kręgowo	0,31 (0,24; 0,40)	0,32 (0,26; 0,41)
Złamania pozakręgowo ogółem	0,80 (0,67; 0,96)	0,81 (0,69; 0,96)
Złamanie szyjki kości udowej	0,60 (0,37; 0,98)	0,61 (0,37; 0,98)
Złamanie nadgarstka	b.d.*	b.d.*
Inne złamania	b.d.*	b.d.*

Punkt końcowy	OR (CI _{95%})	RR (CI _{95%})
Zgon	0,77 (0,56; 1,06)	0,78 (0,57; 1,06)

*W analizie przyjęto współczynniki odpowiadające złamaniom pozakręgowym ogółem

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia publikacji opisujących jakość życia osób ze złamaniem osteoporotycznym dokonano systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) oraz szczegółowego przeglądu odnalezionych badań, w wyniku którego wybrano do niniejszej analizy badanie Strom 2008 [44] jako źródło danych o użyteczności stanów zdrowia pacjentek z osteoporozą. Szczegółowy opis dokonanego przeszukania oraz charakterystykę badań odrzuconych i argumentację dokonanego wyboru odnaleźć można w aneksie (11.4).

Wartości bazowe użyteczności oraz średnich rocznych zmian użyteczności dla poszczególnych typów złamań zostały przyjęte w oparciu o publikację Strom 2008, przedstawiającą wyniki prospektywnego szwedzkiego badania kosztów złamań osteoporotycznych KOFOR w perspektywie dwuletniej. W badaniu KOFOR jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D tuż po złamaniu oraz po 4, 12 i 18 miesiącach od złamania wśród 684 kolejnych pacjentów oddziałów ortopedycznych siedmiu szwedzkich szpitali w wieku od 50 do 93 lat. W chwili przyjęcia do szpitala proszono badanych o retrospektywną ocenę jakości życia przed złamaniem. Uzyskaną wartość przyjęto jako wyjściową użyteczności ich stanu zdrowia, czyli taką, którą badani osiągnęliby, gdyby nie ulegli złamaniu. W opisywanej publikacji przyjęto, że będzie ona stała w ciągu pierwszego roku, a później będzie zmniejszać się proporcjonalnie do spadku jakości życia w całej szwedzkiej populacji w tym wieku.

Ograniczeniem badania KOFOR była niewielka próba pacjentów ze złamaniami kręgowymi, w której dominowały przypadki leczone szpitalnie, które w ogólnej populacji osób ze złamaniem kręgu stanowią mniejszość. Inną słabością badania, według jego autorów, była znacząca odległość pomiędzy pomiarami jakości życia: po pomiarze tuż po złamaniu (od 2 dni do 4 tygodni w zależności od pacjenta od złamania) następny odbywał się 4 miesiące później, co mogło wpłynąć na przeszacowanie rocznego spadku jakości życia estymowanego liniowo, szczególnie w przypadku złamań nadgarstka, które wymagają najkrótszego okresu rehabilitacji. Autorzy przeglądu Peasgood 2009 [45] zauważają jednak, że złamania tego typu według innych doniesień miewają odczuwalne dla pacjenta skutki nawet do roku po złamaniu, a prezentowane w Borgstrom 2006 [46] porównanie pomiarów w badaniu KOFOR zrealizowanych w ciągu pierwszych czterech dni po złamaniu nadgarstka w porównaniu do osób, u których jakość życia mierzona była w dwa tygodnie po złamaniu, nie wykazało istotnych różnic.

W niniejszej analizie przyjęto średni spadek użyteczności zaobserwowany w badaniu w ciągu pierwszego roku po złamaniu oraz oszacowanie średniej utraty użyteczności w drugim roku po złamaniu, oparte na obserwacji do 18 miesiąca od chwili złamania, przy założeniu, że w ciągu

drugiego półrocza jakość życia będzie zmieniała się zgodnie z tym samym trendem liniowym co w pierwszym półroczu. Dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto wartości użyteczności dla założenia, że po 18 miesiącach jakość życia osób po złamaniu utrzyma się na stałym poziomie.

Jako że pozostałe złamania osteoporotyczne są bardzo różnorodne (obejmują m.in., uszkodzenia kości ramiennej, obojczyka, łopatki, innych części kości udowej, kości podudzia czy miednicy) i, dodatkowo, rzadko analizowane oddzielnie w badaniach jakości życia, przyjęto konserwatywne założenie, że średnie spadki użyteczności nimi spowodowane są równe spadkom użyteczności dla złamania nadgarstka.

Tabela 24
Wartości użyteczności wykorzystane w analizie na podstawie Strom 2008 [44]

	Złamanie biodra	Złamanie kręgowce	Złamanie nadgarstka	Inne złamanie osteoporotyczne ³
Stan przed złamaniem	0,81 (0,78-0,83)	0,74 (0,68-0,79)	0,90 (0,88-0,92)	0,90 (0,88-0,92)
Średni spadek użyteczności w pierwszym roku (prosta interpolacja)	0,22 (0,20-0,25)	0,30 (0,25-0,36)	0,10 (0,8-0,12)	0,10 (0,8-0,12)
Średni spadek użyteczności w drugim roku (scenariusz podstawowy) ¹	0,08 (0,05-0,12)	0,20 (0,13-0,28)	-	-
Średni spadek użyteczności w drugim roku (analiza wrażliwości) ²	0,09 (0,06-0,12)	0,22 (0,15-0,29)	-	-

1) Przy założeniu, że poprawa jakości życia w drugim półroczu będzie następowała zgodnie z trendem liniowym zaobserwowanym w pierwszym półroczu drugiego roku; 2) Przy założeniu że po osiemnastym miesiącu jakość życia przestanie się poprawiać; 3) Wartości odpowiadające spadkom dla złamania nadgarstka (założenie analizy).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przyjęto spadek użyteczności w pierwszym roku po złamaniu biodra oszacowany na podstawie wartości z posteru Golicki 2007 [47] prezentowanego na 10. europejskiej konferencji ISPOR. Tematem publikacji było porównanie jakości życia pacjentów, którzy doświadczyli osteoporotycznego złamania biodra, określonej według skal SF-6D oraz EQ-5D. Badanie przeprowadzone zostało na pacjentach w Polsce, zatem zdecydowano się na uwzględnienie w analizie wrażliwości wartości z posteru pomimo braku dokładniejszych informacji na temat badania.

Tabela 25.
Wartości użyteczności z abstraktu konferencyjnego Golicki 2007 – skala EQ-5D

	Wartość średnia	Odchylenie standardowe
Stan przed złamaniem	0,73	0,22
Stan po złamaniu	0,24	0,17
Stan po roku od złamania	0,47	0,23

3.4. Koszty leczenia

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

3.4.3. Przerwanie terapii

W analizowanym modelu uwzględniono możliwość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, złego samopoczucia bądź ze względu na niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny.

Dla oszacowania odsetka pacjentek porzucających terapię poszczególnymi lekami posłużono się danymi zawartymi w badaniach klinicznych, na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji. W tabeli poniżej (Tabela 29) zaprezentowano zestawienie parametrów uzyskanych z badań klinicznych wraz z źródłami danych, które wykorzystano do dalszych obliczeń.

Tabela 29.
Dane źródłowe dla przerywania terapii

Źródło	Lek			Placebo			Długość badania [lata]	Populacja
	N	Ukończyło	Zgony	N	Ukończyło	Zgony		
Ranelinian strontu								
Liu 2009	164	141	0	165	145	0	1	mieszana
Meunier 2004 SOTI	828	628	29	821	632	21	3	wcześniejsze złamanie
Reginster 2005 TROPOS	2554	1687	142	2537	1633	159	3	mieszana
Meunier 2002 STRATOS	87	67	0	91	74	3	2	wcześniejsze złamanie
Denosumab								
FREEDOM	3902	2966	70	3906	2969	90	3	mieszana

Ponieważ zaimplementowany w analizie model uwzględnia śmiertelność, na potrzeby oszacowania odsetka pacjentek przerywających terapię z innych powodów niż zgon wykorzystano dane dotyczące różnicy pomiędzy liczbą pacjentek rozpoczynających leczenie w badaniu a liczbą pacjentek, która badanie ukończyła, pomniejszoną o liczbę zgonów w grupie badanej. Tak otrzymane liczebności przeskalowano następnie do rocznego prawdopodobieństwa przerywania terapii uwzględniając informację o długości trwania badania. Otrzymane w ten sposób współczynniki wykorzystane w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii

Interwencja	Populacja	Średnia	Odchylenie standardowe
Ranelinian strontu	mieszana (analiza główna)	10,02%	0,50%
Ranelinian strontu	wcześniejsze złamania (wariant analizy wrażliwości)	7,88%	0,89%
Denosumab	mieszana	7,83%	0,43%

3.4.4. Leczenie złamań

W celu obliczenia kosztów złamań biodra, kręgu, nadgarstka lub innego typu u pacjentek z osteoporozą, wykorzystano wyniki retrospektywnego, ogólnopolskiego, ankietowego badania kosztowego OSTEO przeprowadzonego przez firmę HTA Consulting w 2009 roku, dotyczącego pacjentek, które uległy złamaniu osteoporotycznemu i były zaopatrywane w ramach hospitalizacji. Do badania włączono łącznie 207 pacjentek: ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną bez złamań osteoporotycznych oraz pacjentki w pierwszym i drugim roku po złamaniu. W niniejszej analizie wykorzystano jedynie dane dotyczące pacjentek po złamaniu. W badaniu odnotowano zużycie zasobów związane z leczeniem owych złamań w ciągu pierwszego i w kolejnych latach po złamaniu. Uwzględniono zarówno okres hospitalizacji jak i późniejsze leczenie specjalistyczne, w tym przyjmowane leki oraz używany sprzęt ortopedyczny. Szczegóły dotyczące przeprowadzonego badania opisano w aneksie (rozd. 11.2).

Aby jak najdokładniej określić średni koszt leczenia złamania niskoenergetycznego, w obliczu braku odpowiednich badań obserwacyjnych, dane z badania OSTEO uzupełniono o szacunkowe roczne zużycie zasobów w przypadku mniej skomplikowanych, a w konsekwencji mniej kosztocłonnych złamań, które zaopatrywane są w ambulatorium lub na oddziale ratunkowym. [REDACTED]

Koszty leczenia złamań wyznaczono z podziałem na pierwszy rok oraz kolejne lata po wystąpieniu zdarzenia. Do kosztów leczenia włączono koszt hospitalizacji lub ambulatoryjnego zaopatrzenia złamania. Uwzględniono również koszt kontynuacji leczenia w ramach wizyt specjalistycznych (łącznie z badaniami diagnostycznymi i wykonywanymi zabiegami), koszt leków podawanych w związku ze złamaniem oraz koszt rehabilitacji. Z powodu rozliczania za pomocą ryczałtu niemożliwe było ustalenie jednostkowego kosztu zaopatrzenia złamania na SOR-ze lub Izbie Przyjęć, dlatego dla potrzeby analizy wykorzystano oszacowania oparte o koszty jednostkowe zabiegów przeprowadzanych w specjalistycznych przychodniach ortopedycznych.

Koszty jednostkowe leków oraz zabiegów i procedur szpitalnych ustalono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz rozporządzeń Ministra Zdrowia, wraz ze zmianami, obowiązujących w dniu 30.10.2012 oraz w oparciu o umowy na określone świadczenia zawierane przez NFZ z ośrodkami służby zdrowia.

Tabela 31.
Źródła danych o kosztach jednostkowych w leczeniu złamań niskoenergetycznych

Koszt jednostkowy	Źródło
Koszty hospitalizacji	Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [49]
Koszty wizyt ambulatoryjnych	Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [50]
Koszty rehabilitacji	Zarządzenie Nr 53/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza [51]
Koszt sprzętu ortopedycznego	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze [52]
Koszt denosumabu	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. [31]
Koszt ranelinianu strontu	Podmiot Odpowiedzialny

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez NFZ oraz NFZ i pacjenta. Koszty pośrednie oraz niemedyczne pominięto jako nieróżniące. Zaniedbano koszt leczenia działań niepożądanych, ponieważ wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, że istotne statystycznie różnice pomiędzy ranelinianem strontu i placebo oraz pomiędzy denosumabem i placebo występują wyłącznie w przypadku działań niepożądanych nie generujących wysokich kosztów. Ranelinian strontu zwiększał ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, natomiast denosumab prowadził do egzemy skórnej. Pominięto również koszt diagnozy osteoporozy, zakładając, że pacjentki zostały zdiagnozowane przed podjęciem leczenia doustnymi bisfosfonianami, a także przyjęto założenie, że wypisywanie recept będzie odbywało się w ramach wizyt kontrolnych u lekarzy pierwszego kontaktu i nie wpłynie na wzrost kosztów w grupie przyjmującej analizowany preparat.

W celu oszacowania kosztów całkowitych konieczne było oszacowanie odsetka pacjentek z danym typem złamania wymagających hospitalizacji oraz tych leczonych wyłącznie w trybie ambulatoryjnym. Ze względu na różnicę w procedurach stosowanych w poszczególnych szpitalach i, co za tym idzie, ryzyko, że opinia eksperta będzie uzależniona od specyfiki ośrodka w którym pracuje, odsetek ten, z braku doniesień opartych o badanie obserwacyjne zrealizowane w Polsce, wyznaczono w oparciu o poglądową publikację Drozdowska 2009 [53] (por. Tabela 32), opisującą cechy epidemiologiczne i kliniczne poszczególnych typów złamań osteoporotycznych, ich najczęstsze przyczyny oraz powikłania i najczęściej stosowane metody ich leczenia. Należy dodać, że odsetki tam zamieszczone były zbliżone do wartości raportowanych w dużym, włoskim, obserwacyjnym badaniu Tarantino 2010 [54], którego ze względu na potencjalne różnice pomiędzy systemami służby zdrowia nie zdecydowano się wykorzystać w niniejszej analizie.

Tabela 32.
Odsetek pacjentek wymagających hospitalizacji

Tryb leczenia	Złamanie biodra	Złamanie kręgu	Złamanie nadgarstka
Hospitalizacja	100%	10%	20%
Ambulatoryjnie	0%	90%	80%

Ponieważ do badania OSTEOPRO nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamanie biodra, kręgu czy nadgarstka, zdecydowano się na przypisanie kosztom innych złamań osteoporotycznych najniższego z kosztów badanych złamań, czyli kosztu złamania nadgarstka. Z kolei w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano założenie, że koszt innych złamań osteoporotycznych odpowiada uśrednionym kosztom złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka.

Całkowite koszty rocznej terapii pacjentek ze złamaniemiskoenergetycznym w podziale na poszczególne kategorie kosztowe przedstawiono w tabelach zamieszczonych poniżej (■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■).

■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki symulacji przeprowadzonych w ramach analizy oraz zestawiono roczne koszty terapii pojedynczej pacjentki ranelinianem strontu oraz denosumabem. Koszty oraz efekty zdrowotne denosumabu przedstawiono w celach poglądowych, nie należy jednak porównywać kosztów i efektów leczenia ranelinianem strontu względem denosumabu, gdyż zostały one oszacowane m.in. w oparciu o wyniki badań klinicznych dla tych substancji – nieporównywalnych między sobą. Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono koszty i efekty zdrowotne poszczególnych terapii. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymogów dla analiz ekonomicznych [28] zaprezentowano także cenę zbytu netto, dla której wyznaczony dla ranelinianu strontu współczynnik kosztów leczenia na efekt zdrowotny (*cost-utility ratio* – CUR) nie przekraczał współczynnika CUR wyznaczonego dla denosumabu. Niemniej jednak należy podkreślić, że wyznaczone w ten sposób ceny progowe oparte są na nieporównywalnych pomiędzy sobą efektach i kosztach stosowania poszczególnych terapii i nie powinny być traktowane jako wyznacznik ceny dla analizowanej substancji.

4.1. Zestawienie kosztów terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A table with approximately 6 rows and 4 columns. All text is redacted with black boxes. The table appears to be a continuation from the previous page.

A table with approximately 6 rows and 4 columns. All text is redacted with black boxes.

[Redacted text]

A table with approximately 6 rows and 4 columns. All text is redacted with black boxes.

[Redacted text]

4.2. Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana w wyniku symulacji średnia wartość QALY dla terapii ranelinianem strontu wynosi 4,78 natomiast dla terapii denosumabem wynosi 4,80.

Tabela 40.
Efekty zdrowotne terapii

Terapia	QALY*	
	95%CI-	95%CI+
Ranelinian strontu	4,78	
	4,37	5,19
Denosumab	4,80	
	4,41	5,21

*wyniki symulacji przeprowadzonej dla perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS

4.3. Wyniki oceny ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted content]

4.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, badając wpływ zmiany wartości parametrów o największej niepewności na wyniki końcowe. Zestawienie analizowanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości można odnaleźć w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Zestawienie scenariuszy analizy wrażliwości

Wariant analizy wrażliwości	Opis wariantu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Wariant 1a	Roczna stopa dyskontowa równa 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	
Wariant 1b	Roczna stopa dyskontowa równa 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Wariant 1c	Roczna stopa dyskontowa równa 5% zarówno dla kosztów jak i wyników zdrowotnych	

Wariant analizy wrażliwości	Opis wariantu analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Wariant 2	Wpływ ranelinianu strontu na ryzyko złamań wg danych dla populacji kobiet po złamaniach (patrz rozdz. 3.2.1.1, Tabela 19, Tabela 20)	Testowanie wpływu uwzględnienia efektów zdrowotnych dla populacji z wcześniejszymi złamaniami (oparte na badaniach klinicznych o krótszym horyzoncie czasowym oraz mniej licznej próbie niż rezultaty dla populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań) na końcowe wyniki analizy
Wariant 3	Wpływ ranelinianu strontu na ryzyko złamań pozakręgowych z rozróżnieniem wg typu złamania (patrz rozdz. 3.2.1.2, Tabela 21)	Alternatywne dane źródłowe
Wariant 4	Bazowe prawdopodobieństwa złamań oparte na danych z badania Kanis 2000 (patrz rozdz.3.1.1, bazowy rozkład złamań: Tabela 8, bazowe ryzyko złamań: Tabela 13)	Alternatywne dane źródłowe
Wariant 5	Niezależne od typu wcześniejszego złamania współczynniki ryzyka względnego wystąpienia kolejnego złamania (patrz rozdz. 3.1.2, Tabela 14)	Alternatywne dane źródłowe
Wariant 6	Ryzyko względne wystąpienia kolejnych złamań po złamaniu kręgowym oparte na danych z badania Cauley 2007 (patrz rozdz. 3.1.2, Tabela 16)	Alternatywne dane źródłowe
Wariant 7	Możliwe maksymalnie jedno złamanie w cyklu (patrz rozdz. 2.7.3, Rysunek 2)	Testowanie wpływu ewentualnego przeszacowania kosztów leczenia złamań na końcowe rezultaty
Wariant 8	Koszt leczenia innych złamań obliczony jako średni koszt leczenia złamania biodrowego, kręgowego i nadgarstka (patrz rozdz. 3.4.4, [REDACTED])	Alternatywny sposób kalkulacji kosztów leczenia innych złamań
Wariant 9	Porzucanie terapii zgodne z danymi dla populacji z wcześniejszymi złamaniami (patrz rozdz. 3.4.3, Tabela 30)	Alternatywne dane źródłowe
Wariant 10a	Użyteczność bazowa zależna od złamania bazowego i spadek użyteczności związany ze złamaniem generowany do końca życia pacjenta (schemat kalkulacji - patrz pkt. 2 rozdz. 2.7.4; wartości źródłowe – patrz rozdz. 3.3, Tabela 24)	Testowanie wpływu sposobu ekstrapolacji danych z publikacji źródłowej na końcowe rezultaty
Wariant 10b	Zmienna użyteczność bazowa oraz spadek użyteczności związany ze złamaniem generowany przez dwa lata od złamania (schemat kalkulacji - patrz pkt. 3 rozdz. 2.7.4; wartości źródłowe – patrz rozdz. 3.3, Tabela 24)	
Wariant 11	Ekstrapolacja spadków użyteczności dla drugiego roku po złamaniu przy założeniu stałego spadku użyteczności od 18 miesiąca po złamaniu (patrz rozdz. 3.3, Tabela 24)	Testowanie wpływu przyjętego sposobu kalkulacji spadków użyteczności na wyniki końcowe
Wariant 12	Wartości spadku użyteczności w pierwszym roku po złamaniu biodrowym na podstawie badania na populacji polskiej (patrz rozdz. 3.3, Tabela 25)	Alternatywne dane źródłowe
Wariant 13	Charakterystyki bazowe populacji odpowiadające rekomendacji AOTM (pacjentki z dowolnym typem złamań) – bazowy rozkład złamań: patrz Tabela 9; rozkład wieku: patrz Tabela 11	Zgodnie z rekomendacją AOTM [29]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują na nieznaczny wpływ parametrów testowanych, a zatem tych które mogłyby budzić zastrzeżenia, na końcowe wyniki analizy. Największą zmianę współczynników CUR dla ranelinianu strontu odnotowano w przypadku przyjęcia zerowej stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych, co w sposób naturalny wynika z przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego analizy. Innym parametrem wpływającym w widoczny sposób na wyniki analizy jest parametr dotyczący kosztu leczenia innych złamań. Przyjęcie wysokości tego kosztu na poziomie średniej z kosztów leczenia złamania biodrowego, kręgowego i nadgarstka w miejsce wartości równej kosztom leczenia złamania nadgarstka, powoduje ponad dwukrotny wzrost kosztu leczenia innych złamań w pierwszym roku po złamaniu oraz ponad dziesięciokrotny wzrost tego kosztu w drugim roku po złamaniu.

5. PODSUMOWANIE

Wynik analizy klinicznej wskazuje na brak podstaw do przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Zatem zgodnie z § 5 ust. 3 i 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz ekonomicznych, w analizie przedstawiono oszacowanie różnicy pomiędzy kosztem rocznego stosowania ranelinianu strontu i denosumabu oraz stosowną cenę progową.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki oceny klinicznej

W wyniku przeprowadzonej symulacji otrzymano średnią długość życia skorygowaną jakością równą 4,78 (CI95%[4,37; 5,19]) dla ranelinianu strontu oraz 4,80 (CI95%[4,41; 5,21]) dla denosumabu.

[REDACTED]

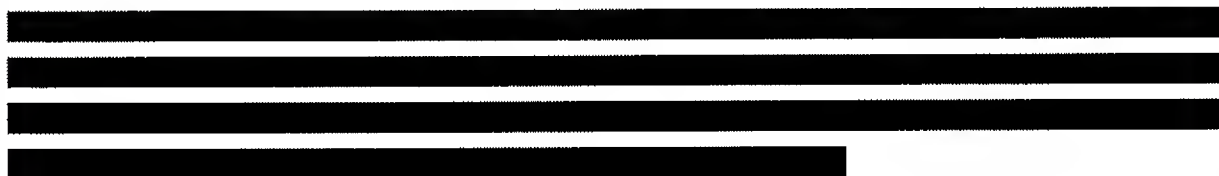
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



6. WNIOSKI

Porównanie rocznych kosztów terapii ranelinianem strontu i denosumabem w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia wskazuje na niższy koszt stosowania ranelinianu zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy poszerzonej płatnika.

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, że wykazano heterogeniczność badań klinicznych, na których oparto niniejszą analizę w zakresie efektów zdrowotnych, otrzymane wyniki analizy dla poszczególnych interwencji nie powinny być bezpośrednio ze sobą porównywane. [REDACTED]

[REDACTED]

7. OGRANICZENIA

- Wyjściową charakterystykę populacji oparto na danych pochodzących głównie ze źródeł zagranicznych. Nie odnaleziono polskich badań określających wszystkie istotne dla niniejszej analizy charakterystyki, w związku z czym pewne wartości oszacowano na podstawie polskiego badania Czerwiński 2009 [38], natomiast inne, opierając się na publikacjach dotyczących populacji szwedzkiej oraz amerykańskiej (Kanis 2000 [35], Siris 2006 [37], Morin 2011 [40]), przyjmując przy tym założenie, że proporcje między złamaniami różnych typów są w przybliżeniu stałe w każdym kraju. Otrzymane w ten sposób proporcje pomiędzy poszczególnymi złamaniami osteoporotycznymi nie muszą odpowiadać rzeczywistym proporcjom w populacji polskiej.
- Wzrost śmiertelności spowodowany złamaniem danego typu, ryzyko kolejnych złamań oraz wskaźniki użyteczności oszacowano w oparciu o dane zagraniczne. Brak rejestrów i badań przeprowadzonych w warunkach polskich pozostaje istotnym ograniczeniem niniejszej analizy, ze względu na możliwe rozbieżności w odpowiednich parametrach pomiędzy Polską a innymi krajami.
- W modelu przyjęto założenie, że złamania w ciągu jednego cyklu występują niezależnie od siebie, oraz że liczba złamań nie ma wpływu na ryzyko kolejnych złamań (z wyjątkiem złamania kręgowego). W rzeczywistości zdarzenia te mogą być wzajemnie zależne, co wpływa na stopień niepewności otrzymanych rezultatów.
- Użyteczność bazowa wykorzystana w modelu została oszacowana na podstawie danych o wyjściowych użytecznościach dla poszczególnych grup z określonym typem złamania (kręgowym, bliższego końca kości udowej i nadgarstka) z badania Strom 2008 [44] opartego na populacji szwedzkiej, gdyż nie były przeprowadzane w tym zakresie badania na populacji polskiej.
- Z powodu trudności w uzyskaniu danych o rzadziej występujących złamaniami osteoporotycznych, takich jak złamanie kości ramiennej, obojczyka, łopatki, innych części kości udowej, kości podudzia czy miednicy, oraz znacznych rozbieżności w sposobie leczenia i wpływie tych złamań na ogólny stan zdrowia, koszt kategorii „inne złamania osteoporotyczne” oszacowano na podstawie kosztów trzech głównych typów złamań osteoporotycznych: złamania biodra, kręgu i nadgarstka, z zastrzeżeniem, że w ten sposób obliczone wydatki mogą nie cechować się dużą precyzją.
- Częstość udzielania poszczególnych świadczeń osobom ze złamaniem, poza zagadnieniami poruszonymi w badaniu zużycia zasobów OSTEO, z braku bardziej wiarygodnych źródeł danych o leczeniu złamań w polskich warunkach, została oszacowana w oparciu o opinię eksperta, specjalisty w dziedzinie ortopedii, pracującego w polskiej służbie zdrowia (np. koszty złamania nie zaopatrywanego w ramach hospitalizacji). Dane te mogą być obciążone błędem wynikającym ze zróżnicowania sposobu leczenia chorych z określonym złamaniem pomiędzy placówkami służby zdrowia.

- Aby uniknąć ograniczeń związanych ze specyfiką organizacji pojedynczych placówek służby zdrowia, odsetek pacjentów ze złamaniem, którzy nie byli leczeni w ramach hospitalizacji określono na podstawie jedynej polskiej publikacji opisującej temat leczenia złamań osteoporotycznych kompleksowo, Drozdowska 2009 [53]. Brak innych wiarygodnych źródeł do których można by się odnieść mógł się przyczynić do wzrostu niepewności wyników.
- Do oszacowania kosztów leczenia poszczególnych złamań, tam gdzie niemożliwe było precyzyjne ustalenie występowania poszczególnych kategorii kosztowych, wykorzystano uśrednione dane NFZ, (np. za koszt zabiegu rehabilitacyjnego przyjęto uśredniony koszt jednostkowy wszystkich dostępnych zabiegów w danej grupie zabiegowej). Istnieje możliwość, że koszty faktyczne dla osób leczonych z powodu złamań osteoporotycznych będą nieznane odbiegać od kosztów uśrednionych.
- Z uwagi na specyfikę finansowania oddziałów ratunkowych, na które pacjentki ze złamaniem trafiają najczęściej, przybliżano koszty leczenia na SOR-ze/lzbie Przyjęć kosztami specjalistycznych wizyt zabiegowych lub diagnostycznych, odbywających się również w warunkach ambulatoryjnych. Rzeczywisty koszt leczenia pacjenta na SOR/IP może odbiegać od przyjętego założenia.
- Efektywność leku wyznaczono na dwa sposoby: w oparciu o dane dotyczące populacji kobiet po przebytych złamaniu oraz korzystając z badań przeprowadzonych na ogólnej populacji kobiet. W scenariuszu głównym analizy wykorzystano efektywność leku wyznaczoną na podstawie tej ostatniej ze względu na dostępne bardziej szczegółowe wyniki dla tej populacji. Przyjęcie wartości parametrów właściwych dla populacji nie w pełni zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy mogą odbiegać od rezultatów w populacji ze złamaniami.

8. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza ekonomiczna miała na celu ocenę opłacalności terapii ranelinianem strontu w Polsce w porównaniu z denosumabem u kobiet w wieku powyżej 65 lat ze złamaniem osteoporotycznym biodrowym lub kręgowym w przypadku nieskuteczności lub niemożności zastosowania pierwszej linii leczenia, jaką stanowią doustne bisfosfoniany, w porównaniu do denosumabu. Przebieg choroby modelowano postępując się metodą mikrosymulacji.

Ze względu na brak rejestrów i badań przeprowadzanych w warunkach polskich, większość danych niezbędnych do modelowania zaczerpnięto z publikacji zagranicznych, dotyczących populacji amerykańskiej oraz szwedzkiej. Otrzymane wyniki mogą odbiegać od rzeczywistych wyników w warunkach polskich, stąd niezbędnym jest przeprowadzenie w Polsce badań określających w szczególności powiązania między częstotliwością występowania złamań niskoenergetycznych poszczególnych typów oraz ich wpływ na śmiertelność kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Spośród publikacji odnalezionych w ramach przeszukiwania opisujących rozpowszechnienie złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym badanie Czerwiński 2009 [38] stanowiło najlepsze źródło danych dotyczących populacji Polski niezbędnych do przeprowadzenia analizy (najbardziej wiarygodne ze względu na dużą próbę badanych – ponad 17 tys. pacjentów hospitalizowanych z powodu złamania biodrowego). Powyższe badanie obejmowało jednak wyłącznie częstotliwość złamań biodrowych, stąd konieczne było oszacowanie rozpowszechnienia pozostałych typów złamań niskoenergetycznych uwzględnionych w niniejszej analizie na podstawie publikacji zagranicznych. Przyjęte założenie o stałości proporcji między złamaniami różnych typów w każdym kraju pozwoliło dokonać stosownych obliczeń, może jednak powodować rozbieżność wyjściowej charakterystyki populacji uwzględnionej w modelowaniu z rzeczywistością. Niemniej jednak w modelu wykorzystano najlepsze dane dostępne w momencie realizacji analizy, w przypadku dostępu w przyszłości do pełnych danych polskich warto rozważyć aktualizację modelu.

W modelu przyjęto również założenie o niezależności występowania złamań poszczególnych typów w ciągu jednego cyklu. Zasadność powyższego założenia wynika z faktu, że ryzyko kolejnych złamań osteoporotycznych w populacji kobiet obliczono wykorzystując współczynniki ryzyka względnego wystąpienia kolejnego złamania niskoenergetycznego określonego typu w zależności od pierwotnego złamania raportowanego w badaniu Klotzbuecher 2000 [41]. Wcześniejsze złamania są w publikacji traktowane jako zmienne dychotomiczne. Brak danych odnośnie korelacji między wystąpieniem u pacjentki złamań różnych typów, który wymusza przyjęcie powyższego założenia, nie stanowi istotnego ograniczenia niniejszej analizy, ponieważ charakter danych opublikowanych w badaniu Klotzbuecher zapewnia uwzględnienie tych zależności. W konsekwencji przyjęte założenie daje gwarancję uwzględnienia, przynajmniej uśrednionej, korelacji między występowaniem złamań poszczególnych typów w ciągu danego cyklu.

W celu określenia wpływu ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo złamań wyznaczono ryzyko względne oraz iloraz szans wystąpienia złamania w populacji kobiet po przebytym złamaniu oraz w populacji kobiet ogółem w oparciu o wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego (██████████ [1]). Pomimo niepełnej zgodności populacji wyniki obejmujące wszystkie badania, a zatem dotyczące populacji mieszanej (zarówno kobiety z jak i bez wcześniejszych złamań) stanowiło bardziej wiarygodne źródło danych dotyczące efektów zdrowotnych i zostało wykorzystane w niniejszej analizie. Wyniki oparte stricte na populacji pacjentek z wcześniejszymi złamaniami ograniczone były do mniejszej liczby badań, o znacznie mniejszej liczbie pacjentek włączonych (w sumie niespełna 2 tys. pacjentek versus ponad 7 tys. w populacji mieszanej) oraz krótszym horyzoncie czasowym (najdłuższe badanie 36-miesięczne versus 60-miesięczne badanie w populacji mieszanej). Niemniej jednak w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ parametrów opisujących populację z wcześniejszymi złamaniami, nie wykazując istotnej różnicy w wynikach. Należy także zaznaczyć, że nie dysponowano wynikami badań dla denosumabu, w których populację stanowiłyby pacjentki mocno obciążone, tzn. w zaawansowanym wieku i z wcześniejszymi złamaniami odpowiedniego typu.

Kosz leczenia złamań niskoenergetycznych oszacowano w oparciu o różnorodne źródła (badanie OSTEO, ██████████, statystyki JGP), co może zwiększyć niepewność wyników analizy, jednak przeszukanie polskich publikacji dotyczących schematów oraz kosztów leczenia pacjentów ze złamaniem niskoenergetycznym nie dało efektów w postaci doniesień, które obejmowałyby zarówno opiekę szpitalną jak i ambulatoryjną oraz uwzględniały całą populację pacjentów ze złamaniami (w tym także osoby, które zostały zaopatrzone w ramach pomocy ambulatoryjnej). Jedyne odnalezione badanie (Palczewski 2000 [55]) dotyczyło kosztów leczenia szpitalnego osteoporotycznych złamań bliższego końca kości udowej, dalszej nasady kości promieniowej i złamań kompresyjnych kręgow z perspektywy pojedynczego specjalistycznego oddziału ortopedyczno-urazowego w roku 1997. Populacja badana składała się w większości z pacjentów ze złamaniem bliższego końca kości udowej leczonym operacyjnie. Dużo mniejszą grupę (13%) stanowiły skomplikowane złamania nadgarstka (złamania proste były zaopatrywane w szpitalach niższego rzędu) oraz złamania kręgowo leczone zachowawczo (8%). Szacowanie kosztów odbywało się metodą pośrednią (tzn. w oparciu o średnią dla wszystkich korzystających z danej usługi) w podziale na koszty przebywania na oddziale oraz koszty bloku operacyjnego, koszty anestezjologiczne i koszty implantów w przypadku pacjentów leczonych operacyjnie. Średni koszt przebywania na oddziale ortopedyczno-urazowym w roku 1997 wyniósł 2225 zł, a średni koszt dla pacjentów ze złamaniem biodra leczonych operacyjnie wynosił 2652 zł, podczas gdy średni koszt złamania biodra na oddziale szpitalnym wyliczony w oparciu o aktualny katalog JGP wyniósł 6055 zł. Pomijając znaczną odległość czasową pomiędzy badaniem Palczewski 2000 a wykonanym badaniem OSTEO 2009, znaczącą różnicę w średnim koszcie leczenia złamań biodra można wytłumaczyć stosowaną metodologią obliczania kosztów. Tylko średnie koszty implantów dotyczyły wyłącznie grupy chorych ze złamaniem biodra, pozostałe kategorie kosztów dotyczyły również osób z innymi, mniej kosztocłonnymi złamaniami.

Wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia przyjęto za jedną z publikacji (Strom 2008 [44]) prezentowanych w przeglądzie systematycznym Peasgood 2009 [45]. Nie wykorzystano wszystkich danych zawartych w przeglądzie, ponieważ różnorodność badanych populacji oraz metod pomiaru uniemożliwiały skumulowanie wyników dla wszystkich typów analizowanych złamań, a metaanaliza wykonana na potrzeby przeglądu Peasgood 2009 obarczona była znacznymi ograniczeniami. Co więcej, publikacje włączone do metaanalizy, poza badaniem Strom 2008 nie stanowiły wartości dodanej gdyż w większości przypadków były to publikacje pogładowe lub zbiorcze, bez informacji m.in. o sposobie przeprowadzonego badania użyteczności. Dodatkowe wyszukanie, przeprowadzone w celu zidentyfikowania publikacji, które nie ujęte były w przeglądzie Peasgood 2009 nie wniosło danych, które mogłyby posłużyć niniejszej analizie.

Przeprowadzona walidacja konwergencji (szczegółowo opisana w rozdz. 11.3.2) nie wykazała znaczących różnic pomiędzy wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych a wynikami modelu zaimplementowanego w niniejszej analizie. Niewielkie różnice wynikały najprawdopodobniej m.in. z różnorodnego dyskontowania, różnych tablic przeżycia oraz przyjmowanych w analizach wartości użyteczności. Wyniki walidacji zewnętrznej natomiast wskazują na istotny problem jakim jest definiowanie i diagnozowanie złamań kręgowych – wykazano znaczące różnice w liczbie złamań kręgowych, które wynikały najpewniej z różnych założeń dotyczących tego typu złamań. Rozróżnienie na złamania morfometryczne i kliniczne jest istotnym elementem analiz, a przede wszystkim badań klinicznych, niejednokrotnie pomijanym zarówno w jednych jak i drugich. Liczba złamań pozakręgowych, zarówno widocznych w obrazie RTG jak i raportowanych przez pacjenta, pozostaje tą samą liczbą i nie różni się pomiędzy poszczególnymi badaniami a także wynikami niniejszej analizy.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████, et al. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym.
2. Tlustochowicz W, Korkosz M. Choroby metaboliczne kości Andrzej Szczekliki (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
3. Lorenc R, Glusko P, Karczmarewicz E. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie Aktualizacja 2011. *Medycyna Praktyczna*. 2011; (1):1–40.
4. Przedlacki J., Rell-Bakalarska M. *Osteoporoza wtórna osób dorosłych*. Warszawa 2007.
5. Synenky O., Synenka M., Chopyak V., et al. Osteoporoza w praktyce lekarza reumatologa. *Reumatologia*. 2009; 47(6):360–363.
6. Kanis. Assessment of osteoporosis at the primary health care level WHO Technical Report, University of Sheffield, UK: 66.
7. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359(9319):1761–1767.
8. Czerwinski E, Borowy P. Wytyczne dotyczące profilaktyki osteoporozy ze szczególnym uwzględnieniem zapobiegania upadkom. Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne.
9. Kanis J, Reginsten J-Y. Europejskie wskazówki do rozpoznawania i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie - jakie jest przesłanie dla praktyki klinicznej? *Medycyna Praktyczna*. 2008; (11):
10. Kuryłow E., Kamiński G. Miejsce biochemicznych markerów obrotu kostnego w zaleceniach diagnostyczno-leczniczych osteoporozy. *Pol Merk Lek*. 2008; XXV(148):386–389.
11. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings*. *Mayo Clinic*. 2007; 82(12):1493–1501.
12. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(4):399–428.
13. Stanisławowski M, Kmiec Z. Udział RANK, RANKL i OGP w osteolizie towarzyszącej nowotworom. *Postępy Hig Med Dosw*. 2009; (63):234–241.
14. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytyny – nowe ograniczenia dotyczące stosowania oraz informacje nt. wycofania aerozolu donosowego z obrotu. 9.08.2012.
http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3479/original/2012-08-09_DHPC_wersja_ostateczna.pdf?1344949842 (13.12.2012).
15. National Osteoporosis Guidelines Group. Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment Executive Summary. 2010;
16. ChPL (EMA) FORSTEO (teryparatyd). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf (13.12.2012).
17. Protelos - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf.
18. Brennan T, Rybchyn M, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 157(7):1291–1300.
19. Chavassieux P, Brixen K, Zerbin C, et al. Bone formation is significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: Histomorphometric analysis from a large randomized controlled trial. *Osteoporosis International*. 2011; 22:S104.
20. Rizzoli R, Laroche M, Krieg M-A, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatology International*. 2010; 30(10):1341–1348.
21. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche J-M, et al. Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis: Results of a 2-year study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;
22. Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomaterialia*. 2010; 6(12):4513–4521.

23. European Medicine Agency. European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Protelos/Osseor, but recommends new contraindications and revised warnings. EMA/CHMP/185175/2012.
24. Lorenc R, Glusko P, Karczmarewicz E. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie Aktualizacja 2011. *Medycyna Praktyczna*. 2011; (1):1–40.
25. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19796> (16.5.2012).
26. Prolia - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. Załącznik nr 1.
28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu Dz.U.12.388.
<http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2012/388/1> (21.5.2012).
29. Uchwała nr 46/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 roku życia.
30. Zarządzenie Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf.
31. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=030967> (12.11.2012).
32. WHOCC - ATC/DDD Index. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (2.1.2012).
33. Protelos - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf.
34. Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/jgp/> (2.1.2012).
35. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malm+¶. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000; 11(8):669–674.
36. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2007; 298(23):2761–2767.
37. Siris ES, Brennan SK, Barrett-Connor E, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006; 17(4):565–574.
38. Czerwinski E, Kanis JA, Trybulec B, et al. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *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(8):1363–1367.
39. PUBL_1_ludnosc_stan_struktura_31_12_2010.pdf (Obiekt application/pdf).
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_1_ludnosc_stan_struktura_31_12_2010.pdf (5.1.2012).
40. Morin S, Lix LM, Azimae M, et al. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011; 22(9):2439–2448.
41. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000; 15(4):721–739.
42. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001; 285(3):320–323.
43. PUBL_1_ludnosc_stan_struktura_31_12_2010.pdf (Obiekt application/pdf).
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_1_ludnosc_stan_struktura_31_12_2010.pdf (7.2.2012).
44. Ström O, Borgstrom F, Zethraeus N, et al. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta Orthopaedica*. 2008; 79(2):269–280.

45. 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):853–868.
46. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related 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*. 2006; 17(5):637–650.
47. dominik_golicki_pos14.pdf (Obiekt application/pdf). http://www.ispor.org/awards/10euro/dominik_golicki_pos14.pdf (12.11.2012).
48. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zmianami Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2011/s/122/696/1>.
49. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642> (25.1.2012).
50. Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4669>.
51. Zarządzenie Nr 53/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4202> (25.1.2012).
52. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013519> (25.1.2012).
53. Drozdowska B. Złamanie osteoporotyczne. *Endokrynologia Polska*. 60(6):498–497.
54. Tarantino U, Capone A, Planta M, et al. The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicenter study. *Arthritis Research & Therapy*. 2010; 12(6):R226.
55. Palczewski D, Dawidowski W. [Economic aspect of osteoporotic fracture treatment]. *Przegląd Lekarski*. 2000; 57(2):117–121.
56. Ahmed LA, Schirmer H, Bjørnerem A, et al. The gender- and age-specific 10-year and lifetime absolute fracture risk in Tromsø, Norway. *European Journal of Epidemiology*. 2009; 24(8):441–448.
57. Barrett-Connor E, Siris ES, Wehren LE, et al. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005; 20(2):185–194.
58. Haviko T, Maasalu K, Seeder J. The incidence of osteoporotic fractures at the University Hospital of Tartu, Estonia. *Scandinavian Journal of Rheumatology, Supplement*. 1996; 103:13–15.
59. Hove LM, Fjeldsgaard K, Reitan R, et al. Fractures of the distal radius in a Norwegian city. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery / Nordisk Plastikkirurgisk Forening [and] Nordisk Klubb for Handkirurgi*. 1995; 29(3):263–267.
60. Jacobsen SJ, Cooper C, Gottlieb MS, et al. Hospitalization with vertebral fracture among the aged: a national population-based study, 1986–1989. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 1992; 3(6):515–518.
61. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA. The hospital burden of vertebral fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1997; 7(2):138–144.
62. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, et al. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *American Journal of Epidemiology*. 1992; 135(5):477–489.
63. Lauritzen JB, Schwarz P, Lund B, et al. Changing incidence and residual lifetime risk of common osteoporosis-related fractures. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1993; 3(3):127–132.
64. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, et al. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *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(7):1131–1140.
65. Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM, et al. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2007; 298(20):2381–2388.

66. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, et al. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006; 17(9):1404–1409.
67. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, et al. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 1998; 80(2):243–248.
68. Siris ES, Brennan SK, Miller PD, et al. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004; 19(8):1215–1220.
69. Sontag A, Kregge JH. First fractures among postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2010; 28(4):485–488.
70. Bartl R, Gotte S, Hadji P, et al. [Adherence with daily and weekly administration of oral bisphosphonates for osteoporosis treatment]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2006; 131(22):1257–1262.
71. Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, et al. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(5):607–613.
72. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2007; 297(4):387–394.
73. Blotman F, Cortet B, Hilliquin P, et al. Characterisation of patients with postmenopausal osteoporosis in French primary healthcare. *Drugs & Aging*. 2007; 24(7):603–614.
74. 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(9156):878–882.
75. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009; 301(5):513–521.
76. Da Costa JAT, Ribeiro A, Bogas M, et al. Mortality and functional impairment after hip fracture - a prospective study in a Portuguese population. *Acta Reumatol+gica Portuguesa*. 2009; 34(4):618–626.
77. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner. Res.* 2008; 23(9):1435–1441.
78. Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004; 15(3):175–179.
79. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA, et al. Factors associated with mortality after hip fracture. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2000; 11(3):228–232.
80. Piirtola M, Vahlberg T, Lyytikäinen M, et al. Fractures as predictors of excess mortality in the aged—a population-based study with a 12-year follow-up. *European Journal of Epidemiology*. 2008; 23(11):747–755.
81. Shortt NL, Robinson CM. Mortality after low-energy fractures in patients aged at least 45 years old. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2005; 19(6):396–400.
82. Indeks leków MP. <http://indeks.mp.pl/>.
83. PROSPER S.A. <http://www.prosper.pl/> (25.1.2012).
84. PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (22.12.2011).
85. Borgstrom F, Jonsson B, Strom O, et al. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int*. 2006; 17(12):1781–1793.
86. Hilgsmann M, Bruyere O, Reginster JY. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. *Bone*. 2010; 46(2):440–446.
87. Hilgsmann M, Bruyere O, Reginster JY. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2010; 21(1):157–165.
88. Jonsson B, Strom O, Eisman JA, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011; 22(3):967–982.
89. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, et al. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(5):687–697.
90. Iglesias C p., Torgerson D j., Bearn A, et al. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. *QJM*. 2002; 95(5):305–311.

91. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004; 15(11):862–871.
92. Mueller D, Weyler E, Gandjour A. Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(6):513–536.
93. 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. *PharmacoEconomics*. 2001; 19(5 Pt 2):565–575.
94. Earnshaw SR, Graham CN, Ettinger B, et al. Cost-effectiveness of bisphosphonate therapies for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates (Structured abstract). *Current medical research and opinion*. 2007; 23:2517–2529.
95. Rosner AJ, Grima DT, Torrance GW, et al. Cost effectiveness of multi-therapy treatment strategies in the prevention of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *PharmacoEconomics*. 1998; 14(5):559–573.
96. O'Donnell S, Cranney A, Wells G, et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis The Cochrane Collaboration, Ann Cranney (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK 2006.
97. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2008; (1):CD004523.
98. NICE Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline «Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk». <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/OsteoporosisEvidenceReviews190908.pdf>.
99. Middleton ET, Steel SA, Aye M, et al. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(3):455–462.
100. Reginster J-Y, Kaufman J-M, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(3):1115–1122.
101. Hilgsmann M, Ethgen O, Richy F, et al. Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcified Tissue International*. 2008; 82(4):288–292.
102. Brazier JE, Green C, Kanis JA. A 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*. 2002; 13(10):768–776.
103. Zethraeus N, Borgstrom F. Costs and quality of life associated with osteoporosis related fractures - results from a swedish survey. <http://swopec.hhs.se/hastef/papers/hastef0512.pdf>.
104. Cooper C, Jakob F, Chinn C, et al. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(4):493–501.
105. Cranney A, Coyle D, Pham BA, et al. The psychometric properties of patient preferences in osteoporosis. *The Journal of Rheumatology*. 2001; 28(1):132–137.
106. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*. 2010; 85(9):806–813.
107. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne*. 2009; 181(5):265–271.
108. Jahelka B, Dorner T, Terkula R, et al. Health-related quality of life in patients with osteopenia or osteoporosis with and without fractures in a geriatric rehabilitation department. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2009; 159(9-10):235–240.
109. Lasaitė L, Krasauskiene A. Psychological state, quality of life, and body composition in postmenopausal women with osteoporosis in Lithuania. *Archives of Osteoporosis*. 2009; 4(1-2):85–90.
110. Marquis P, Roux C, De la Loge C, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in postmenopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(4):503–510.

111. Holt G, Smith R, Duncan K, et al. Gender differences in epidemiology and outcome after hip fracture: evidence from the Scottish Hip Fracture Audit. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 2008; 90(4):480–483.
112. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N, et al. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study. *The Journal of Rheumatology*. 2007; 34(7):1551–1560.
113. Sanf+@lix-Genov+@s J, Hurtado I, Sanf+@lix-Gimeno G, et al. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life. a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011; 9:20.
114. Van Schoor NM, Yu H, Bobula J, et al. Cross-geographic region differences in quality of life in women with and without vertebral fracture. *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(10):1759–1766.
115. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *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(5):703–714.
116. Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;
117. Cortet B, Blotman F, Debais F, et al. Management of osteoporosis and associated quality of life in post menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011; 12:7.
118. Baczyk G. Quality of life of women with osteoporosis - review of literature. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja*. 2009; 11(4):291–303.
119. Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, et al. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *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(5):695–702.
120. Oleksik A, Lips P, Dawson A, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000; 15(7):1384–1392.
121. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The risk and burden of vertebral 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*. 2004; 15(1):20–26.
122. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004; 15(2):113–119.
123. Dolan P, Torgerson D, Kakarlapudi TK. Health-related quality of life of Colles' fracture patients. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999; 9(3):196–199.
124. Gabriel SE, Kneeland TS, Melton LJ, et al. Health-related quality of life in economic evaluations for osteoporosis: whose values should we use? *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 1999; 19(2):141–148.
125. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, et al. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2001; 12(12):1042–1049.
126. Blomfeldt R, Törnkvist H, Ponzer S, et al. Comparison of internal fixation with total hip replacement for displaced femoral neck fractures. Randomized, controlled trial performed at four years. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*. 2005; 87(8):1680–1688.
127. Söderqvist A, Strömberg L, Ponzer S, et al. Documenting the cognitive status of hip fracture patients using the Short Portable Mental Status Questionnaire. *Journal of Clinical Nursing*. 2006; 15(3):308–314.
128. Tidermark J, Zethraeus N, Svensson O, et al. Quality of life related to fracture displacement among elderly patients with femoral neck fractures treated with internal fixation. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2002; 16(1):34–38.
129. Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, et al. Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: a time trade off study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2000; 320(7231):341–346.
130. Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, et al. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2007; 8(1471-2474 (Linking)):97.

10. SPIS TABEL I WYKRESÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Źródła danych kosztowych wykorzystanych w analizie	24
Tabela 2.	Częstość występowania pierwszego złamania u kobiet (/1000 osób w populacji /rok (CI _{95%}))	34
Tabela 3.	Częstość występowania pierwszego złamania u kobiet (/1000 osób w populacji /rok)	35
Tabela 4.	Zapadalność związana ze złamaniem biodra u kobiet (/100 000 osób w populacji /rok)	35
Tabela 5.	Liczebność populacji kobiet w Polsce w dniu 31. grudnia 2010 r.	36
Tabela 6.	Liczba złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet w Kanadzie – na podstawie badania Morin 2011 [40]	37
Tabela 7.	Bazowy rozkład złamań osteoporotycznych w populacji docelowej – scenariusz główny analizy (w oparciu o dane Siris 2006 [37])	38
Tabela 8.	Bazowy rozkład złamań osteoporotycznych w populacji docelowej – wariant analizy wrażliwości (w oparciu o dane Kanis 2000 [35])	38
Tabela 9.	Bazowy rozkład złamań osteoporotycznych w populacji kobiet ze wskazaniami rejestracyjnymi ranelinianu strontu – wariant analizy wrażliwości	38
Tabela 10.	Rozkład wieku w populacji kobiet – parametry rozkładu Weibulla – scenariusz główny analizy	39
Tabela 11.	Rozkład wieku w populacji kobiet – parametry rozkładu Weibulla – warianty analizy wrażliwości	39
Tabela 12.	Bazowe ryzyko złamań – scenariusz główny analizy (w oparciu o dane Siris 2006 [37])	39
Tabela 13.	Bazowe ryzyko złamań – wariant analizy wrażliwości (w oparciu o dane Kanis 2000 [35])	40
Tabela 14.	Zależność między pierwotnym i kolejnym złamaniem u kobiet po/w okresie menopauzy (RR (CI _{95%}))	41
Tabela 15.	Ryzyko względne wystąpienia nowego złamania kręgowego w zależności od liczby złamań tego typu w historii	41
Tabela 16.	Zależność prawdopodobieństwa złamań kręgowych w zależności od liczby złamań tego typu w historii	42
Tabela 17.	Prawdopodobieństwo zgonu z podziałem na wiek, zgodnie z tablicami trwania życia	43
Tabela 18.	Ryzyko względne zgonu u kobiet	45
Tabela 19.	Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo nowego złamania kręgowego	46
Tabela 20.	Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo złamania pozakręgowego ogółem	47
Tabela 21.	Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo złamania pozakręgowego z podziałem na typ	47
Tabela 22.	Wpływ ranelinianu strontu na prawdopodobieństwo zgonu	48
Tabela 23.	Efekty zdrowotne dla denosumabu	48
Tabela 24.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie na podstawie Strom 2008 [44]	50
Tabela 25.	Wartości użyteczności z abstraktu konferencyjnego Golicki 2007 – skala EQ-5D	50
Tabela 26.	Parametry cenowe preparatu Protelos®	51
Tabela 27.	Parametry cenowe preparatu Prolia®	51
Tabela 28.	Roczny koszt terapii	52
Tabela 29.	Dane źródłowe dla przerywania terapii	52
Tabela 30.	Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii	53
Tabela 31.	Źródła danych o kosztach jednostkowych w leczeniu złamań niskoenergetycznych	54
Tabela 32.	Odsetek pacjentek wymagających hospitalizacji	55
Tabela 33.	Średni koszt leczenia pacjentki ze złamaniem niskoenergetycznym w ciągu pierwszego roku po złamaniu	55

Tabela 34.	Średni koszt leczenia pacjentki ze złamaniem niskoenergetycznym w ciągu drugiego i kolejnych lat po złamaniu.....	56
Tabela 35.	Średni koszt leczenia pacjentek z poszczególnymi typami złamań – wartości uwzględnione w analizie głównej.....	58
Tabela 36.	Średni koszt leczenia pacjentek z poszczególnymi typami złamań – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości.....	58
Tabela 37.	Roczny koszt terapii pojedynczej pacjentki.....	60
Tabela 38.	Współczynniki inkrementalne dla poszczególnych terapii rocznych – z uwzględnieniem RSS.....	60
Tabela 39.	Współczynniki inkrementalne dla poszczególnych terapii rocznych – bez uwzględnienia RSS.....	60
Tabela 40.	Efekty zdrowotne terapii.....	61
Tabela 41.	Koszty terapii – z uwzględnieniem RSS.....	61
Tabela 42.	Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – z uwzględnieniem RSS.....	62
Tabela 43.	Koszty terapii – bez uwzględnienia RSS.....	62
Tabela 44.	Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – bez uwzględnienia RSS.....	63
Tabela 45.	Zestawienie scenariuszy analizy wrażliwości.....	63
Tabela 46.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – perspektywa NFZ.....	65
Tabela 47.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – perspektywa NFZ.....	66
Tabela 48.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS – poszerzona perspektywa płatnika.....	66
Tabela 49.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS – poszerzona perspektywa płatnika.....	67
Tabela 50.	Liczba pacjentek skategoryzowana pod względem rodzaju złamań i lekarza prowadzącego.....	93
Tabela 51.	Udział Poszczególnych grup JGP stosowanych w przypadku złamań biodra, kręgu i nadgarstka.....	94
Tabela 52.	Koszt hospitalizacji wg grup JGP.....	95
Tabela 53.	Zestawienie sprzętu ortopedycznego stosowanego przez pacjentów w trakcie leczenia oraz po złamaniu.....	96
Tabela 54.	Wykaz sprzętu ortopedycznego uwzględnionego w analizie.....	97
Tabela 55.	Średnia liczba wizyt specjalistycznych i rehabilitacyjnych z podziałem na typ.....	98
Tabela 56.	Koszt jednostkowy wizyt specjalistycznych.....	99
Tabela 57.	Koszt jednostkowy świadczeń rehabilitacyjnych.....	99
Tabela 58.	Liczba zabiegów rehabilitacyjnych – najczęściej występujące odpowiedzi.....	100
Tabela 59.	Katalog świadczeń - rehabilitacja.....	101
Tabela 60.	Wykaz cen - substancje refundowane (na dzień 01.11.2012)*.....	104
Tabela 61.	Wykaz cen opakowań leków uwzględnionych w analizie nie znajdujących się na wykazie leków refundowanych obowiązującym na dzień 1.11.2012.....	104
Tabela 62.	Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w roku, w którym wystąpiło złamanie.....	109
Tabela 63.	Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku po złamaniu.....	110
Tabela 64.	Zużycie zasobów w leczeniu ambulatoryjnym pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym.....	111
Tabela 65.	Zużycie leków w leczeniu ambulatoryjnym pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym.....	111
Tabela 66.	Dzienny koszt leczenia pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym poszczególnymi grupami preparatów.....	112
Tabela 67.	Zestawienie kosztów leczenia osteoporozy w pierwszym roku po złamaniu wymagającym hospitalizacji.....	112
Tabela 68.	Zestawienie kosztów leczenia osteoporozy w drugim i kolejnych latach po złamaniu wymagającym hospitalizacji.....	114
Tabela 69.	Zestawienie kosztów leczenia osteoporozy u pacjentek leczonych wyłącznie ambulatoryjnie.....	115
Tabela 70.	Wartości QALY (w podziale na rodzaj przyjętej populacji) opisane w publikacji Borgstrom 2006 [85] (dożywotni horyzont czasowy).....	117
Tabela 71.	Wartości uzyskane na podstawie publikacji Hiligsmann 2010 [87] [Cost-utility...] (dożywotni horyzont czasowy).....	118

Tabela 72.	Wartości uzyskane na podstawie oszacowania opisanego w publikacji Jonsson 2011 [88] (dożywotni horyzont czasowy)	119
Tabela 73.	Wyniki badania Middleton 2010 [99]	119
Tabela 74.	Występowanie złamań na podstawie badania Reginster 2011 [100]	120
Tabela 75.	Użyteczności – strategia wyszukiwania (18.10.2011)	121
Tabela 76.	Odrzucone badania z przeglądu Hiligsman 2008 [101].....	124
Tabela 77.	Odrzucone badania z przeglądu Peasgood 2009 [45]	125
Tabela 78.	Odrzucone badania odnalezione w wyniku przeszukania bazy Medline	125
Tabela 79.	Modele ekonomiczne – strategia wyszukiwania (18.10.2011)	127
Tabela 80.	Zestawienie odnalezionych doniesień ekonomicznych	129
Tabela 81.	Wskazanie wypełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej.....	133

10.2. Spis wykresów

Rysunek 1.	Schemat modelu – wariant podstawowy analizy	27
Rysunek 2.	Schemat modelu – wariant analizy wrażliwości	28
Rysunek 3.	Diagram procesu selekcji badań dotyczących użyteczności.....	124
Rysunek 4.	Diagram procesu selekcji badań dotyczących modeli ekonomicznych	128

11. ANEKS

11.1. Populacja – badania nie włączone do analizy

11.1.1. Charakterystyka populacji i bazowe ryzyko złamań osteoporotycznych

Badanie Ahmed 2009 [56] było badaniem populacyjnym prowadzonym w Norwegii od roku 1974 w postaci sześciu oddzielnych badań. Do analizy opisanej w publikacji włączono 12 760 mężczyzn oraz 14 131 kobiet. Złamania identyfikowano w oparciu o dane radiologiczne szpitala uniwersyteckiego w Tromsø. Osoby włączone do badania obserwowano w okresie od 1 stycznia 1995 do dnia pierwszego złamania lub do 31 grudnia 2004. Wyniki raportowano w postaci współczynnika zapadalności dla złamań pozakręgowych oraz łącznie dla złamań typowo osteoporotycznych (biodra, przedramienia lub kości ramiennej). Nie podano rezultatów odnoszących się do złamań kręgowych ani też oddzielnie dla poszczególnych typów złamań osteoporotycznych, co uniemożliwiło wykorzystanie badania w dalszej analizie.

W publikacji Barrett-Connor 2005 [57] analizowano wyniki badania NORA pod kątem różnic w częstości złamań w zależności od rasy. W opracowaniu raportowano jednak wyłącznie występowanie złamań ogółem, nie podając podziału na wiek ani typ złamania, co było powodem nieuwzględnienia w dalszej analizie wyników tego badania.

W badaniu Haviko 1996 [58] analizowano występowanie złamań związanych z osteoporozą (złamania kości ramiennej i promieniowej, biodra oraz złamania kręgowo) w Tartu (Estonia) w latach 1991-1994. Analizowana populacja liczyła 50 667 mężczyzn oraz 60 740 kobiet. Złamania osteoporotyczne identyfikowano w oparciu następujące kryteria: wiek, lokalizację złamania oraz fakt, czy było ono niskoenergetyczne, jak również w oparciu o utratę gęstości kości. Badania nie uwzględniono ze względu na możliwość dezaktualizacji jego wyników związanej m.in. ze zmianami w narzędziach służących do diagnostyki osteoporozy.

W publikacji Hove 1995 [59] opisane zostało prospektywne badanie przeprowadzone w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 1988 roku. W opracowaniu raportowano roczną zapadalność związaną ze złamaniem kości promieniowej jednak ze względu na wysokie prawdopodobieństwo dezaktualizacji, wyników tego badania nie uwzględniono w dalszej analizie.

Celem badania Jacobsen 1992 [60] była ocena częstości hospitalizacji związanych ze złamaniami kręgowymi u kobiet rasy białej lub czarnej po 65 roku życia. Badanie opierało się na analizie wypisów szpitalnych w latach 1986-1989. W opracowaniu raportowano współczynnik zapadalności z podziałem

wzgl6dem p6ci, rasy i wieku, jednak ze wzgl6du na moŹliwo66 dezaktualizacji wyników, badania nie uwzgl6dniono w dalszej analizie.

Celem badania Johnell 1997 [61] by6a ocena wyst6powania zlam6an kr6gowych w Europie oraz por6wnanie ich z wyst6powaniem zlam6an biodra na podstawie danych zwi6zanych z hospitalizacjami. We wsp6lpracy z WHO oraz *European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease* wys6lano do Ministerstw Zdrowia wszystkich pa6stw europejskich pro6by o podanie liczby wypis6w szpitalnych pacjent6w z odpowiednim typem zlamania. Zbierano r6wnieŹ dane odno6nie populacji og6lnej tych pa6stw z podzia6em na p66c i grupy wiekowe. Potrzebne dane uzyskano dla 8 pa6stw (Dania, Czechy, Holandia, W6gry, Izrael, Norwegia, S6owacja, Szwecja). Ze wzgl6du na spos6b raportowania wyników (tylko dwa typy zlam6an, podzia6 na grupy wiekowe jedynie dla zlam6an kr6gowych) wyników badania nie uwzgl6dniono w dalszej analizie.

Do badania Kelsey 1992 [62] w66czono 9704 kobiety powyŹej 65 roku Źycia pochodz6ce z czterech stan6w USA. Badanie przeprowadzone zosta6o w latach 1986-1988 i mia6o na celu analiz6 czynnik6w ryzyka zlamania przedramienia lub ko6ci ramiennej. W publikacji raportowano ryzyko wyst6pienia obu typ6w zlam6an lecz ze wzgl6du na duŹe prawdopodobie6stwo dezaktualizacji wyników, nie uwzgl6dniono ich w niniejszej analizie.

W badaniu Lauritzen 1993 [63] analizie poddano zwi6zane z osteoporoz6 zlamania leczone w Hvidrove Hospital w okresie od 1976 do 1984 roku. Populacja, dla kt6rej Źwiadczenia lekarskie wykonywane s6 w wymienionym powyŹej szpitalu liczy6a w6wczas 110 000 mieszka6c6w. W opracowaniu raportowano wsp66czynniki zapadalno6ci z podzia6em na zlamania biodra, ko6ci ramiennej i promieniowej. Badano zmienno66 tego wsp66czynnika w kolejnych latach Źycia pacjenta oraz trend w czasie (analiza w latach 1976-1978, 1979-1981, 1982-1984). Ze wzgl6du na wysokie prawdopodobie6stwo dezaktualizacji wyników, badania tego nie w66czono do dalszej analizy.

W opracowaniu Lippuner 2009 [64] ocenie poddano szwajcarskie dane szpitalne dotycz6ce zlam6an, pochodz6ce z *the Swiss Federal Office of Statistics* oraz wyniki badania OsteoCare, kt6re obejmowa6o analiz6 zar6wno przypadk6w zlam6an leczonych szpitalnie jak i ambulatoryjnie. Wyniki dotycz6ce zapadalno6ci uzyskano ekstrapoluj6c zaleŹno6ci dotycz6ce zlamania biodra (przy za6oŹeniu, Źe jest ono zawsze powi6zane z hospitalizacj6) na inne typy zlam6an. Wynik6w tego badania nie uwzgl6dniono w dalszej analizie.

W opracowaniu Mackey 2007 [65] raportowano wyniki dw6ch prospektywnych bada6n: *Study of Osteoporotic Fractures (SOF)* oraz *Osteoporotic Fractures In Men Study (MrOS)*. Do pierwszego z bada6n, na podstawie list populacyjnych, rekrutowano kobiety >65 roku Źycia, do drugiego natomiast rekrutowano m6Źczyzn >65 roku Źycia. Kryterium wykluczenia w obu przypadkach by6a obustronna wymiana biodra lub konieczno66 pomocy w poruszaniu si6. Badania mia6y na celu ocen6 cz66sto6ci zlam6an wysokoenergetycznych w zaleŹno6ci od BMD, lecz analizie podlega6y r6wnieŹ zlamania niskoenergetyczne. Wynik6w raportowanych w publikacji nie uwzgl6dniono w dalszej analizie,

ponieważ przedstawione były jedynie częstości występowania złamań z podziałem względem poziomu BMD, natomiast bez podziału na wiek i typ złamania.

Do badania Pasco 2006 [66] włączono warstwowaną względem wieku próbę kobiet losowo wybranych z rejestrów wyborczych dla *Barwon Statistical Division* w południowo-wschodniej Australii. Kobiety zostały dodatkowo podzielone względem wyniku pomiaru BMD na następujące kategorie: normalne BMD, osteopenia, osteoporoza. Złamania identyfikowano w oparciu o raporty radiologiczne z trzech placówek świadczących usługi z zakresu obrazowania medycznego. Ze względu na kraj pochodzenia (Australia) oraz sposób prezentowania wyników (podział względem BMD) badanie nie zostało uwzględnione w dalszej analizie.

W publikacji Singer 2010 [67] raportowano wyniki prospektywnego badania przeprowadzonego w populacji osób dorosłych w Edynburgu. Badanie miało na celu ocenę częstości złamań z podziałem na płeć i wiek. Dane zbierano w latach 1992-1993. Analizowana populacja liczyła 595 600 osób. W opracowaniu raportowano współczynniki zapadalności związane ze złamaniami ogółem oraz w przypadku złamań biodra, kręgow i nadgarstka. Wyników zamieszczonych w publikacji nie włączono do dalszych etapów analizy ze względu na wysokie prawdopodobieństwo dezaktualizacji.

W publikacji Siris 2004 [68] przeanalizowano wyniki badania NORA pod kątem związku pomiędzy niskim BMD a występowaniem złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie, po 50, ale przed 65 rokiem życia. Kryteria włączenia do badania NORA opisano wcześniej (badanie Siris 2006). W opracowaniu raportowano występowanie złamań z podziałem na dwie grupy wiekowe (<65 lat oraz ≥ 65 lat). Ze względu na brak podziału złamań na poszczególne typy oraz dostępne dane o większej precyzji tej publikacji nie włączono do dalszej analizy.

Celem badania Sontag 2010 [69] była ocena miejsca występowania pierwszego złamania. Ze względu na fakt, że nie raportowano częstości występowania złamań, wyników raportowanych w opracowaniu o badanie nie włączono do dalszej analizy.[70]

11.1.2. Ryzyko kolejnych złamań w populacji kobiet z osteoporozą

W publikacji Barrett-Connor 2008 [71] opisano wyniki długookresowego obserwacyjnego badania NORA (*The National Osteoporosis Risk Assessment*) przeprowadzonego w USA w populacji 200 160 kobiet po menopauzie. Do badania tego włączone były kobiety po 50 roku życia, u których nie zdiagnozowano wcześniej osteoporozy, i które miały przeprowadzone badanie BMD w ciągu poprzedzających 12 miesięcy. Kobiety były rekrutowane u 4236 lekarzy pierwszego kontaktu w 24 stanach. W opracowaniu oceniano wyłącznie zależność pomiędzy wystąpieniem złamania nadgarstka w historii oraz późniejszymi złamaniami osteoporotycznymi u młodszych oraz starszych kobiet w okresie pomenopauzalnym. W związku z faktem, że nie analizowano wpływu wystąpienia pozostałych złamań (w tym złamań typowych dla osteoporozy - biodra i/lub złamań kręgowych) opracowania nie włączono do dalszej analizy.

Badanie Center 2007 [72] było długookresowym badaniem trwającym od 1989 roku, które nie zakończyło się do chwili publikacji. Do badania włączano mężczyzn i kobiety w wieku powyżej 60 lat, zamieszkałych w Dubbo, w Australii. Opracowanie zawiera analizę danych 905 kobiet i 337 mężczyzn, stanowiących wszystkie osoby w wieku określonym przez kryteria włączenia, które doświadczyły złamania. W publikacji raportowano ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego złamania oraz ryzyko względne wystąpienia złamania (u osób po wcześniejszym złamaniu vs osoby bez wcześniejszego złamania) z podziałem na płeć, grupy wiekowe oraz typ pierwszego złamania (biodro, kręgowo, kończyn górnych, kończyn dolnych żeber, stawu skokowego). Wyniki badania wskazują również na brak istotnej statystycznie zależności pomiędzy typem pierwszego i kolejnego złamania. Ze względu na różnice w położeniu geograficznym Polski i Australii, stosunkowo niewielką próbę badaną oraz sposób przedstawiania wyników mniej dokładny niż w innych dostępnych publikacjach, badania nie uwzględniono w dalszej analizie.

Celem badania Blotman 2007 [73] była ocena czynników ryzyka i leczenia kobiet po menopauzie dotkniętych osteoporozą. Drugorzędowym celem była ocena przestrzegania przez chorych zaleceń terapii oraz wpływ osteoporozy na jakość życia. Do badania włączone zostały pacjentki leczone przez losowo wybranych lekarzy pierwszego kontaktu we Francji (łącznie 3097 kobiet). Parametrem raportowanym w badaniu były złamania zidentyfikowane podczas diagnozy. Ze względu na fakt, że nie dokonano podziału złamań względem typu ani ich liczby, badania tego nie włączono do dalszej analizy.

W badaniu Lippuner 2009 [64] wykorzystano dane epidemiologiczne pochodzące z The Swiss Federal Office of Statistics dotyczące hospitalizacji związanych ze złamaniami osteoporotycznymi oraz wyniki badania *Swiss OsteoCare*, dotyczące występowania złamań niewymagających hospitalizacji. Badanie obejmowało chorych powyżej 50 r.ż. (3598 kobiet i 1368 mężczyzn). Badania nie włączono do dalszej analizy z uwagi na nieużyteczny sposób raportowania wyników (10-letnie i dożywotnie prawdopodobieństwo złamania osteoporotycznego).

11.1.3. Wzrost śmiertelności spowodowany osteoporozą

Badania Center 1999 [74] oraz Bliuc 2009 [75] były prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi przeprowadzonymi w miejscowości Dubbo, w Australii. Populacja pierwszego z nich obejmowała 2413 kobiet oraz 1898 mężczyzn zamieszkałych w Dubbo w okresie od lipca 1989 roku do listopada 1994 roku. Do drugiego badania włączono 952 kobiety i 343 mężczyzn, u których zidentyfikowano niskoenergetyczne złamanie pomiędzy kwietniem 1989 roku i majem 2007 roku. W obu przypadkach kryterium włączenia był wiek powyżej 60 lat. W badaniach raportowano częstość występowania złamań osteoporotycznych oraz standaryzowane współczynniki śmiertelności. Ze względu na znacznie mniejszą liczebność badanej populacji, jak również biorąc pod uwagę różnice w położeniu geograficznym Polski i Australii i co za tym idzie małą wiarygodność wyników w odniesieniu do populacji polskiej, badań nie włączono do dalszej analizy.

W publikacji da Costa 2009 [76] opisano trwające 12 miesięcy (1 stycznia – 31 grudnia 2007) badanie oceniające stan zdrowia osób w wieku powyżej 65 lat, przyjętych do szpitala z powodu niskoenergetycznego złamania. Dane o pacjentach zbierano w ciągu pierwszych 72 godzin po przyjęciu oraz 12 miesięcy później. Zidentyfikowano 184 chorych, z czego wykluczono 9 (prawdopodobne złamania wysokoenergetyczne lub złamania spowodowane przerzutami nowotworu). W badaniu raportowano współczynniki hazardu względnego dla czynników ryzyka oraz krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego po złamaniu biodra. Wymienione wielkości nie były jednak raportowane w odniesieniu do populacji generalnej, co uniemożliwiło wykorzystanie tego badania w dalszej analizie.

W badaniu Curtis 2010 [77] wykorzystano dane *The Centers for Medicare and Medicaid Services*. Pierwszorzędowym celem badania była ocena występowania zgonów i ponownych złamań (biodra, kości udowej, miednicy, stawu skokowego, kości ramiennej, nadgarstka, kręgow, obojczyka, wykluczając złamania czaszki oraz palców i rąk i nóg). W opracowaniu raportowano 5-letnie ryzyko zgonu i kolejnego złamania z podziałem na grupy wiekowe. W publikacji nie podano jednakże wartości względnych (w odniesieniu do populacji generalnej), co przyczyniło się do wykluczenia jej z dalszej analizy.

W szwedzkim badaniu Johnell 2004 [78] przeanalizowano 2847 pacjentów ze złamaniami osteoporotycznymi z oddziału radiologii w Malmö. Ocenie poddawano odsetek zgonów w kolejnych latach po złamaniach (kręgowych, biodra, ramienia i przedramienia). W publikacji podano również ryzyko względne zgonu z podziałem na typ i czas od złamania, płeć oraz grupy wiekowe. W badaniu analizowano inne złamania niż uwzględnione w niniejszej analizie, więc ze względu na dostępność bardziej precyzyjnych danych, opartych dodatkowo na znacznie większej próbie (badanie Morin 2011), publikacji tej nie włączono do dalszych etapów pracy.

Celem kliniczno-kontrolnego badania Meyer 2000 [79] była ocena czynników ryzyka związanych ze złamaniem biodra u osób starszych w Oslo. Do badania rekrutowano wszystkich pacjentów ze złamaniem biodra, przyjętych do dwóch szpitali w Oslo. Do analizy włączono 248 z nich. Wyniki raportowano w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego oraz ryzyka względnego zgonu w grupie osób ze złamaniem biodra w odniesieniu do osób z populacji ogólnej. W opracowaniu ukazano również zależność ryzyka względnego zgonu od stanu psychicznego badanego. Ze względu na fakt, że analizie poddano wyłącznie pacjentów ze złamaniem biodra, bez podziałów na płeć czy też czas od złamania, badania tego nie włączono do dalszej analizy.

Celem 12-letniego badania Piirtola 2008 [80] była ocena zależności pomiędzy poszczególnymi typami złamań i śmiertelnością u osób powyżej 65 r.ż. Było ono częścią długookresowego, epidemiologicznego badania przeprowadzonego w Lieto w Finlandii. Dane początkowe zbierano od października 1990 do grudnia 1991. Ostateczną populację badania stanowiło 482 mężczyzn i 695 kobiet, dla których dostępne były kompletne dane dotyczące złamań. W publikacji raportowano współczynniki hazardu względnego dla zgonów w przypadku wystąpienia poszczególnych złamań (biodra, nadgarstka, stawu skokowego lub kości piszczelowej, kości ramiennej, żebra oraz kompresji

kręgow). Wyniki przedstawiono jednak łącznie, bez podziału na płeć i czas od złamania. Uznano, że rezultaty kanadyjskiego badania Morin 2011 są dokładniejsze i bardziej precyzyjne (większa próba), wobec czego wyników zamieszczonych w niniejszym opracowaniu nie uwzględniono w niniejszej analizie.

Dane do badania Shortt 2005 [81] były prospektywnie zbierane od stycznia 1988 roku do grudnia 1999 roku. Populacja obejmowała chorych ziskoenergetycznym złamaniem zarejestrowanych w szpitalu lub ambulatorium. Zgromadzono dane 18 783 osób powyżej 45 roku życia ze złamaniem kości udowej, promieniowej lub ramiennej. Z analizy wykluczono złamania kręgowie ze względu na ich niewielką liczbę. Ze względu na sposób raportowania danych (nieuwzględnienie złamań kręgowych) oraz dostępne bardziej precyzyjne rezultaty z populacji kanadyjskiej, badania nie uwzględniono w dalszej analizie.

11.2. Koszty leczenia złamań

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp.	Wzrost	Ciężar ciała	Ciężar kości	Wzrost	Ciężar ciała
1	175	70	12,5	175	70
2	170	65	12,0	170	65
3	175	70	12,5	175	70
4	170	65	12,0	170	65
5	175	70	12,5	175	70
6	170	65	12,0	170	65
7	175	70	12,5	175	70
8	170	65	12,0	170	65
9	175	70	12,5	175	70
10	170	65	12,0	170	65
11	175	70	12,5	175	70
12	170	65	12,0	170	65
13	175	70	12,5	175	70
14	170	65	12,0	170	65
15	175	70	12,5	175	70
16	170	65	12,0	170	65
17	175	70	12,5	175	70
18	170	65	12,0	170	65
19	175	70	12,5	175	70
20	170	65	12,0	170	65
21	175	70	12,5	175	70
22	170	65	12,0	170	65
23	175	70	12,5	175	70
24	170	65	12,0	170	65
25	175	70	12,5	175	70
26	170	65	12,0	170	65
27	175	70	12,5	175	70
28	170	65	12,0	170	65
29	175	70	12,5	175	70
30	170	65	12,0	170	65
31	175	70	12,5	175	70
32	170	65	12,0	170	65
33	175	70	12,5	175	70
34	170	65	12,0	170	65
35	175	70	12,5	175	70
36	170	65	12,0	170	65
37	175	70	12,5	175	70
38	170	65	12,0	170	65
39	175	70	12,5	175	70
40	170	65	12,0	170	65
41	175	70	12,5	175	70
42	170	65	12,0	170	65
43	175	70	12,5	175	70
44	170	65	12,0	170	65
45	175	70	12,5	175	70
46	170	65	12,0	170	65
47	175	70	12,5	175	70
48	170	65	12,0	170	65
49	175	70	12,5	175	70
50	170	65	12,0	170	65

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

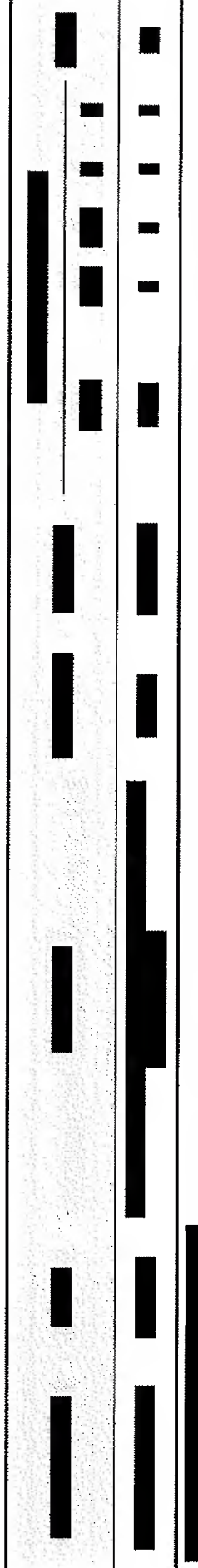
		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Razemian stronu w profilaktyce wtronej zlamam osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

11.3. Walidacja

11.3.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

11.3.2. Walidacja konwergencji

Na potrzeby oceny konwergencji niniejszego modelu z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego w bazach MEDLINE (przez PubMed) [84].

Odnaleziono 11 publikacji dostępnych w Polsce, z których do porównania z opracowywanym modelem wybrano wyniki przedstawione w 4 publikacjach (Borgstrom 2006 [85], Hiligsmann 2010 Cost-effectiveness... [86], Hiligsmann 2010 Cost-utility...[87], Jonsson 2011 [88]). Porównanie z wynikami zaprezentowanymi w pozostałych publikacjach nie zostało przeprowadzone ze względu na niezgodność interwencji (Grima 2008 [89], Iglesias 2002 [90], Kanis 2004 [91], Mueller 2008 [92], Coyle 2001 [93], Earnshaw 2007 [94], Rosner 1998 [95]).

Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań oraz opis procesu selekcji badań przedstawiono w rozdziale 11.5.

W publikacji Borgstrom 2006 [85] zaprezentowano wyniki porównania ranelinianu strontu z brakiem leczenia. Autorzy badania analizowali dwie grupy pacjentek: kobiety po menopauzie w wieku 69 lat, u których stwierdzono niską mineralizację kości i wysoki odsetek wcześniejszych złamań kręgowych (populacja badania SOTI) oraz kobiety po menopauzie w wieku 77 lat, u których stwierdzono niską mineralizację kości i wcześniejsze złamania kręgowo (populacja badania TROPOS). Dane kliniczne uwzględnione w modelu uzyskano na podstawie wyników powyższych dwóch badań. Parametry kosztowe i epidemiologiczne zostały oszacowane w odniesieniu do populacji szwedzkiej.

W publikacji wykorzystano kohortowy model Markowa z roczną długością cyklu, w którym wydzielono 8 stanów: dobry stan zdrowia, złamanie nadgarstka, inne złamanie osteoporotyczne, złamanie kręgowo, stan po złamaniu kręgowym, złamanie kości biodrowej, stan po złamaniu kości biodrowej, zgon.

Badanie SOTI to pięcioletnie randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, w którym uczestniczyło 1649 pacjentek pochodzących z 11 krajów europejskich oraz z Australii). Do badania zostały włączone kobiety po menopauzie w wieku 50 lat lub więcej (średnia wieku 69 lat) z przynajmniej jednym złamaniem kręgowym i mineralizacją odcinka lędźwiowego kręgosłupa poniżej $0,840 \text{ g/cm}^2$. Punktami końcowymi analizowanymi w badaniu SOTI była liczba pacjentek, u których stwierdzono nowe złamanie kręgowo w ciągu trzech lat oraz liczba pacjentek, u których stwierdzono nowe pozakręgowo złamanie osteoporotyczne. Celem badania była ocena ryzyka wystąpienia złamania kręgowego u pacjentek leczonych ranelinianem strontu.

Badanie TROPOS to pięcioletnie randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie międzynarodowe (11 krajów europejskich oraz Australia), w którym uczestniczyło 5091 pacjentek z osteoporozą w wieku powyżej 70 lat (średnia wieku 77 lat) z mineralizacją szyjki kości udowej poniżej $0,600 \text{ g/cm}^2$. Punktami końcowymi analizowanymi w badaniu TROPOS był czas do wystąpienia pierwszego poza kręgowego złamania oraz czas do wystąpienia złamania kręgowego. Celem badania była ocena zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań kości nadgarstka oraz biodra u pacjentek leczonych ranelinianem strontu.

Jakość życia pacjentek w przypadku poszczególnych stanów zdrowia oszacowano na podstawie odnalezionych publikacji.

Wartości QALY oszacowane na podstawie modelu, w podziale na typ populacji pacjentek zaprezentowano w tabeli poniżej, wraz z wynikami niniejszej analizy. Występujące różnice wynikają najprawdopodobniej z przyjętej śmiertelności dla populacji polskiej. Niewielkie różnice mogą być wynikiem nieznacznej niezgodności w wielkości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych.

Tabela 70.
Wartości QALY (w podziale na rodzaj przyjętej populacji) opisane w publikacji Borgstrom 2006 [85] (dożywotni horyzont czasowy)

Leczenie	Wartość QALY		
	Populacja SOTI	Populacja TROPOS	Wyniki analizy
Ranelinian strontu	9,39	6,38	4,77
Brak leczenia	9,34	6,34	-
Wynik Inkrementalny	0,046	0,037	-

Dwie analizy kosztów-żyteczności ranelinianu strontu w porównaniu z ryzedronianem i brakiem leczenia lub też wyłącznie z brakiem leczenia zostały opisane w publikacjach Hiligsmann 2010 [86, 87] opartych na tym samym modelu. Analizę przeprowadzono z perspektywy belgijskiego płatnika publicznego, a populację stanowiły kobiety w wieku odpowiednio powyżej 75 i 70 roku życia, ze stwierdzoną osteoporozą (na podstawie pomiaru BMD – T- score $\leq -2,5$ SD) lub z wcześniejszym złamaniem kręgowym. W obu przypadkach wykorzystano mikrosymulacyjny model Markowa z roczną długością cyklu oraz dożywotnim horyzontem czasowym. Wszystkim pacjentkom włączonym do analizy przypisano początkowy stan „bez złamań”, w kolejnych cyklach natomiast mogły one pozostać w tym stanie lub przejść, z określonym prawdopodobieństwem do stanów kolejnych: złamanie kości biodrowej, złamanie kręgowe, złamanie nadgarstka, inne złamanie oraz zgon. Prawdopodobieństwo wystąpienia złamania kości biodrowej zaczerpnięto z badania belgijskiego, natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia innych złamań uzyskano z publikacji pochodzących z innych krajów, przy założeniu stałej proporcji pomiędzy poszczególnymi typami urazów. W pierwszym z badań [86] parametry efektywności zaczerpnięto z przeglądów systematycznych Cochrane (O'Donnell 2008 [96] dla porównania ranelinian vs ryzedronian oraz Wells 2008 [97] w przypadku porównania ranelinian vs placebo), natomiast w drugim badaniu [87] – porównującym wyłącznie ranelinian vs placebo – potrzebne dane uzyskano na podstawie wyników badania TROPOS. W obu publikacjach oszacowano inkrementalne koszty oraz lata życia skorygowane jakością, jak również wartość wskaźnika ICUR dla porównania ranelinianu strontu z poszczególnymi komparatorami, dla pacjentek w poszczególnych grupach wiekowych. Szczegółowe wartości QALY uzyskane w poszczególnych modelach wraz z porównaniem z wynikami niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli. Występujące różnice w wielkości lat życia skorygowanych jakością pomiędzy modelem Hiligsmann a niniejszą analizą tłumaczyć można wyższą śmiertelnością pacjentek ze złamaniem kręgowym przyjętą dla populacji polskiej oraz różnicach w przyjętych wartościach użyteczności. Ze względu na przyjętą w analizie definicję osteoporozy (wystąpienie co najmniej jednego złamania) nie porównano wyników dla populacji pacjentek z T- score $\leq -2,5$ SD.

Tabela 71.
Wartości uzyskane na podstawie publikacji Hiligsmann 2010 [87] [Cost-utility...] (dożywotni horyzont czasowy)

Porównanie	QALY						
	Pacjentki z BMD T- score $\leq -2,5$ SD			Pacjentki z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi			
	wiek 70 lat	wiek 75 lat	wiek 80 lat	wiek 70 lat	wiek 75 lat	wiek 80 lat	
Ranelinian strontu	Hiligsmann 2010	10,3807	8,0563	5,9120	10,3068	8,0138	5,8839
	Wyniki analizy	-	-	-	6,7749	5,6314	4,3046

Wyniki przeprowadzonej z perspektywy szwedzkiego płatnika publicznego analizy kosztów-efektywności denosumabu w leczeniu kobiet po menopauzie ze stwierdzoną osteoporozą w porównaniu z leczeniem alendronianem, ryzedronianem, ranelinianem strontu oraz brakiem leczenia zaprezentowano w publikacji Jonsson 2011 [88]. Wykorzystano kohortowy model Markowa składający się z ośmiu stanów: dobry stan zdrowia, złamanie kości nadgarstka, inne złamanie osteoporotyczne, złamanie kręgowe, stan po złamaniu kręgowym, złamanie kości biodrowej, stan po złamaniu kości biodrowej, zgon. W modelu założono sześciomiesięczną długość cyklu oraz przyjęto dożywotni horyzont czasowy (maksymalnie jednak do osiągnięcia wieku 100 lat). Względne ryzyko złamań podczas terapii alendronianem, ryzedronianem oraz ranelinianem strontu zaczerpnięto z przeprowadzonej przez NICE metaanalizy [98], natomiast w przypadku stosowania denosumabu z badania FREEDOM (*The Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*), które przeprowadzono na próbie 7808 randomizowanych pacjentów otrzymujących denosumab lub placebo. Wszystkie dane (oprócz skuteczności klinicznej) zaimplementowane do modelu Jonsson 2011 zaczerpnięto ze źródeł, odnoszących się do populacji szwedzkich pacjentek po menopauzie.

Nie było możliwe porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami modelu Jonsson 2011 ze względu na brak porównań, które zaprezentowano w publikacji. Zgodnie z wnioskami przeglądu systematycznego [1], w ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono porównania pomiędzy substancjami, ze względu na różnice w badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tych substancji (m.in. w populacjach włączanych do badań), które nie pozwalały na wykonanie porównania pośredniego, stanowiącego dalej źródło danych implementowanych w analizie ekonomicznej. Porównania wykonane w ramach publikacji Jonsson 2011 traktować zatem należy z dużą ostrożnością, gdyż nie uwzględniono tutaj zróżnicowanych źródeł danych na temat efektów zdrowotnych poszczególnych substancji.

Tabela 72.
Wartości uzyskane na podstawie oszacowania opisanego w publikacji Jonsson 2011 [88] (dożywotni horyzont czasowy)

Porównanie	Uniknięte złamania kości biodrowej (w ciągu 10 lat w przeliczeniu na 1000 pacjentów)	Uniknięte złamania kręgosłupa (w ciągu 10 lat w przeliczeniu na 1000 pacjentów)	Inkrementalne QALY
Denosumab vs alendronian	14	36	0,0426
Denosumab vs ryzedronian	19	39	0,0490
Denosumab vs ranelinian strontu	23	37	0,0514
Denosumab vs brak leczenia	28	54	0,0721

11.3.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano bazę MEDLINE (przez PubMed) pod kątem badań obserwacyjnych. Odnaleziono dwie publikacje: Middleton 2010 [99] oraz Reginster 2011 [100].

Badanie Middleton 2010 miało na celu porównanie efektów terapii ranelinianem strontu u pacjentów leczonych wcześniej bisfosfonianami oraz nie poddanych tego typu terapii. Efekty leczenia mierzono za pomocą zmiany BMD w obrębie kręgosłupa i kości biodrowej, zmiany P1NP (jeden z markerów kościotworzenia) pod wpływem leczenia ranelinianem strontu oraz liczby złamań w okresie 2 lat terapii.

Tabela 73.
Wyniki badania Middleton 2010 [99]

Typ złamania	Pacjenci nie poddani terapii bisfosfonianami w historii	Pacjenci poddani terapii bisfosfonianami w historii	Wyniki analizy
Rok 1			
Dowolne złamanie	3/56 (5,4%)	12/52 (23,1%)	4,11%
Złamanie kręgosłupa	2/56 (3,6%)	8/52 (15,4%)	0,46%
Złamanie pozakręgosłupowe	1/56 (1,8%)	4/52 (7,7%)	4,09%
Rok 2			
Dowolne złamanie	4/50 (8,0%)	10/47 (21,3%)	4,11%
Złamanie kręgosłupa	2/50 (4,0%)	8/47 (17,0%)	0,44%
Złamanie pozakręgosłupowe	2/50 (4,0%)	2/47 (4,3%)	4,09%

W publikacji Reginster 2011 przedstawiono analizę efektywności terapii ranelinianem strontu w horyzoncie 10-letnim. Pacjenci włączeni do randomizowanych badań SOTI i TROPOS zostali zaproszeni do uczestnictwa w poszerzonym badaniu, podczas którego otrzymywali ranelinian strontu w dawce 2g/dobę (w analizie 10-letniego badania uwzględniono wyniki 237 pacjentów). W badaniu

przedstawiono odsetek pacjentów, u których wystąpiło złamanie w okresie 6-10 lat od rozpoczęcia terapii ranelinianem strontu, który następnie porównano z wynikami z lat 0-5.

Tabela 74.
Występowanie złamań na podstawie badania Reginster 2011 [100]

Typ złamania	Liczba złamań w latach 6-10		Liczba złamań w latach 0-5	
	Reginster 2011	Wyniki analizy	Reginster 2011	Wyniki analizy
Dowolne złamanie	30,3±3,1%	15,2±1,0%	27,5±2,9%	18,2±1,3%
Złamanie kręgowie	20,6±3%	1,5±0,2%	18,5±2,6%	2,1±0,3%
Złamanie pozakręgowie	13,7±2,3%	13,6±1,0%	12,9±2,2%	16,1±1,2%

Widoczne znaczące różnice pomiędzy liczbą złamań występujących u pacjentów w różnych okresach / odsetkiem pacjentów ze złamaniami wynika z różnicy w liczbie złamań kręgowych (liczby złamań pozakręgowych nie odbiegają znacząco w analizie od danych prezentowanych w badaniach). Różnica ta wynika głównie z dwójakiego podejścia do złamań kręgowych. Mianowicie wyniki badań obserwacyjnych na których oparto niniejszą analizę i bazowe prawdopodobieństwa występujących złamań oparte są na złamaniach kręgowych morfometrycznych, a zatem złamaniach raportowanych przez pacjenta (np. z powodu bólu). Badania Middleton 2010 i Reginster 2011 traktują natomiast o złamaniach kręgowych klinicznych – ujawnianych w badaniach RTG, często nieodczuwalnych przez pacjenta których diagnozuje się w ten sposób nawet kilkakrotnie więcej niż złamań morfometrycznych.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na niewielką liczebność próby w badaniach Middleton 2010 i Reginster 2011, mogąca wpływać na wiarygodność wyników tych badań.

11.4. Użyteczności – wykonane przeszukanie systematyczne

W celu odnalezienia publikacji opisujących jakość życia osób ze złamaniem osteoporotycznym dokonano niesystematycznego przeszukania, w wyniku którego odnaleziono dwa przeglądy systematyczne dotyczące oceny jakości życia w stanach związanych z osteoporozą, w tym po złamaniu osteoporotycznym (Hiligsman 2008 [101] i Peasgood 2009 [45]). Przeglądy obejmowały łącznie okres od 1990 do 2007 roku. Nowsze publikacje zostały zidentyfikowane w wyniku systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) [84] dnia 18.10.2011 roku za pomocą kwerend opisanych w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
 Użyteczności – strategia wyszukiwania (18.10.2011)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#14	#13 Limits: English, French, German, Russian, Spanish, Polish, Publication Date from 2007/07/01	451
#13	#12 Limits: Publication Date from 2007/07/01	500
#12	(#11) AND #1	1182
#11	(((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10	240594
#10	QALY	
#9	utility	91570
#8	utilities	3177
#7	"quality of life"	146269
#6	qol	14236
#5	"health related quality of life"	16087
#4	"health-related quality of life"	16087
#3	health-related quality of life	17289
#2	HRqol	5140
#1	((((((((fracture)) OR (fractures)) OR (spinal fracture)) OR (spinal fractures)) OR ("Spinal Fractures"[Mesh])) OR (vertebral fracture)) OR (vertebral fractures)) OR (wrist fracture)) OR (wrist fractures)) OR (hip fracture)) OR (hip fractures)) OR (subtrochanteric fracture)) OR (subtrochanteric fractures)) OR (trochanteric fracture)) OR (trochanteric fractures)) OR (intertrochanteric fracture)) OR (intertrochanteric fractures)) OR ("Hip Fractures"[Mesh])) AND (((((Osteoporosis, Postmenopausal[Mesh])) OR (osteoporosis)) OR (osteoporoses)) OR (osteoporotic)) OR (osteoporot*))	20868

Przegląd Hilgsmann 2008 dotyczył artykułów z lat 1990-2006, opisujących utratę użyteczności w związku ze złamaniem osteoporotycznym w przeciągu co najmniej 1 roku. Dokonano krytycznego przeglądu 16 publikacji i w oparciu o nie wybrano najbardziej wiarygodne zdaniem autorów przeglądu wartości spadków użyteczności w ciągu roku po złamaniu. Na podstawie opinii eksperckich o długości wpływu złamania osteoporotycznego na jakość życia oszacowano również spadki użyteczności w kolejnych latach po złamaniu oraz spadek użyteczności związany ze złamaniem innym niż złamanie biodra, kręgu lub nadgarstka.

Opisana w podsumowaniu wyników przeglądu utrata użyteczności w związku z każdym rodzajem złamania zaczerpnięta została z innego źródła. Ponieważ w publikacjach naukowych dotyczących jakości życia u osób z osteoporozą widoczna jest znaczna rozbieżność w ocenie zmian użyteczności złamań w zależności od sposobu jej pomiaru, definicji złamania czy wyjściowego stanu chorego [102], postanowiono sięgnąć do oryginalnych badań, z których korzystano w przeglądzie, w celu oceny porównywalności badanych populacji i metod pomiaru.

W wyniku analizy publikacji źródłowych ustalono, że jedynym artykułem zawierającym pierwotne wartości spadków użyteczności w ciągu roku osobno po złamaniu biodra, kręgu i nadgarstka była publikacja Borgstrom 2006a [46], którą sami autorzy przeglądu uznali za najbardziej wiarygodną. Opisuje ona prospektywne szwedzkie badanie KOFOR dotyczące jakości życia osób po złamaniu

osteoporotycznym oraz kosztów ich leczenia. Populację badania stanowiło 635 kolejnych osób po 50 roku życia zgłaszających się ze złamaniemiskoenergetycznym do siedmiu szpitali na terenie Szwecji. 22% próby stanowili mężczyźni, od 9 do 20% osób, w zależności od typu badanego złamania, miało złamanie osteoporotyczne w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania. Wykluczono pacjentów ze złamaniami w kilku miejscach lub spowodowanymi nowotworem. Pomiarów jakości życia dokonywano za pomocą kwestionariusza EQ-5D w chwili złamania (od 2 dni do 4 tygodni po złamaniu), oraz po 4 i 12 miesiącach. Podczas pierwszego pomiaru pytano również o ocenę jakości życia przed złamaniem. Zaprezentowano przeciętny roczny spadek użyteczności dla danego typu złamania wychodząc od wartości oceny jakości życia badanych sprzed złamania oraz, w wersji alternatywnej, porównując jakość życia osób po złamaniu do jakości życia osób w populacji ogólnej w wieku analogicznym do wieku badanych.

Pozostałe publikacje włączone do przeglądu Hiligsmann 2008 przyjmowały wartości użyteczności za innymi badaniami lub nie zawierały kategorii złamań wykorzystywanych w niniejszej analizie. Pełny opis badań znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 76).

Kolejny z odnalezionych przeglądów systematycznych, Peasgood 2009, dotyczył jakości życia osób powyżej 18 roku życia z osteoporozą pierwotną lub wtórną oraz jej spadku po złamaniu osteoporotycznym w chwili badania lub w przeszłości, w szczególności po złamaniu biodra, kręgu lub nadgarstka. Do przeglądu zostało włączonych 27 badań opublikowanych w latach 2000-2007, 16 z nich zawierało wartości użyteczności dla kategorii złamań wykorzystywanych w niniejszej analizie. Przegląd prezentuje zmiany użyteczności w ciągu roku i kolejnych lat po złamaniu osobno według poszczególnych badań. Dodatkowo prezentowane są uśrednione użyteczności tuż po i po 4 miesiącach od złamania biodra dla wszystkich publikacji, które dokonywały pomiaru w tym czasie na skali EQ-5D (najczęściej używana metoda pomiaru jakości życia).

Z uwagi na różnorodność prezentowanych wartości użyteczności oraz rozbieżności między charakterystykami badanych populacji i okresami pomiaru nie zdecydowano się na wykorzystanie wartości z przeglądu, a poszukiwano jednego badania które zawierałoby użyteczności dla wszystkich analizowanych typów złamań. Spośród wszystkich badań włączonych do przeglądu Peasgood 2009 cztery (Borgstrom 2006a, Zethraeus 2002 [103], Cooper 2008 [104] i Cranney 2001 [105]) zawierały ocenę spadków użyteczności dla poszukiwanych kategorii złamań.

Badanie Borgstrom 2006a opisano powyżej.

Badanie Cooper 2008 opisywało jakość życia kobiet po niepowodzeniu leczenia osteoporotycznego lub takich, które z dowolnego powodu zrezygnowały z leczenia. Zostało ono wykluczone z powodu małej próby (17 pacjentów ze złamaniem biodra, 24 ze złamaniem nadgarstka) oraz nieodpowiedniej dla potrzeb niniejszej analizy formy prezentacji danych w publikacji.

W badaniu Cranney 2001 oceny spadku jakości życia po złamaniu dokonywano za pomocą różnorodnych skal na bardzo nielicznej próbie (10-11 pacjentów ze złamaniem każdego typu),

bezpośrednio po złamaniu i dwa miesiące później, co nie pozwoliło na ocenę zmiany jakości życia w dłuższej perspektywie. Grupę odniesienia stanowiły jedynie kobiety po menopauzie z osteopenią, które rozpoczęły terapię hormonalną.

W badaniu Zethraeus 2002 za pomocą kwestionariuszy EQ-5D i SF-36 mierzono jakość życia wszystkich pacjentów powyżej 50 roku życia po złamaniu nadgarstka, kręgu, biodra lub ramienia (niezależnie, czy było one wywołane urazem, czy niskoenergetyczne), leczonych w jednym szpitalu w Malmo w latach 1999-2000, w 2 tygodnie, 6 miesięcy, 9 miesięcy i 12 miesięcy po złamaniu. Zastrzeżenia może budzić fakt, że użyteczności dla poszczególnych złamań nie zmieniają się znacząco w ciągu roku po złamaniu. Ponieważ kwestionariusz wysyłano do badanych drogą pocztową, wyniki badania mogły być zniekształcone z powodu znaczącego odsetka braków odpowiedzi, sięgającego już w pierwszej rundzie badania od 18 do 42% w zależności od typu złamania, spadając do 8% dla niektórych kategorii złamań w ostatniej rundzie.

W przeszukiwaniu systematycznym nowszych publikacji odnaleziono 451 abstraktów na temat utraty jakości życia po złamaniu osteoporotycznym, 16 artykułów wybrano do analizy pełnych tekstów. Spośród nich 6 badań [104, 106–110] nie zawierało wskaźników użyteczności w podziale na odpowiednie kategorie złamań (złamanie biodra, kliniczne złamanie kręgu, złamanie nadgarstka), w czterech badaniach [111–114] nie brano pod uwagę wszystkich poszukiwanych kategorii złamań, wyniki pomiaru jakości życia w trzech badaniach [115–117] były przedstawione jako wartości poszczególnych skal, a jedna z publikacji [118] była poglądowym artykułem podsumowującym doniesienia o osteoporozie i złamaniach osteoporotycznych i nie zawierała danych pierwotnych (Rysunek 3).

Pozostałe dwa artykuły, Hagino 2009 [119] i Strom 2008, przedstawiały wyniki sekwencyjnego pomiaru jakości życia za pomocą skali EQ-5D u osób z osteoporozą, począwszy od chwili złamania osteoporotycznego. Badanie Hagino 2009 wykluczono ponieważ dotyczyło japońskiej populacji, w której osteoporoza rozwija się inaczej niż populacji europejskiej.

Badanie Strom 2008 było uaktualnieniem wyników badania KOFOR opisanym w publikacji Borgstrom 2006a na której opierały się przeglądy systematyczne Hiligsman 2008 i Peasgood 2009. Przedstawiono w nim wyniki półtorarocznej obserwacji, z ekstrapolacją na cały drugi rok po złamaniu, podczas gdy badanie Borgstrom 2006a dotyczyło zmian użyteczności w ciągu pierwszego roku po złamaniu.

Rysunek 3.
Diagram procesu selekcji badań dotyczących użyteczności

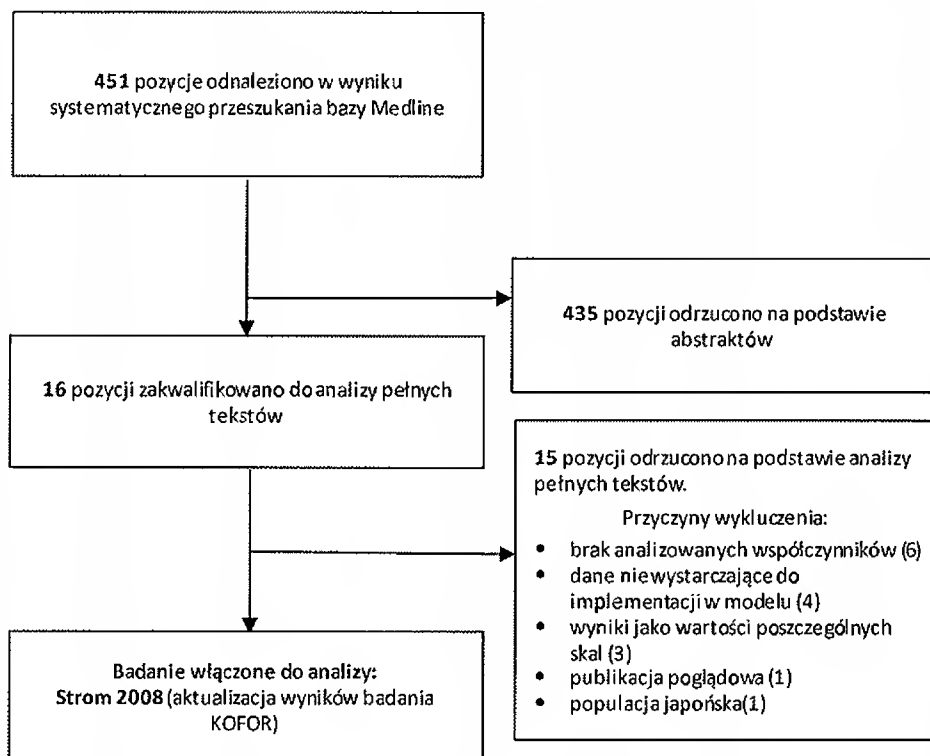


Tabela 76.
Odrzucone badania z przeglądu Hiligsman 2008 [101]

Badanie	Charakterystyka badania	Powód odrzucenia
Brazier 2002 [102]	Przegląd systematyczny oceny jakości życia u osób z osteoporozą i osób po złamaniu osteoporotycznym określonego typu	Wartości użyteczności dla każdej kategorii złamań zaczerpnięte z innego badania
Oleksik 2000 [120]	Badanie jakości życia uczestników badania MORE: porównanie pomiędzy osobami z historią złamań kręgowych z osobami bez złamań w podziale na miejsce i liczbę złamań	Brak wartości spadku użyteczności bezpośrednio po złamaniu
Kanis 2004 [121]	Analiza danych dotyczących ryzyk, użyteczności i kosztów po złamaniach osteoporotycznych zebranych w ramach różnych publikacji	Użyteczności zaczerpnięte z innych badań
Cockerill 2004 [122]	Badanie jakości życia po złamaniu kręgowym wykrywanym radiologicznie w międzynarodowym badaniu EVOS	Nieodpowiednia kategoria złamania, mocno zróżnicowany okres pomiędzy wykryciem złamania a badaniem jakości życia (średnio 1,9 roku)
Dolan 1999 [123]	Badanie jakości życia po złamaniu Collesa wśród brytyjskich kobiet w wieku 52-91 lat zgłaszających się do przychodni w Sheffield	Brak pomiaru użyteczności dla wszystkich kategorii złamań
Borgstrom 2006b [85]	Badanie efektywności kosztowej ranelinianu strontu w Szwecji w oparciu o wyniki badań klinicznych TROPOS i SOTI	Użyteczności zaczerpnięte z innego badania

Tabela 77
Odrzucone badania z przeglądu Peasgood 2009 [45]

Badanie	Charakterystyka badania	Powód odrzucenia
Zethraeus 2002 [103]	Badania zmian jakości życia w ciągu roku po złamaniu osteoporotycznym	duży odsetek odpadających z badania
Cranney 2001 [105]	Pomiar preferencji dla stanów po różnego typu złamaniach osteoporotycznych	mała próba
Cooper 2008 [104]	Badanie jakości życia kobiet po niepowodzeniu lub rezygnacji z leczenia przeciwosteoporotycznego w podziale na osoby ze złamaniem w trakcie rocznej obserwacji lub bez złamania i z historią złamań lub bez	Mała próba, brak podziału wyników na kategorii złamań
Cockerill 2004 [122]	Badanie jakości życia po złamaniu kręgowym wykrywanym radiologicznie w międzynarodowym badaniu EVOS	Brak pomiaru użyteczności dla wszystkich kategorii złamań
Gabriel 1999 [124]	Porównanie oceny jakości życia po złamaniu osteoporotycznym przez osoby z takim złamaniem i osoby zdrowe	Brak pomiaru użyteczności dla wszystkich kategorii złamań
Tosteson 2001 [125]	Badanie wpływu złamań kręgowych i biodra na obniżenie jakości życia	Brak pomiaru użyteczności dla wszystkich kategorii złamań
Silverman 2001 [116]	Ocena jakości życia w różnych odstępach czasu od złamania kręgowego (w oparciu o badanie kliniczne raloksifenu MORE)	Brak pomiaru użyteczności dla wszystkich kategorii złamań
Oleksik 2000 [120]	Badanie jakości życia uczestników badania MORE: porównanie pomiędzy osobami z historią złamań kręgowych z osobami bez złamań w podziale na miejsce i liczbę złamań	Brak wartości spadku użyteczności bezpośrednio po złamaniu
Blomfeldt 2005 [126]	Pomiar jakości życia pacjentów ze złamaniem biodra w zależności od stopnia ciężkości złamania	Brak pomiaru użyteczności dla wszystkich kategorii złamań
Czoski-Murray 2007	Badanie jakości życia dla osób ze złamaniem biodra	Publikacja nie odnaleziona
Soderqvist 2006 [127]	Badanie wpływu zdolności poznawczych na rekonwalescencję oraz jakość życia po złamaniu biodra	Brak pomiaru użyteczności dla wszystkich kategorii złamań
Tidermark 2002 [128]	Ocena jakości życia u osób ze złamaniem szyjki kości udowej leczonej za pomocą wewnętrznego stabilizatora u pacjentów bez innych dolegliwości	Brak pomiaru użyteczności dla poszukiwanych kategorii złamań
Salkeld 2003 [129]	Ocena jakości życia w strachu przed upadkiem i po złamaniu biodra o różnym stopniu ciężkości	Brak pomiaru użyteczności dla poszukiwanych kategorii złamań
Dolan 1999 [123]	Badanie jakości życia po złamaniu Collesa wśród brytyjskich kobiet w wieku 52-91 lat zgłaszających się do przychodni w Sheffield	Brak pomiaru użyteczności dla wszystkich kategorii złamań
Adachi 2003 [130]	Opis wpływu przeszłych złamań osteoporotycznych na jakość życia osób po 50 roku życia w przekrojowym kanadyjskim badaniu CaMos	Brak odniesienia wyników pomiaru jakości życia do czasu od złamania

Tabela 78.
Odrzucone badania odnalezione w wyniku przeszukania bazy Medline

Badanie	Charakterystyka badania	Powód odrzucenia
Adachi 2010 [106]	Porównanie użyteczności po złamaniach osteoporotycznych z użytecznościami dla cukrzycy, artretyzmu i rozedmy płuc	Brak danych o zależności użyteczności od czasu od złamania
Baczyk 2009 [118]	Przegląd publikacji o jakości życia osób z osteoporozą	Przegląd niesystematyczny

Badanie	Charakterystyka badania	Powód odrzucenia
Cooper 2008 [104]	Prospektywne badanie jakości życia kobiet z niepowodzeniem pierwszej linii terapii przeciwosteoporotycznej (złamanie lub niestosowanie się do schematu terapeutycznego)	Mała liczebność próby
Cortet 2011 [117]	Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie osteoporozy, w tym pomiar jakości ich życia	Nieodpowiednia forma danych
Hagino 2009 [119]	Prospektywne badanie jakości życia kobiet po złamaniu osteoporotycznym w Japonii	Mała liczebność próby, populacja japońska
Holt 2008 [111]	Porównanie konsekwencji złamania biodra między kobietami i mężczyznami	Brak danych o użytecznościach
Ioannidis 2009 [107]	Badanie wpływu złamań osteoporotycznych na śmiertelność	Brak danych o użytecznościach
Jahelka 2009 [108]	Badanie jakości życia osób z osteoporozą, osteopenią lub złamaniem osteoporotycznym poddawanych rehabilitacji na oddziale geriatrycznym	Nieodpowiednia populacja, brak danych o użyteczności dla poszczególnych typów złamań
Lasaitte 2009 [109]	Badanie jakości życia, postawy oraz stanu psychicznego kobiet z osteoporozą w porównaniu do kontrolnej grupy kobiet bez osteoporozy	Brak danych o użyteczności dla złamań osteoporotycznych, mała próba
Marquis 2008 [110]	Badanie wpływu ranelinianu strontu na jakość życia osób ze złamaniem kręgowym	Nieodpowiednia populacja
Papaioannou 2009 [115]	Porównanie zmiany jakości życia w ciągu 5 lat badania pomiędzy osobami po złamaniu osteoporotycznym a osobami z osteoporozą bez złamań	Małe podpopulacje osób z poszczególnymi złamaniami, brak użyteczności w zależności od czasu od złamania
Salaffi 2007 [112]	Badanie wpływu złamania kręgowego na jakość życia	Brak użyteczności w dalszym okresie po złamaniu i dla innych typów złamań
Sanfelix-Genoves 2011 [113]	Badanie wpływu morfometrycznego złamania kręgowego na jakość życia	Nieodpowiednia populacja
Silverman 2011 [116]	Porównanie zmian jakości życia w perspektywie 3 lat dla osób ze złamaniem osteoporotycznym i z osteoporozą bez złamania w oparciu o obie grupy badania klinicznego denosumabu	Nieodpowiednia populacja
van Schoor 2009 [114]	Badanie zróżnicowania pomiędzy krajami wyników pomiaru jakości życia u kobiet z morfometrycznymi złamaniami kręgowymi	Nieodpowiednia populacja

11.5. Modele ekonomiczne – wykonane przeszukanie systematyczne

Przeszukanie publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w bazie Medline odbyło się w oparciu o strategię zaprezentowaną poniżej (Tabela 79). W pierwszej kolejności dokonano w sposób systematyczny przeszukania bazy MEDLINE przez PubMed [84]. Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych został przeprowadzony dwuetapowo. Pierwszy etap weryfikacji, selekcja doniesień na podstawie abstraktów, został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków. Do drugiego etapu analizy włączono wszystkie doniesienia naukowe spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia (obejmujące włączenie do analizy modeli ekonomicznych opisujących interwencje niniejszej analizy – ranelinian strontu i denosumab). W przypadku wystąpienia niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka. Wiarygodność wyselekcjonowanych badań oceniono w podrozdziale opisującym walidację konwergencji (rozdz.11.3.2).

Poniżej, w formie diagramu (Rysunek 4) zaprezentowano proces selekcji badań – w tym doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji wraz z przyczyną wykluczenia.

Tabela 79.
Modele ekonomiczne – strategia wyszukiwania (18.10.2011)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#27	(#26) AND #22	858
#26	((#23) OR #24) OR #25	6549498
#25	analysis	5304638
#24	models	1315415
#23	model	1042854
#22	(#21) AND #15	1887
#21	(((((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20	56157
#20	osteoporo*	56125
#19	osteoporotic	9840
#18	osteoporoses	53870
#17	osteoporosis	53852
#16	osteoporosis, Postmenopausal [Mesh]	9450
#15	((((((((#1) OR #4) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	630069
#14	economical	12777
#13	economics	538119
#12	economic	599668
#11	cost-benefit	66208
#10	cost benefit	66208

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#9	cost-minimization	542
#8	cost minimization	1034
#7	cost-effectiveness	71974
#6	cost effectiveness	71974
#4	cost utility	6995
#1	cost-utility	1865

Rysunek 4.
Diagram procesu selekcji badań dotyczących modeli ekonomicznych

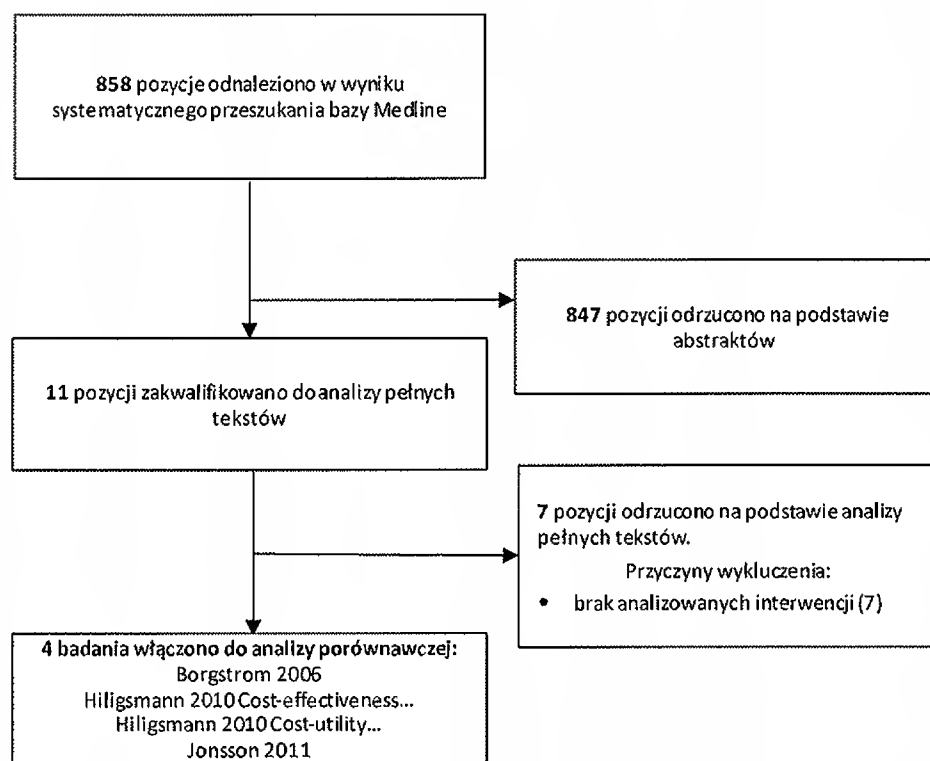


Tabela 80.
Zestawienie odnalezionych doniesień ekonomicznych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj / finansowanie
Borgstrom 2006 [85]	Kobiety po menopauzie w wieku 69 lat u których stwierdzono niską mineralizację kości oraz z dużym odsetkiem (87%) częstych złamań kręgowych (populacja SOTI) oraz kobiety po menopauzie w wieku 77 lat z niską mineralizacją kości i ze złamaniami kręgowymi (populacja TROPOS)	ranelinian strontu (RS) vs brak leczenia (BL)	Analiza kosztów-efektywności, model Markowa	Dożywotni	Perspektywa społeczna	<p>Populacja SOTI QALY: RS: 9,39, BL: 9,34 Koszty: RS: SEK 2 502 163, BL: SEK 2 480 238 ICUR: RS vs BL: SEK 472 586</p> <p>Populacja TROPOS QALY: RS: 6,38, BL: 6,34 Koszty: RS: SEK 2 168 490, BL: SEK 2 159 000 ICUR: RS vs BL: SEK 259 643</p> <p>Wnioski autorów: RS jest leczeniem opłacalnym w porównaniu do BL (wniosek w oparciu o „value of statistical life” - w Szwecji brak jest jednoznacznie określonego progu opłacalności)</p>	Szwecja analiza sfinansowana przez Servier

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj / finansowanie
Hilgsmann 2010 Cost-effectiveness... [86]	Kobiety w wieku 75 lat i 80 lat ze zdiagnozowaną osteoporozą lub z wczesniejszym złamaniem kręgowym	ranelinian strontu (RS) vs ryzedronian (RIZ), brak leczenia (BL)	Analiza kosztów-efektywności, model Markowa	Dożywotni	Perspektywa płatnika	<p>RS vs RIZ</p> <p>(wyniki inkrementalne dla pacjentek ze stwierdzoną osteoporozą)</p> <p>QALY (pacjentki w wieku 75 lat): 0,0056 Koszty (pacjentki w wieku 75 lat): -35,7 €</p> <p>ICUR (pacjentki w wieku 75 lat): RS terapią dominującą</p> <p>QALY (pacjentki w wieku 80 lat): 0,0033 Koszty (pacjentki w wieku 80 lat): -61,6 €</p> <p>ICUR (pacjentki w wieku 80 lat): RS terapią dominującą</p> <p>RS vs BL</p> <p>(wyniki inkrementalne dla pacjentek ze stwierdzoną osteoporozą)</p> <p>QALY (pacjentki w wieku 75 lat): 0,0285 Koszty (pacjentki w wieku 75 lat): 444,3 €</p> <p>ICUR (pacjentki w wieku 75 lat): 15 588 €</p> <p>QALY (pacjentki w wieku 80 lat): 0,0181 Koszty (pacjentki w wieku 80 lat): 139,05 €</p> <p>ICUR (pacjentki w wieku 80 lat): 7 708 €</p> <p>RS vs RIZ</p> <p>(wyniki inkrementalne dla pacjentek z wczesniejszymi złamaniami kręgowymi)</p> <p>QALY (pacjentki w wieku 75 lat): 0,0043 Koszty (pacjentki w wieku 75 lat): 49,2 €</p> <p>ICUR (pacjentki w wieku 75 lat): 11 435 €</p> <p>QALY (pacjentki w wieku 80 lat): 0,0031 Koszty (pacjentki w wieku 80 lat): -90,5 €</p> <p>ICUR (pacjentki w wieku 80 lat): RS terapią dominującą</p> <p>RS vs BL</p> <p>(wyniki inkrementalne dla pacjentek z wczesniejszymi złamaniami kręgowymi)</p> <p>QALY (pacjentki w wieku 75 lat): 0,0335 Koszty (pacjentki w wieku 75 lat): 553,4 €</p> <p>ICUR (pacjentki w wieku 75 lat): 16 518 €</p> <p>QALY (pacjentki w wieku 80 lat): 0,0286 Koszty (pacjentki w wieku 80 lat): 172,0 €</p> <p>ICUR (pacjentki w wieku 80 lat): 6 015 €</p>	Belgia analiza sfinansowana przez Servier
						<p>Wnioski autorów: Brak jednoznacznie określonego progu opłacalności dla Belgii, podano przykład progu w UK (23 500 lub 35 000 €)</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horyzont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj / finansowanie
Hilgsmann 2010 Cost-utility... [87]	Kobiety w wieku 70 lat lub starsze z poziomem mineralizacji kości T-score $\leq -2,5$ SD lub z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi	ranelinian strontu (RS) vs brak leczenia (BL)	Analiza kosztów-użyteczności, model Markowa	Dożywności	Perspektywa płatnika	<p>BMD T-score $\leq -2,5$ SD</p> <p>QALY (wiek pacjentek 70 lat): RS 10,3807, BL 10,3261</p> <p>Koszty (wiek pacjentek 70 lat): RS 12 267 €, BL 11 443 €</p> <p>ICUR (wiek pacjentek 70 lat): RS vs BL 15 096 €</p> <p>QALY (wiek pacjentek 75 lat): RS 8,0563, BL 8,0105</p> <p>Koszty (wiek pacjentek 75 lat): RS 11 037 €, BL 11 354 €</p> <p>ICUR (wiek pacjentek 75 lat): RS vs BL 6 913 €</p> <p>QALY (wiek pacjentek 80 lat): RS 5,9120, BL 5,8893</p> <p>Koszty (wiek pacjentek 80 lat): RS 9 912 €, BL 9 837 €</p> <p>ICUR (wiek pacjentek 80 lat): RS vs BL 3 304 € (obliczenia własne)</p> <p>Wystąpienie wcześniejszych złamań kręgowych</p> <p>QALY (wiek pacjentek 70 lat): RS 10,3068, BL 10,2525</p> <p>Koszty (wiek pacjentek 70 lat): RS 11 473 €, BL 10 201 €</p> <p>ICUR (wiek pacjentek 70 lat): RS vs BL 23 426 €</p> <p>QALY (wiek pacjentek 75 lat): RS 8,0138, BL 7,9635</p> <p>Koszty (wiek pacjentek 75 lat): RS 10 841 €, BL 10 353 €</p> <p>ICUR (wiek pacjentek 75 lat): RS vs BL 9 698 €</p> <p>QALY (wiek pacjentek 80 lat): RS 5,8839, BL 5,8498</p> <p>Koszty (wiek pacjentek 80 lat): RS 10 062 €, BL 10 116 €</p> <p>ICUR (wiek pacjentek 80 lat): RS vs BL RS jest terapią dominującą</p>	Belgia analiza sfinansowana przez Servier
						<p>Wnioski autorów: Brak wniosków dotyczących opłacalności (brak jednoznacznie określonego progu opłacalności dla Belgii),</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Rodzaj analizy	Horizont czasowy	Perspektywa analizy	Wyniki analizy	Kraj / finansowanie
Jonsson 2011 [88]	Populacja odpowiadająca typowym pacjentkom w Szwecji - kobiety po menopauzie w wieku 71 lat z poziomem mineralizacji kości T-score $\leq -2,5$ SD oraz z odsetkiem morfometrycznych złamań kręgow na poziomie 34%	denosumab (DS) vs alendronian (AL), ryzedronian (RIZ), ranielinian strontu (RS), brak leczenia (BL)	Analiza kosztów-efektywności, model Markowa	Dożywnotni lub do ukończenia 100 lat	Perspektywa płatnika	<p>Uniknięte złamania kości biodrowej (w ciągu 10 lat/1000 pacjentek): DS vs AL: -14; DS vs RIZ: -19; DS vs RS: -23; DS vs BL: -28</p> <p>Uniknięte złamania kręgowie (w ciągu 10 lat/1000 pacjentek): DS vs AL: -36; DS vs RIZ: -39; DS vs RS: -37; DS vs BL: -54</p> <p>QALY: DS vs AL: 0,0426; DS vs RIZ: 0,0490; DS vs RS: 0,0514; DS vs BL: 0,0721</p> <p>Koszty: DS vs AL: 1 155 €; DS vs RIZ: 565 €; DS vs RS: 258 €; DS vs BL: 1 042 €</p> <p>ICUR: DS vs AL: 27 090 €; DS vs RIZ: 11 545 €; DS vs RS: 5 015 €; DS vs BL: 14 458 €</p> <p>Wnioski autorów: DS jest leczeniem opłacalnym w porównaniu do komparatorów (ICERY poniżej progu wynoszącego 50-60 000 €)</p>	Szwecja analiza sfinansowana przez Amgen

11.6. Zgodność analizy z wymaganiami minimalnymi

Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono wymagania minimalne dla analizy ekonomicznej (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.) wraz z odwołaniami do odpowiednich fragmentów dokumentu.

Tabela 81.
Wskazanie wypełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej

Wymaganie	Rozdział / Rysunek / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w listopadzie 2012 roku (rozd. 2.6, 3.4.2); skuteczność i bezpieczeństwo ocenione na podstawie analizy efektywności klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 4.1, 4.2, 4.3
2. analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 4.4
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 11.5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4.1, 4.2, 4.3
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 1, 2, Wyszczególnienie najważniejszych założeń w rozdz. 2.7.1
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	4.1

Wymaganie	Rozdział / Rysunek / Tabela	
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	4.1	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	Oba warianty wyników przedstawione w rozdz. 4
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Rozdz. 4.1, 4.2, 4.3
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.8	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 11.4	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 2. uzasadnienie zakresów zmienności 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej 	Podsumowanie zakresów zmienności, odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów, wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 2.9, 2.10, 4.4	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy 	Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdz. 2.2 Wyniki analizy z obu wymaganych perspektyw – rozdz. 4	

Wymaganie	Rozdział / Rysunek / Tabela
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.3
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rysunek 3, Tabela 75, Rysunek 4, Tabela 79
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Wszystkie źródła danych zebrano w rozdziale bibliografia (rozdz. 9)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

