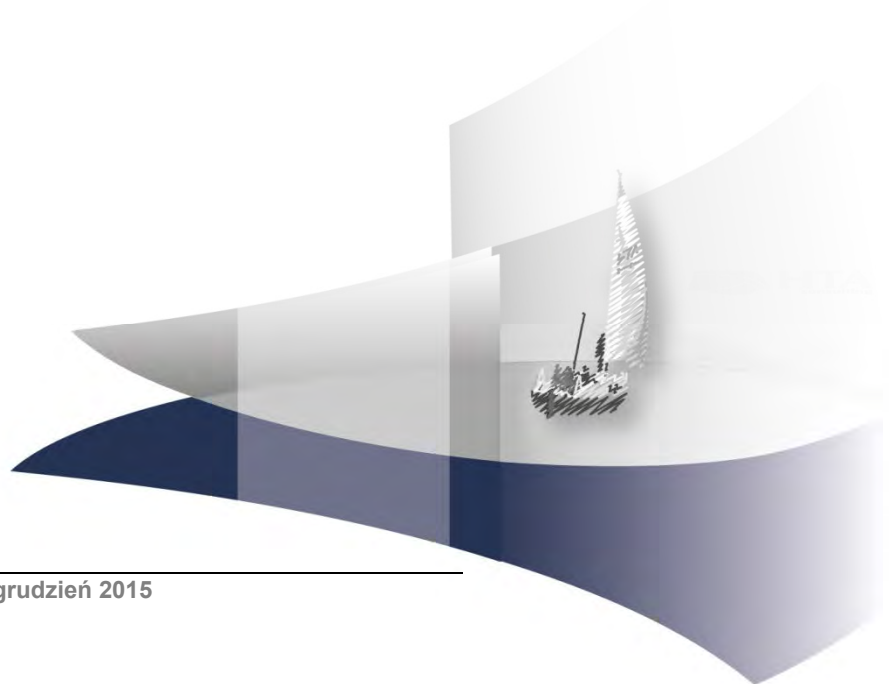


ANALIZA EKONOMICZNA

DENOSUMAB W LECZENIU OSTEOPOROZY U KOBIET PO MENOPAUZIE ORAZ OSTEOPOROZY U MĘŻCZYŹN

Wersja 2.0



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: 22 grudnia 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

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

Kontrola obliczeń (dostosowania): [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:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

ul Domaniewska 50
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

Agnieszka Głowacka

Analiza stanowi adaptację modeli „Denosumab post-menopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model” (wersja 17.0) oraz „Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model” (wersja 17.0). Global Health Economic Model for Denosumab” stworzonego przez firmę i3 Innovus Inc. na zlecenie firmy Amgen Inc. a następnie aktualizowanego i adaptowanego przez firmę Amgen Inc.

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE.....	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.2.1. Definicja	13
1.2.2. Epidemiologia.....	13
1.2.3. Etiologia i przebieg choroby	13
1.2.4. Przebieg choroby	14
1.2.5. Rozpoznanie	14
1.2.6. Rokowanie	15
1.2.7. Jakość życia pacjentów z osteoporozą	15
1.2.8. Leczenie osteoporozy	16
1.3. Interwencja oceniana	17
Denosumab	17
1.4. Komparatory.....	19
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	20
2. METODYKA	21
2.1. Technika analityczna.....	21
2.2. Struktura modeli	21
2.3. Populacja docelowa	22
2.4. Porównywane interwencje	23
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	23
2.7. Efekty zdrowotne.....	23
2.8. Koszty.....	24
2.9. [REDAKOWANE]	26
2.10. Dyskontowanie	26
2.11. Korekta połowy cyklu	26
2.12. Próg opłacalności	26
2.13. Analiza wrażliwości	27
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29

3.1.	Charakterystyka populacji	29
3.2.	Efektywność interwencji	30
3.2.1.	Podsumowanie wyników analizy skuteczności: denosumab dodany do terapii standardowej vs terapia standardowa	30
3.3.	Użyteczności stanów zdrowia	31
3.4.	Koszty	34
3.4.1.	Koszty jednostkowe	35
3.4.2.	Koszty sumaryczne	53
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELI MARKOWA	58
4.1.	Założenia modeli	58
4.2.	Struktura modeli	59
4.2.1.	Dostosowywanie wskaźnika złamań	61
4.3.	Przebieg symulacji	62
4.4.	Prawdopodobieństwa złamań	64
4.4.1.	Wprowadzenie do BMD	64
4.4.2.	BMD a relatywne ryzyko wystąpienia złamania	65
4.4.3.	BMD a ryzyko względne złamania – dane	66
4.4.4.	Ryzyko względne a wcześniejsze złamania	67
4.4.5.	Ryzyko względne a wcześniejsze złamania – dane	68
4.4.6.	Całkowite ryzyko względne złamania	69
4.5.	Ryzyko dla populacji o wartości T-score poniżej zdefiniowanej wartości	69
4.6.	Prawdopodobieństwo zgonu	70
4.7.	Dostosowanie ryzyk	70
4.8.	Śmiertelność i częstość występowania złamań	71
4.8.1.	Poziom bazowy częstotliwości złamań	71
4.8.2.	Prawdopodobieństwa zgonu	71
4.8.3.	Śmiertelność związana z wystąpieniem złamania	71
4.8.4.	Choroby współwystępujące i czas trwania wpływu złamania na śmiertelność	75
4.9.	Kontynuacja terapii i utrzymywanie się efektu leczenia	75
4.9.1.	Kontynuacja terapii	75
5.	WYNIKI – MODEL PMO	78
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	78
5.2.	Wyniki analizy podstawowej	78
5.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego	78
5.2.2.	Poszerzona perspektywa płatnika publicznego	80
5.3.	Analiza PSA	81

5.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego	81
5.3.2.	Poszerzona perspektywa płatnika publicznego	85
5.4.	Analiza wrażliwości	89
5.4.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	89
5.4.2.	Wyniki analizy wrażliwości	91
6.	WYNIKI – MODEL MOP	97
6.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	97
6.2.	Wyniki analizy podstawowej	97
6.2.1.	Perspektywa płatnika publicznego	97
6.2.2.	Poszerzona perspektywa płatnika publicznego	99
6.3.	Analiza PSA	100
6.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego	100
6.3.2.	Poszerzona perspektywa płatnika publicznego	104
6.4.	Analiza wrażliwości	108
6.4.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	108
6.4.2.	Wyniki analizy wrażliwości	108
7.	WALIDACJA	114
7.1.	Walidacja wewnętrzna	114
7.2.	Walidacja konwergencji	118
7.3.	Walidacja zewnętrzna	120
8.	PODSUMOWANIE	122
8.1.	Wyniki analizy – populacja kobiet	122
	Analiza deterministyczna	122
	Analiza wrażliwości	123
8.2.	Wyniki analizy – populacja mężczyzn	123
	Analiza deterministyczna	123
	Analiza wrażliwości	124
9.	WNIOSKI	125
10.	OGRANICZENIA	126
11.	DYSKUSJA	128
12.	BIBLIOGRAFIA	130
13.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	135
14.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	139

15. ANEKS	142
15.1. Strategie wyszukiwania.....	142
15.1.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych	142
15.1.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej.....	146
15.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	153
15.3. Charakterystyki bazowe populacji w badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie systematycznym.....	157
15.4. Zestawienie parametrów analizy.....	158
15.5. Metaanalizy współczynników użyteczności	160
[REDACTED]	169
[REDACTED]	170
[REDACTED]	172
[REDACTED]	172
[REDACTED]	173
[REDACTED]	174
15.7. Opinia eksperta klinicznego	177

INDEKS SKRÓTÓW

BMD	Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>)
BSC	Leczenie standardowe (<i>Best Standard of Care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
DENO	Denosumab (<i>Denosumab</i>)
DXA (DEXA)	Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (<i>Dual Energy X-ray Absorptometry</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoekonomiczne (<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>)
N	Liczebność grupy
model MOP	Model obliczeniowy dla populacji mężczyzn (<i>Male Osteoporosis Model</i>)
model PMO	Model obliczeniowy dla populacji kobiet (<i>Post-Menopausal Osteoporosis Model</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
PLC	Placebo (<i>Placebo</i>)
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-κB (<i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB</i>)
RANK-Ligant (RANK-L)	Aktywator receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-κB (<i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB-Ligand</i>)

- RCT** Randomizowane badanie kliniczne
(*Randomized Controlled Trial*)
- RR** Ryzyko względne
(*Relative Risk*)
- [Redacted]
- SD** Odchylenie standardowe
(*Standard Deviation*)
- T** Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej
(*T-score*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)
- Z** Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej
(*Z-score*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności denosumabu (Prolia®) dodanego do standardowego leczenia w porównaniu z terapią standardową w populacji kobiet i mężczyzn z osteoporozą, będących w wieku powyżej 55 lat, po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami lub z ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o modele dostarczone przez Zamawiającego: „Denosumab post-menopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model” (wersja 17.0) i „Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model” (wersja 17.0). Adaptacja modeli polegała na wprowadzeniu polskich danych kosztowych, danych dotyczących populacji wejściowej modelu (śmiertelność populacji ogólnej), aktualizacji danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia na podstawie aktualnych publikacji oraz danych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych terapii uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego wykonywanego na zlecenie Zamawiającego przez firmę HTA Consulting. Nie ingerowano w strukturę modelu tj. w kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Populację docelową analizy zdefiniowano jako: kobiety i mężczyźni z osteoporozą, będący w wieku powyżej 55 lat, po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami lub z ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

W ramach przeprowadzonej analizy porównano denosumab (DENO), stosowany w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy dodany do standardowego leczenia z leczeniem standardowym (BSC, *Best Standard of Care*). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik + pacjent). W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencjami: złamania szyjki kości udowej, nowe złamania kręgosłupa, złamania nadgarstka, inne złamania.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące redukcji ryzyka złamań w przypadku zastosowania denosumabu w populacji mężczyzn, w modelu dla tej populacji przyjęto, że efektywność terapii jest taka sama jak efektywność terapii denosumabem u kobiet. Założenie to wsparte jest wynikami analizy klinicznej, w której wykazano uzyskiwanie zbliżonych wyników w populacji mężczyzn i kobiet w zakresie wpływu interwencji na mineralną gęstość kości.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, zaopatrzenie pacjenta w sprzęt ortopedyczny, rehabilitacja, leczenie ambulatoryjne, leki.

[Redacted text block]

Roczne stopy dyskontowe ustalono na 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 125 955 zł. W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

■ Wyniki analizy – populacja kobiet

[Redacted text block]

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted text block]

■ Wyniki analizy – populacja mężczyzn

[Redacted text]

Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted text]

■ Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania terapii standardowej terapią denosumabem w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną i mężczyzn z osteoporozą w Polsce. Koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przeprowadzonych porównaniach jest znacznie niższy niż aktualny próg opłacalności. Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone wynikami analizy wrażliwości. Opłacalność terapii udowodniona została zarówno w populacji kobiet, jak i w populacji mężczyzn, w związku z czym można wnioskować o efektywności kosztowej w całej populacji docelowej.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności denosumabu (Prolia®) dodanego do standardowego leczenia w porównaniu ze standardowym leczeniem (BSC, *Best Standard of Care*) w prewencji złamań po rozszerzeniu populacji refundacyjnej preparatu Prolia®.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem **PICO** (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

Interwencja

- Denosumab (DENO) w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy) dodany do terapii standardowej.

Komparatory

- Terapia standardowa

Punkty końcowe

- Rok życia skorygowany jego jakością (QALY, *Quality Adjusted Life Years*),
- Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*),
- Cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

W analizie przyjęto, że skuteczność terapii standardowej jest taka sama jak skuteczność placebo dodanego do terapii standardowej. Z tego powodu, wyniki określone w analizie klinicznej dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej w porównaniu z placebo dodanym do terapii standardowej zinterpretowano jako wyniki porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej w zestawieniu z terapią standardową.

1.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego Niemczyk-Szechowska 2015.[1] Poniżej przedstawiono wybrane, informacje (opracowane na podstawie dokumentu ██) [2] istotne z punktu widzenia niniejszej analizy ekonomicznej.

1.2.1. Definicja

Osteoporoza, wg definicji WHO, jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamanie. [3]

1.2.2. Epidemiologia

Na osteoporozę choruje około 200 milionów kobiet na całym świecie. Schorzenie to dotyka:

- 1/10 kobiet w wieku 60 lat,
- 1/5 w wieku 70 lat,
- 2/5 kobiet w wieku 80 lat
- oraz aż 2/3 kobiet w wieku 90 lat. [2]

Występowanie osteoporozy u mężczyzn jest mniej przebadane niż u kobiet. Szacuje się, że wśród mężczyzn w wieku 50 lat, 1/5 doświadczy złamania osteoporotycznego w przyszłości. Prawie 1/3 wszystkich złamań biodra występuje u mężczyzn. Mężczyźni w wieku 50 lat obarczeni są 27% ryzykiem wystąpienia złamania osteoporotycznego względem 11% ryzyka rozwoju raka prostaty. Złamania osteoporotyczne stanowią u mężczyzn istotną przyczynę zwiększenia śmiertelności ogólnej. Z nieznanych przyczyn śmiertelność po złamaniu bliższego końca kości udowej, kręków i po innych zdarzeniach osteoporotycznych jest u mężczyzn około 2-krotnie większa niż u kobiet. [2]

1.2.3. Etiologia i przebieg choroby

Wytrzymałość kości zależy od masy (gęstości mineralnej kości – BMD, *Bone Mineral Density*) i jakości tkanki kostnej. Naturalną konsekwencją zmniejszenia gęstości kości są ich złamanie. Ze względu na różne proporcje części bełczkowej i zbitej w poszczególnych kościach złamanie kości w osteoporozie dotyczą w pierwszej kolejności przedramienia przy nasadzie dalszej, a następnie kręków. Dopiero w dalszej kolejności, przy osteoporozie starczej, duże ryzyko złamań wiąże się z bliższym odcinkiem kości udowej. Największe ryzyko złamań skojarzone jest z małą szczytową masą kostną oraz szybką jej utratą. [2]

Osteoporoza pierwotna rozwija się zwykle u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w podeszłym wieku. **Osteoporoza wtórna** jest wynikiem określonych stanów patologicznych bądź zażywania niektórych leków i występuje z częstością zależną od przyczyny. [2]

1.2.4. Przebieg choroby

Charakterystyczną cechą osteoporozy są złamania kości. W przebiegu osteoporozy około 40% kobiet 50-letnich doznaje do końca życia przynajmniej jednego złamania. Najbardziej powszechnie występują złamania osteoporotyczne kręgow. Mimo, że tylko 25–30% spośród nich objawia się klinicznie w postaci ostrego zespołu bólowego, to wszystkie mogą prowadzić do obniżenia wzrostu, deformacji sylwetki z pogłębieniem kifozy piersiowej, ograniczenia pojemności płuc, utrudnienia powrotu żylnego z dolnej połowy ciała i zwiększenia śmiertelności (w badaniu EVOS umieralność z powodu złamania kręgu wyniosła od 1%–4%, do 20% w ciągu 5 lat). Ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn 50-letnich jest mniejsze i wynosi 13–22%. [2]

Osteoporoza bardzo często przebiega bez żadnych objawów klinicznych, a ujawnia się dopiero złamaniem kości. Występujące bóle kostne nasilają się podczas siedzenia i chodzenia. Jeśli dojdzie do złamania kręgow, mogą pojawić się objawy neurologiczne obejmujące zaburzenia czucia i niedowłady mięśniowe, spowodowane uciskiem na nerwy międzykręgowe bądź rdzeń kręgowy. [2]

1.2.5. Rozpoznanie

Wydane w 2014 roku przez National Bone Health Alliance (NBHA), jedną z najbardziej opiniotwórczych organizacji w kwestiach osteoporozy, stanowisko „Kliniczne rozpoznanie osteoporozy” zmienia podejście odnośnie do diagnozowania osteoporozy, odchodząc od diagnozowania osteoporozy jedynie na podstawie BMD i wskaźnika T określonego metodą DXA. Najnowsze, w tym polskie, kryteria diagnostyki osteoporozy uwzględniają wszystkie aspekty opisane powyżej (występowanie złamań, metodą DXA, BMD i wskaźnik T, a także ryzyko złamań określone kalkulatorem FRAX) i zalecają, by diagnozować osteoporozę, gdy wykaże się zwiększone ryzyko wystąpienia złamania. Rozpoznanie osteoporozy po 50. roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn powinno być upoważnione na podstawie któregośkolwiek z poniższych kryteriów:

- uzyskany metodą DXA wskaźnik T $<-2,5$, niezależnie od obecności złamań,
- wystąpienie złamania niskoenergetycznego bliższego końca kości udowej, bez konieczności oznaczenia BMD i wskaźnika T metodą DXA,
- wystąpienie złamania niskoenergetycznego kręgu, bliższego końca kości ramiennej, miednicy i – w niektórych przypadkach – dalszego końca kości promieniowej, przy wykazaniu osteopenii lub osteoporozy metodą DXA (pomiar BMD kręgosłupa lub szyjki kości udowej),
- określenie 10-letniego ryzyko złamań (niezależnie od obecności złamań) z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie $>10\%$. [2]

Kość jest tkanką bardzo aktywną metabolicznie, która podlega ciągłej przebudowie wewnętrznej. Biochemicznym odzwierciedleniem metabolizmu kości są białka lub enzymy uwalniane do krwi, tzw. **markery obrotu kostnego**. W związku z tym określanie stężenia lub aktywności odpowiednich markerów jest pewnego stopnia miarą tempa obrotu kostnego, co może być przydatne w ocenie szybkości ubytku gęstości mineralnej, w monitorowaniu leczenia i ocenie ryzyka złamań. W diagnostyce osteoporozy markery obrotu kostnego mają niewielkie zastosowanie ze względu na ich olbrzymią zmienność oraz koszty, stąd nie są zalecane w celu rozpoznawania choroby. Mogą jednak stanowić pomoc w dodatkowej ocenie ryzyka złamania czy monitorowania efektów leczenia. W praktyce są one natomiast wykorzystywane w badaniach klinicznych w ocenie skuteczności nowych leków. [2]

1.2.6. Rokowanie

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą wynikającą ze starzenia się organizmu (osteoporoza pierwotna), o długim okresie utajenia poprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych i powikłań. Złamania kręgow są bolesne i powodują deformację kręgosłupa, ale to złamania kości długich są najczęstszą przyczyną śmierci oraz trwałego inwalidztwa. Najgroźniejszą konsekwencją osteoporozy są złamania biodra, wskutek których ponad 50% poszkodowanych traci zdolność do samodzielnego poruszania się, a co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. Często nierozpoznane złamanie trzonu kręgowego prowadzi do zgonu co 5 chorego w ciągu 5 lat [2]

Wystąpienie złamania w sposób znaczący zwiększa ryzyko pojawienia się kolejnych złamań:

- po złamaniu kręgosłupa następuje:
 - 11-krotny wzrost ryzyka następnego złamania kręgosłupa,
 - ponad 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu dalszego odcinka kości przedramienia następuje:
 - 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu biodra:
 - 6-krotny wzrost ryzyka złamania drugiego biodra. [2]

1.2.7. Jakość życia pacjentów z osteoporozą

Osteoporoza jest chorobą powodującą obniżenie jakości życia. Jakość życia chorego różni się w zależności od typu złamań, ich liczby, czasu ich pojawienia oraz stopnia ich ciężkości. Niektóre aspekty jakości życia są obniżone nawet u pacjentów z bezobjawowymi złamaniami kręgow, które przekładają się jedynie na obniżenie wzrostu chorego. Złamania biodra powodują ostry ból, utratę niezależnego funkcjonowania i w większości przypadków wymagają hospitalizacji. Rekonwalescencja jest powolna, a rehabilitacja często niepełna. Po złamaniu biodra jedynie 25% osób wraca do wcześniejszych codziennych aktywności, takich jak gotowanie czy chodzenie po zakupy. Utrata samodzielności, związana z brakiem możliwości poruszania się, spowodowanym zarówno ograniczeniami funkcjonowania jak i strachem przed upadkiem, jest główną konsekwencją złamania biodra. Paradoksalnie, brak aktywno-

ści wśród chorych po złamaniu zwiększa ryzyko upadku i następnego złamania. W konsekwencji wielu pacjentów wymaga stałej opieki. [2]

Także złamania kręgosłupa mogą nieść za sobą obniżenie zdolności pacjentów do wykonywania codziennych czynności i zajmowania się sobą, co skutkuje narastaniem strachu przed upadkiem, a także podnosi ryzyko wystąpienia nowych złamań. Złamania kręgosłupa są silnie związane z bólem części lędźwiowej kręgosłupa i ograniczeniami codziennego funkcjonowania. Liczne złamania w obrębie kręgosłupa powodują przewlekły ból kręgosłupa, hiperkifozę, obniżenie wzrostu, ból głowy i karku, ból brzucha, zaparcie. [2]

Obok bólu i ograniczenia fizycznej sprawności, złamania mają też psychologiczne następstwa w postaci niepokoju, lęku, depresji, obniżenia poczucia własnej wartości i obniżenia aktywności społeczno-towarzyskiej. [2]

1.2.8. Leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań kości, dlatego stosuje się interwencje o sprawdzonej skuteczności w tym zakresie. Skuteczne leczenie osteoporozy powoduje wzrost BMD, co z kolei wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kości. [2]

Leczenie osteoporozy ma charakter kompleksowy. Obejmuje ono zarówno postępowanie dietetyczne, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie upadkom, jak i leczenie farmakologiczne. [2]

Stosowane formy terapii w przypadku zdiagnozowania osteoporozy to

1. Leczenie nefarmakologiczne:

- a. wdrożenie diety bogatej w wapń i fosfor.
- b. ograniczanie produktów utrudniających wchłanianie wapnia
- c. w razie niemożliwości pokrycia zapotrzebowania na wapń samą dietą, zaleca się jego dodatkową suplementację.
- d. odpowiednie spożycie białka
- e. w ramach leczenia osteoporozy zaleca się również ekspozycję na promieniowanie słoneczne (około 20 minut dziennie) oraz suplementację witaminy D. [2]

2. Leczenie farmakologiczne:

- suplementację wapnia i witaminy D (w postaci węglanu wapnia lub inny związków takich jak: glukonian, glukonolaktobionian, laktoglukonian wapnia)
- antykataboliczne/antyresorpcyjne (bisfosfoniary, denosumab, hormonalne leczenie zastępcze, selektywne modulatory receptorów estrogenowych, kalcytonina),
- anaboliczne (teryparatyd, parathormon),
- o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu). [2]

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące w/w terapii opisane są w analizie problemu decyzyjnego.[1]

1.3. Interwencja oceniana

Denosumab

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki stosowane w chorobach kości: inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (M05BX04). [2]

Mechanizm działania

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając aktywacji jego receptora (RANK) na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości bełczkowatej. [2]

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. Roztwór może zawierać śladowe ilości półprzezroczystych do białych cząstek białkowych. [2]

Wskazania do stosowania [2]

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań; u kobiet po menopauzie Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz biodra,
- leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości; u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow,
- zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości,
- leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Denosumab stosowany jest w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy. Pacjenci leczeni denosumabem muszą przyjmować odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w grupie osób w wieku ≥ 65 lat oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. Denosumab nie jest zalecany do stosowania u dzieci (<18 lat), ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. [2]

Zdarzenia niepożądane

Poniżej w tabeli (Tabela 1) zawiera najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu.

Tabela 1.
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu (preparat Prolia®) [4]

Częstość występowania			
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Niebył często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
<ul style="list-style-type: none"> ból kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe. 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, rwa kulszowa, zaćma, zaparcie, dolegliwości brzuszne, wysypka, wyprysk. 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie uchyłka jelita grubego, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie ucha. 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, hipokalcemia, martwica kości szczęki, atypowe złamania kości udowej.

Status rejestracyjny

26 maja 2010 roku firma Amgen Europe B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Prolia® do obrotu wydane przez Komisję Europejską, które zostało ostatnio przedłużone 15 stycznia 2015 roku. [2]

Status refundacyjny w Polsce

Preparat Prolia® jest finansowany ze środków publicznych przy poziomie odpłatności 30% w ramach wykazu leków refundowanych dla populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy $-2,5$ mierzony metodą DXA) w wieku powyżej 60 lat ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku. [5] Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2015 roku, niepowodzenie terapii bisfosfonianami w postaci doustnej (alendronianem lub ryzedronianem, lub ibandronianem) należy interpretować jako wystąpienie w okresie leczenia terapeutycznymi dawkami bisfosfonianów, trwającym dłużej niż 12 miesięcy, nowego złamaniaiskoenergetycznego lub obniżenia wartości BMD w badaniu kontrolnym po 12 miesiącach terapii, w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany (4,5% – w przypadku kości udowej lub 3,4% w przypadku kręgow lędźwio-

wych), mierzonej w tym samym miejscu i tą samą techniką DXA. Z kolei, przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami doustnymi należy interpretować jako występowanie czynnej choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia połykania, czynnej choroby refluksowej, resekcji żołądka, niezdolności do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut, uczulenia na lek lub innego stanu pacjenta, uniemożliwiającego regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w charakterystyce produktu leczniczego. Natomiast, nietolerancję leczenia bisfosfonianami należy interpretować jako występowanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, wystarczająco poważnych, by podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. [6]

Preparat Xgeva® jest objęty refundacją we wskazaniu D48.0 (guz olbrzymiokomórkowy kości) w populacji chorych dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku). [5]

1.4. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez denosumab.

Ze względu na brak refundacji w Polsce większości substancji mających wskazanie w leczeniu osteoporozy, jedynym potencjalnym komparatorem dla denosumabu wydaje się być kalcytonina dodana do suplementacji witaminy D i wapnia a także sama suplementacja preparatami witaminy D oraz wapnia. W 2013 roku EMA wydała komunikat, w którym zaprezentowano wyniki ponownej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Zalecono zatwierdzenie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Uznano, że korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem leki te nie powinny być dłużej stosowane w leczeniu tego schorzenia. Wobec powyższego kalcytonina nie może być stosowana w długotrwałej terapii osteoporozy, a zatem nie stanowi komparatora dla denosumabu. Pozostałe preparaty ze względu na wysokie koszty oraz brak refundacji są stosowane niezwykle rzadko u pacjentów z osteoporozą, a więc nie odpowiadają warunkom polskim. Szczegółowy opis i uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego. [1]

Podsumowując, w warunkach polskich jednym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia, stosowanego w populacji pacjentów z osteoporozą, z przeciwwskazaniami, nietolerancją lub po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami jest suplementacja witaminy D oraz wapnia (terapia standardowa).

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena efektywności kosztowej denosumabu dodanego do terapii standardowej w leczeniu pacjentów z osteoporozą oraz porównanie go z terapią standardową.

W analizie klinicznej [2] stwierdzono większą skuteczność denosumabu dodanego do terapii standardowej w porównaniu bezpośrednim z placebo (PLC) dodanym do terapii standardowej. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego dotyczącego wartości użyteczności dla populacji docelowej analizy w przypadku wystąpienia złamań oceniono, że złamanie ma wpływ na obniżenie jakości życia w populacji osób z osteoporozą. Wobec powyższego oraz uwzględniając Rozporządzenie Ministra Zdrowia dotyczące minimalnych wymagań do analiz ekonomicznych [7] przeprowadzona analiza przyjmie formę analizy kosztów – użyteczności. Na podstawie przeprowadzonej analizy został oszacowany koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość QALY, który następnie porównano z progiem opłacalności. Pozwoliło to określić opłacalność stosowania denosumabu w porównaniu do braku terapii w leczeniu osteoporozy w polskim systemie ochrony zdrowia.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki, w zakresie skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych, przeprowadzonej analizy klinicznej. [2]

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostarczone przez Zamawiającego modele *Denosumab post-menopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model* (wersja 17.0) – model analizy ekonomicznej dla kobiet oraz *Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model* (wersja 17.0) – model analizy ekonomicznej dla mężczyzn.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość QALY. Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

2.2. Struktura modeli

W celu przeprowadzenia analizy dokonano adaptacji dostarczonych przez Zamawiającego modeli „*Denosumab post-menopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model*” (wersja 17.0) – analiza ekonomiczna dla kobiet oraz „*Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model*” (wersja 17.0) – analiza ekonomiczna dla mężczyzn. Model „*Denosumab post-menopausal osteoporosis*

„(PMO) cost-effectiveness model” stworzony został przez firmę i3 Innovus Inc. na zlecenie firmy Amgen Inc a następnie był aktualizowany przez Amgen Inc. Model „Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model” stanowi adaptację modelu „Denosumab post-menopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model” do obliczeń przeprowadzanych dla populacji mężczyzn.

W opracowaniu dla oznaczenia modelu „Denosumab post-menopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model” używane będzie określenie „model PMO”, natomiast dla określenia modelu „Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model” używane będzie określenie „model MOP”.

Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu polskich danych kosztowych, danych dotyczących populacji wejściowej modelu (śmiertelność populacji ogólnej), aktualizacja danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia na podstawie aktualnych publikacji badań oraz danych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych terapii uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego wykonywanego na zlecenie Zamawiającego przez firmę HTA Consulting [2]. Nie ingerowano w strukturę modelu tj. w kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach. Wyjątek stanowi zmiana w zakresie sposobu obliczeń parametrów użyteczności. W modelach oryginalnych obliczenia oparto na użyteczności bazowej (określonej jak dla populacji ogólnej bez osteoporozy, zależnej od wieku) i mnożnikach redukcji użyteczności dla poszczególnych złamań; podczas gdy w ramach adaptacji zdecydowano się zastosować w obliczeniach niezależnie określoną użyteczność bazową (określoną dla populacji z osteoporozą, niezależną od wieku) i użyteczności przypisane poszczególnym złamaniom.

Rozdział 3.4 (Charakterystyka modelu Markowa) jest tłumaczeniem fragmentów tekstu „Global Health Economic Model for Denosumab” Finał Technical Report [8] oraz uzupełniająco Global Health Economic Model for Denosumab in Male Osteoporosis: Swedish Perspective [9] w zakresie adekwatnym do dostosowanych wersji modeli.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy zdefiniowano jako: pacjentów z osteoporozą po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

Cechy charakteryzujące populację chorych na osteoporozę uwzględniane w wykorzystanych modelach obejmują:

- wiek,
- wartość współczynnika T-score,
- odsetek pacjentów z historią złamania kręgowego.

Obliczenia przeprowadzane są niezależnie dla populacji kobiet – w modelu PMO oraz dla populacji mężczyzn – w modelu MOP z tego powodu, wskazane elementy charakterystyki wejściowej pacjentów określone zostały niezależnie dla populacji kobiet i mężczyzn.

Odpowiednie wartości wymienionych powyżej parametrów startowych zostały ustalone na podstawie charakterystyk pacjentów włączanych do randomizowanych badań klinicznych (RCT, *randomized control trial*) uwzględnianych w przeglądzie systematycznym [2]. Wartości parametrów przypisano zgodnie z wartościami odpowiadającymi poszczególnym populacjom – oddzielnie kobiet i mężczyzn.

2.4. Porównywane interwencje

Porównano terapię denosumabem (stosowanym w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy) dodany do terapii standardowej z terapią standardową.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik – NFZ + pacjent).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, cechuje ją postępujący ubytek masy kostnej, osłabienie struktury przestrzennej kości i wzrost podatności na złamania. Wraz z postępowaniem choroby w czasie następuje wzrost prawdopodobieństwa złamań. Osteoporoza może objawiać się pogorszeniem jakości życia, jednak nie jest schorzeniem wpływającym bezpośrednio w sposób znaczny na zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu. Wobec powyższego, oraz uwzględniając Rozporządzenie Ministra Zdrowia dotyczące minimalnych wymagań do analiz ekonomicznych [7], w przeprowadzonej analizie kosztów–użyteczności został przyjęty dożywotni horyzont czasowy.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii denosumabem w populacji docelowej analizy oceniono na podstawie przeglądu systematycznego [2].

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencjami:

- złamania biodra,

- złamania kręgowce,
- złamania nadgarstka,
- inne złamania.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [2] określono skuteczność stosowania denosumabu dołączonego do terapii standardowej w odniesieniu do braku leczenia (placebo) dołączonego do terapii standardowej (takie porównanie stanowiło także podstawę obliczeń modelu). W analizie przyjęto, że skuteczność schematu placebo + terapia standardowa odpowiada skuteczności samej terapii standardowej. Wyznaczano różnice w ryzyku wystąpienia nowych złamań kręgowych (złamania morfometryczne potwierdzone radiologicznie), złamań biodra, złamań nadgarstka oraz złamań pozakręgowych. W badaniach, w których raportowano liczbę złamań pozakręgowych nie brano pod uwagę złamań czaszki, twarzy, żuchwy, kości śródreżca, palców u rąk i nóg, ponieważ oceniono, że złamania takie nie wiążą się ze spadkiem BMD. Nie włączano do analizy także złamań wysokoenergetycznych oraz tych związanych z poważnym urazem (definiowanym jako upadek z wysokości większej niż taboret, krzesło lub pierwszy stopień drabiny albo poważny uraz inny niż upadek). Efekty zdrowotne w odniesieniu do złamań pozakręgowych posłużyły do wyznaczenia efektów dla pozostałych typów złamań – „inne złamania”.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej [2] efektywność terapii została określona przez wartości ryzyka względnego (RR, *risk ratio*) wyznaczone przy uwzględnieniu liczby złamań (biodra, kręgu, nadgarstka) w grupach stosujących denosumab oraz w przypadku braku leczenia. Wartości użyteczności dla stanów określonych w modelu zostały przyjęte na podstawie danych odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego (rozdział 15.1.2). Źródła danych dotyczących parametrów uwzględnionych w modelu zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Źródła danych dotyczących parametrów uwzględnionych w modelu

Parametr	Źródło danych	Ref
RR – złamania	Denosumab – badanie RCT, Brak leczenia (placebo) – badanie RCT	DEFEND [10], FREEDOM [11–14], McClung 2006 [15–18], Seeman 2010 [19], Nakamura 2012 [20], ADAMO [21]
Użyteczności stanów zdrowia	Przegląd systematyczny danych o użytecznościach	Si 2014 [22], Burge 2013 [23], Takura 2013 [24], Hübschle 2014 [25], Kroon 2014 [26], Lee 2014 [27], Sköldenberg 2014 [28], Sköldenberg 2014 [28], Spross 2014 [29], Yoon 2014 [30], Abimanyi-Ochom 2015 [31], Barcenilla-Wong 2015 [32], Kim 2015 [33], Marques 2015 [34], Moretti 2015 [35]

2.8. Koszty

W celu określenia aktualnych kosztów leczenia pacjentek i pacjentów z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto się na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego - akronim OSTEO) przeprowadzonego przez firmę Sequence HC Partners we współ-

pracy z HTA Consulting wśród specjalistów zajmujących się leczeniem pacjentek z osteoporozą oraz leczeniem złamań osteoporotycznych. Badanie przeprowadzone zostało na populacji kobiet, jednak w analizie przyjęto, że uzyskane wyniki mogą być przeniesione również na populację mężczyzn. W przypadku mężczyzn z oceny kosztów wyłączono jedynie preparaty hormonalne stosowane u kobiet po menopauzie.

W celu oszacowania kosztów związanych z leczeniem pacjentek ze złamaniami, które nie wymagają hospitalizacji skorzystano z opinii eksperta (████████████████████, rozdz. 15.7) dotyczącej zużycia zasobów.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- wizyty ambulatoryjne,
- hospitalizacje,
- zaopatrzenie pacjenta w sprzęt ortopedyczny,
- rehabilitacja,
- leczenie ambulatoryjne,
- leki.

Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych udostępnianych przez Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Szczegóły zostały zawarte w rozdziale 3.4. Poniżej w tabeli wyszczególniono źródła danych zastosowanych do oszacowania kosztów złamań (Tabela 3).

Tabela 3.
Źródła parametrów dotyczących kosztów złamań uwzględnionych w analizie

Parametry kosztowe	Źródło
Wizyty ambulatoryjne	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie OSTEO 2009 (por. rozdział 15.6) • Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ • Informator o umowach NFZ • Opinia eksperta • Drozdowska 2009
Hospitalizacja	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie OSTEO 2009 • Statystyka JGP • Zarządzenie 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ • Drozdowska 2009
Sprzęt ortopedyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie OSTEO 2009 • Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r.
Rehabilitacja	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie OSTEO 2009 • Zarządzenie nr 80/2013//DSOZ Prezesa NFZ • Informator o umowach NFZ • Opinia eksperta
Leki	<ul style="list-style-type: none"> • Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 grudnia 2015 r. • Medycyna Praktyczna (www.mp.pl)

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [36] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [7].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentek pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi pół roku, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości

trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).[37]

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 125 955 zł [38]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, *Probabilistic Sensitivity Analysis*) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (125 955 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu). [38]

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów ryzyka względnego i hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; założenie to wynika z teorii hazardu proporcjonalnego Coxa odnośnie tego typu parametrów;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład normalny w oparciu o Centralne Twierdzenie Graniczne, które mówi, że nawet jeśli rozpatrywany rozkład nie jest normalny, to rozkład średniej na

podstawie prostej próby losowej z tego rozkładu będzie coraz bardziej przypominał rozkład normalny (Briggs 2006 [39]);

- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny, zgodny z wynikiem przeprowadzonej metaanalizy. Przy przyjętych parametrach prawdopodobieństwo, że uzyskany w losowaniu wynik nie będzie się zawierał w przedziale ograniczonym przez 0 i 1 jest znikome ($<2E-91$).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki analizy zmian następujących parametrów modelu:

- roczna stopa dyskontowa równa:
 - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1a),
 - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (scenariusz 1b),
 - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1c),
- parametry użyteczności (scenariusz 2),
- wskaźnik złamań (scenariusz 3),
- brak porzucania leczenia (scenariusz 4),
- uwzględnione koszty leków nierefundowanych (scenariusz 5a)
- koszty innych złamań osteoporotycznych na poziomie kosztów minimalnych (scenariusz 5b),
- charakterystyki wejściowe populacji (startowy wiek) (scenariusz 6)
- wpływ złamania na zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu (scenariusz 7),
- nieuwzględnione nieistotne statystycznie różnice w efektach zdrowotnych (scenariusz 8),
- nieuwzględniony koszt podania denosumabu (scenariusz 9),
- efektywność na podstawie wyników badania FREEDOM (scenariusz 10).

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.4.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Możliwe do uwzględnienia w opracowanym modelu cechy wejściowej populacji zostały ustalone na podstawie charakterystyk pacjentek i pacjentów włączanych do badań RCT uwzględnianych w analizie klinicznej. [2]

W analizie przyjęto, że charakterystyka pacjentek w modelu PMO odpowiadać będzie charakterystyce wejściowej w badaniu FREEDOM. W części pozostałych badań dane dotyczące charakterystyk pacjentów były niepełne, w szczególności nie zamieszczano danych dotyczących wartości współczynnika T-score szyjki kości udowej pacjentów włączanych do badań, ponadto badanie FREEDOM było jedynym opracowaniem, z którego dane wykorzystane zostały przy ocenie wszystkich współczynników efektywności w modelu. Zauważyć ponadto należy, że ewentualne uśrednianie wyników z poszczególnych badań prowadzi do niemal identycznych parametrów, co wyniki uzyskane bezpośrednio z badania FREEDOM (średnia ważona wieku pacjentek to 71 lat vs 72 lata w badaniu FREEDOM, średni T-score szyjki kości udowej to -2,16 tj. identycznie jak T-score w badaniu FREEDOM).

W przypadku populacji mężczyzn w modelu MOP przyjęto, że parametry wejściowe modelu odpowiadać będą charakterystyk z badania ADAMO. Jest to jedyne badanie uwzględnione w analizie klinicznej dla populacji mężczyzn.

W tabeli poniżej (Tabela 4) zaprezentowano zestawienie parametrów wykorzystanych w niniejszej analizie. Szczegółowy opis charakterystyk pacjentów włączanych do badań RCT zamieszczono w analizie klinicznej. [2]

Tabela 4.
Charakterystyka wejściowa populacji przyjęta w analizie ekonomicznej

Populacja	Wiek	Wartość współczynnika T-score (szyjka kości udowej)	Odsetek pacjentów z historią złamania kręgowego
Kobiety	72 lat	≤-2,16	23,6%
Mężczyźni	65 lat	≤-1,90	22,7%

Oszacowany na podstawie danych z polskiego badania epidemiologicznego Bielecki 2001 [40] średni wiek kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w Polsce oszacowany dla populacji powyżej 60 r. ż wyniósł 73 lata i nie odbiegał znacznie od wieku osób włączanych do badań RCT. W związku z powyższym nie uwzględniono danych dot. wieku populacji polskiej z badania Bielecki 2001 [40] w niniejszej analizie. Pozostałych charakterystyk populacji wyjściowej nie udało się ustalić w oparciu o polskie badania epidemiologiczne.

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Podsumowanie wyników analizy skuteczności: denosumab dodany do terapii standardowej vs terapia standardowa

Wartości RR dla występowania złamań dla analizowanej interwencji oraz komparatora określono w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny. Dokładny opis metodyki oraz uwzględnionych badań znajduje się w dokumencie [2]. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności, dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej z placebo dodanym do terapii standardowej po 12–36 miesiącach obserwacji łącznie dla wszystkich badań (Tabela 5). W analizie ekonomicznej przyjęto, że efektywność określona w analizie klinicznej może być interpretowana jako efektywność porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej w zestawieniu z terapią standardową.

Współczynniki redukcji ryzyka poszczególnych złamań określone zostały dla populacji kobiet. W analizie dla populacji mężczyzn przyjęto, że wartości poszczególnych współczynników są takie same jak w populacji kobiet. Konieczność przyjmowania wskazanego założenia uwarunkowana jest brakiem odpowiednich danych określonych w populacji mężczyzn. Jednocześnie, wyniki analizy klinicznej dla denosumabu [2] pozwalają oczekiwać, że zastosowane uproszczenie jest rozwiązaniem poprawnym: skuteczność denosumabu w zakresie wpływu na gęstość mineralną kości w populacji mężczyzn i kobiet jest podobna.

Tabela 5.
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową

Odsetek pacjentów z określonym punktem końcowym	RR [95%CI]
Scenariusz podstawowy analizy	
Złamania kręgosłupowe	0,32 [0,21; 0,48]
Złamania pozakręgosłupowe	0,81 [0,69; 0,95]
Złamania biodra	0,58 [0,36; 0,94]
Złamania nadgarstka	0,84 [0,64; 1,11]

Współczynniki redukcji ryzyka w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej uwzględniane są jako mnożniki dla prawdopodobieństwa złamań określonego typu. W przypadku terapii standardowej, prawdopodobieństwo złamania określone jest w oparciu o ryzyko złamań w populacji ogólnej pacjentów skalowane ze względu na obecność i stopień zaawansowania osteoporozy oraz wiek (bez dodatkowych korekt) (por. rozdz. 4.2.1 i 4.4.) W przypadku terapii z zastosowaniem denosumabu – tak wyznaczone prawdopodobieństwo jest dodatkowo mnożone przez odpowiedni współczynnik RR.

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności życia dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych szczegółowo opisany w aneksie do dokumentu w rozdziale 15.1.2. W ramach tego przeglądu odnaleziono systematyczne opracowanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z osteoporozą – Si 2014 [22]. Ze względu na aktualność i kompletność tego opracowania, zakres przeprowadzanego przeglądu systematycznego publikacji dotyczących użyteczności mógł zostać ograniczony do uzupełnienia i aktualizacji danych z pracy Si 2014.

W związku z powyższym, w niniejszym modelu oparto się na wartościach współczynników użyteczności wyznaczonych zestawionych w przeglądzie systematycznym Si 2014 oraz parametrów uzyskanych w ramach przeprowadzonej analizy uzupełniającej. Dane wykorzystane w ramach aktualizacji przeglądu opisane zostały w aneksie (rozdział 15.1.2.). Dla poszczególnych stanów zdrowia przeprowadzone zostały metaanalizy odpowiednich współczynników użyteczności (z badań opisanych w przeglądzie Si 2014 i z prac odnalezionych w ramach aktualizacji tego przeglądu).

W przeprowadzonej metaanalizie uwzględniono wyłącznie parametry użyteczności określone przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. W opracowaniu Si 2014 [22] przeprowadzono odrębnie metaanalizy parametrów użyteczności określone przy uwzględnieniu wszystkich kwestionariuszy jakości życia i przy uwzględnieniu wyłącznie współczynników opartych o kwestionariusz EQ-5D. Uzyskane tymi dwiema metodami wartości były bardzo zbliżone. Ze względu na to oraz z uwagi na zalecenia z polskich Wytycznych oceny technologii medycznych [36], zdecydowano się przeprowadzić uśrednienie współczynników wyznaczonych jedną metodą – EQ-5D.

Z przeprowadzonej metaanalizy, inaczej niż w opracowaniu Si 2014, wykluczono wielokrotne pomiary jakości życia u pacjentów bez złamań z badań oceniających wpływ farmakoterapii na jakość życia pacjentów. W przypadku takich opracowań uwzględniono wyłącznie bazowy poziom użyteczności (przed rozpoczęciem leczenia).

W ramach uzupełnienia przeglądu Si 2014 zweryfikowano również badania włączone do tego opracowania pod kątem danych o użyteczności stanów zdrowia u pacjentów ze złamaniami innymi niż złamania kręgosłupa, złamania biodra lub nadgarstka, ponieważ jakość życia pacjentów z innymi niż wskazane typami złamań nie była analizowana w tym przeglądzie. Weryfikacji poddano również parametry użyteczności, których poprawność budziła wątpliwości. Wszelkie zidentyfikowane niespójności danych zostały poprawione.

Metaanalizy dla użyteczności stanów zdrowia w stanach po złamaniach przeprowadzono oddzielnie dla pierwszego i kolejnych lat po złamaniu (w przypadku złamań nadgarstka i „innych złamań” – wyłącznie dla pierwszego roku po złamaniu). Uśredniając parametry użyteczności dla tych okresów zdecydowano się przyjąć następujące założenia:

- W przypadku użyteczności stanu zdrowia w pierwszym roku po złamaniu do obliczeń włączono parametry opisujące jakość życia w pierwszych 12 miesiącach po złamaniu włącznie z jakością życia ocenianą dokładnie po 12 miesiącach po złamaniu. Wyłączono przy tym wyniki raportowane bezpośrednio po złamaniu (definiowane w badaniach jako 0 miesięcy od złamania lub tuż po złamaniu) przyjmując, że spadek jakości życia następujący w pierwszym okresie po złamaniu nie jest reprezentatywny dla całego roku spędzanego w stanie „pierwszy rok po złamaniu”. Przyjęte rozwiązanie jest rozwiązaniem konserwatywnym – równocześnie uwzględnia się w średniej wartości raportowane dokładnie 12 miesięcy po złamaniu (gdy jego wpływ na jakość życia jest już ograniczony) i pomija wartości opisujące użyteczność stanu zdrowia 0 miesięcy po złamaniu, tj. w okresie, gdy jakość życia jest najniższa. Tym samym wpływ denosumabu na zmniejszenie częstości złamań w kontekście wpływu na jakość życia mógł zostać niedoszacowany.
- W przypadku danych opisujących pacjentów po złamaniach bez wskazania czasu, jaki upłynął od zdarzenia przyjęto, że czas ten wynosi powyżej 12 miesięcy.

W przypadku badań, w których nie raportowano parametrów SD, SE lub parametrów pozwalających na oszacowanie poziomu odchylenia przyjęto, że odchylenie standardowe jest równe średniej arytmetycznej z odchylen standardowych dla wszystkich pozostałych badań z danej grupy (pacjenci bez złamań lub pacjenci z określonym typem złamania). Konieczność takiego estymowania poziomu rozrzutu dotyczyła 18% wartości dla populacji bez złamań, 16% wartości dla populacji ze złamaniem biodra, 34% wartości dla populacji ze złamaniami kręgowymi i 0% wartości dla złamań nadgarstka i innych złamań. Estymacja brakujących parametrów odchylenia przeprowadzona została w oparciu o wszystkie badania włączone do danej podgrupy (tj. pacjenci bez złamań, pacjenci z określonym typem złamań), pomimo tego, że w dalszych obliczeniach część danych o użytecznościach była wykluczana z metaanaliz (uśredniano bowiem odrębnie wyniki w pierwszym roku i w kolejnych latach). Pozwoliło to z jednej strony wykorzystać więcej danych do przeprowadzonej estymacji, z drugiej – uniknąć przypisywania oddzielnych średnich dla badań obejmujących okres do roku i powyżej jednego roku po złamaniu. Ze względu na fakt, że metaanalizy przeprowadzono dla stosunkowo dużych zestawów wartości (od 10 wartości dla „innych złamań” do 78 wartości dla „osteoporoza przed złamaniem”) oraz ze względu na fakt, że w obliczeniach zastosowany został model losowy (DerSimonian i Lard) wpływ możliwych błędów opisanej estymacji parametrów rozrzutu na uzyskane wyniki jest niewielki.

Dla stanu „osteoporoza bez złamań” wykorzystano dane o jakości życia w populacjach pacjentów, którzy nie mieli złamań, lub którzy po złamaniu retrospektywnie określali jakość swojego życia bezpośrednio przed złamaniem. Dla określenia użyteczności w tym stanie wykorzystane zostały ponadto dane o użyteczności przypisywanej populacji ogólnej pacjentów z osteoporozą, tj. grupy definiowanej przez samo kryterium rozpoznania osteoporozy, niezależnie od występowania/niewystępowania u nich wcześniej złamań (tj. populacji, która mogła częściowo składać się z osób po złamaniach – bez szczegółowej historii tychże).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 6). Zwraca uwagę fakt, że uzyskana w obliczeniach użyteczność przypisana pacjentom po złamaniu nadgarstka jest wyższa niż użyteczność w populacji ogólnej. Ze względu na tę niespójność, przeprowadzono odrębną analizę dla parametru użyteczności w przypadku złamania nadgarstka. Dla tego parametru oceniona została proporcja pomiędzy użytecznością stanu zdrowia po złamaniu i przed złamaniem w badaniach, w których raportowano oba te wskaźniki. W każdym przypadku użyteczność po złamaniu była niższa niż użyteczność przed złamaniem, co potwierdza przekonanie o tym, że wynik uzyskany w metaanalizie nie opisuje poprawnie zależności pomiędzy wystąpieniem złamania nadgarstka i jakością życia. W związku z tym w dalszych obliczeniach uśredniona wartość proporcji pomiędzy jakością życia po złamaniu nadgarstka do jakości życia przed złamaniem została następnie odniesiona do wyniku metaanalizy dla użyteczności w populacji ogólnej pacjentów z osteoporozą. Metaanalizy oraz analizowane oddzielnie dane dla użyteczności po złamaniu nadgarstka przedstawione zostały w aneksie (rozdział 15.5).

Tabela 6.
Źródła wartości użyteczności - metaanalizy

Stan modelu	Wynik metaanalizy
Użyteczność ogólna – pacjenci z osteoporozą	0,769 [0,755; 0,783]
Złamanie biodra – 1. rok	0,563 [0,508; 0,617]
Złamanie kręgowo – 1. rok	0,532 [0,492; 0,573]
Złamanie nadgarstka – metaanaliza pierwotna	0,797 [0,761; 0,833]
Złamanie nadgarstka – przeliczenia dodatkowe	0,707 [0,694; 0,720] (= użyteczność ogólna x 0,92)
Inne złamania	0,708 [0,651; 0,765]
Złamanie biodra – 2. rok i kolejne lata	0,627 [0,577; 0,678]
Złamanie kręgowo – 2. rok i kolejne lata	0,686 [0,660; 0,712]

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz są spójne (poza usuniętą niespójnością dotyczącą złamań nadgarstka), a uwzględnienie w obliczeniach badań wyszukanych w sposób systematycznych przekłada się na ich wiarygodność. W związku z powyższym, w analizie wrażliwości dla parametrów użyteczności testowano wyłącznie scenariusze przyjęcia wartości użyteczności na poziomie dolnych/górnym krańców przedziałów ufności dla estymowanych wartości. Nie analizowano odrębnych scenariuszy z alternatywnie wyznaczonymi parametrami użyteczności, ponieważ w ramach wyznaczania parametrów dla obliczeń podstawowych nie przyjmowano niepewnych i nie konserwatywnych założeń, które wymagałyby weryfikacji a w każdym przypadku skorzystano ze wszystkich dostępnych danych w zakresie poszczególnych parametrów. Co za tym idzie wyznaczone przedziały ufności zawierają pełną informację o poziomie zmienności określonych wartości średnich.

3.4. Koszty

Koszty w analizie opracowane zostały w oparciu o badanie przeprowadzone w populacji kobiet. W analizie przyjęto jednak, że koszty związane z poszczególnymi stanami zdrowia związanymi z osteoporozą w populacji mężczyzn są takie same jak w populacji kobiet i nie były one analizowane oddzielnie. Jedyne wprowadzone rozróżnienie dotyczy preparatów hormonalnych stosowanych u kobiet po menopauzie, które to preparaty nie zostały uwzględnione w ocenie kosztów prowadzenia terapii pacjentów z osteoporozą bez złamań w analizie.

W celu określenia aktualnych kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto się na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego - akronim OSTEO) przeprowadzonego przez firmę ██████████ wśród specjalistów zajmujących się leczeniem pacjentek z osteoporozą oraz leczeniem złamań osteoporotycznych. Na podstawie dokumentacji lekarskiej zebrano dane dotyczące liczby wizyt specjalistycznych, diagnostyki, procedur szpitalnych (w przypadku złamań), stosowanych leków i ich dawki, stosowanego w trakcie leczenia sprzętu ortopedycznego. W ankiecie wzięło udział 42 specjalistów, a do badania włączono pacjentki ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną bez złamań osteoporotycznych, pacjentki w pierwszym oraz drugim roku po złamaniu - łącznie 207 pacjentek (Tabela 7). W ramach przeprowadzonego badania każdy z wybranych specjalistów zobowiązany został do uzupełnienia przygotowanej na potrzeby badania ankiety. Zebrane dane opisujące historię choroby pacjentek leczonych przez specjalistów na przestrzeni co najwyżej ostatnich pięciu lat posłużyły do wyznaczenia schematu leczenia osteoporozy i złamań osteoporotycznych.

W analizie założono, że koszty leczenia złamań mężczyzn z osteoporozą są na takim samym poziomie jak koszty leczenia złamań u kobiet.

Tabela 7.
Liczba pacjentek skategoryzowana pod względem rodzaju złamań i lekarza prowadzącego

Liczba pacjentek włączonych do badania				
Typ pacjentek z osteoporozą	Lekarz I kontaktu	Reumatolog	Ginekolog	Ortopeda
Bez złamań	20	21	17	24
I rok po złamaniu kości udowej	0	0	0	21
I rok po złamaniu kręgow	0	0	0	22
I rok po złamaniu nadgarstka	0	0	0	24
II rok po złamaniu	18	24	16	0
Liczba lekarzy				
Liczba lekarzy danej specjalizacji biorących udział w ankiecie	8	9	6	19

W celu oszacowania kosztów związanych z leczeniem pacjentek ze złamaniami, które nie wymagają hospitalizacji skorzystano z opinii eksperta (████████████████████, rozdz. 15.7) dotyczącej zużycia zasobów.

W analizie nie uwzględniono kosztów występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków osteoporotycznych.

W analizie nie uwzględniano kosztów związanych z diagnozą osteoporozy ze względu na przyjęcie założenia, iż pacjentki zgłaszają się do lekarza specjalisty ze zdiagnozowaną chorobą. Nie uwzględniono również wizyt domowych związanych z prowadzonym leczeniem pacjentek postmenopauzalnych.

3.4.1. Koszty jednostkowe

3.4.1.1. Wizyty ambulatoryjne

Roczną liczbę ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych jakie odbywają pacjentki z osteoporozą (bez złamań oraz z poszczególnymi typami złamań) oraz rodzaj wykonywanych badań i testów diagnostycznych zaczerpnięto z badania OSTEOPRO 2009.

Badania diagnostyczne przeprowadzane w ramach porad specjalistycznych obejmują: morfologię, poziom elektrolitów, testy koagulacyjne INR, APTT, hormony tarczycy, badanie funkcji nerek, próbę wątrobową, glukozę, badanie moczu, RTG klatki piersiowej, RTG miejsca złamania, BMD, MRI, USG brzucha, USG z Dopplerem, tomografię komputerową, EKG, echo serca.

Roczna liczba wizyt ambulatoryjnych oraz odsetek pacjentek odbywających poszczególne wizyty została zaprezentowana w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Odsetek pacjentek z osteoporozą bez złamań odbywających poszczególne wizyty ambulatoryjne

Kolejny numer wizyty ambulatoryjnej	Odsetek pacjentek
1	██████
2	██████
3	██████
4	██████
5	██████
6	██████
7	██████

Liczba ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych przypadająca na pacjentkę w pierwszym oraz kolejnych latach po złamaniu została przedstawiona w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Liczba ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych przypadająca na pacjentkę w pierwszym i kolejnych latach po złamaniu

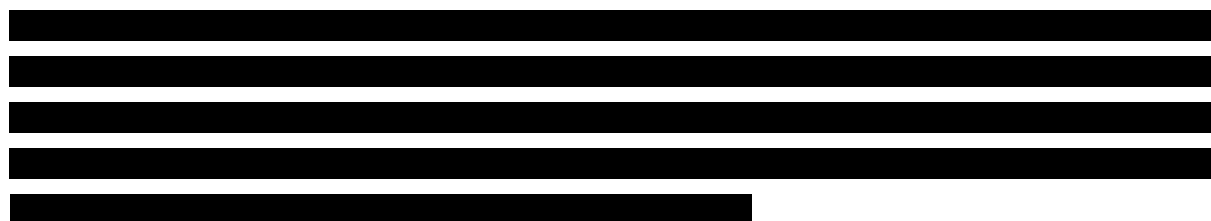
Parametr	Wizyta u ortedy	Wizyta u rehabilitanta	Wizyta u innego specjalisty*
I rok po złamaniu			
Złamanie biodra			
Liczba wizyt/pacjenta	■	■	■
Odsetek wizyt 3 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 2 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 1 typu	■	■	■
Złamanie kręgu			
Liczba wizyt/pacjenta	■	■	■
Odsetek wizyt 3 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 2 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 1 typu	■	■	■
Złamanie nadgarstka			
Liczba wizyt/pacjenta	■	■	■
Odsetek wizyt 3 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 2 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 1 typu	■	■	■
II rok po złamaniu			
Złamanie biodra			
Liczba wizyt/pacjenta	■	■	■
Odsetek wizyt 3 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 2 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 1 typu	■	■	■
Złamanie kręgu			
Liczba wizyt/pacjenta	■	■	■
Odsetek wizyt 3 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 2 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 1 typu	■	■	■
Złamanie nadgarstka			
Liczba wizyt/pacjenta	■	■	■
Odsetek wizyt 3 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 2 typu	■	■	■
Odsetek wizyt 1 typu	■	■	■

*Geriatra, reumatolog, ginekolog

**Uwzględniono zarówno ankietowanych lekarzy jak i odpowiedzi „ortopeda” w pytaniu o wizyty u innych specjalistów

***Rozliczenie w ramach porady lekarskiej rehabilitacyjnej

Badanie OSTEO 2009 zostało zaprojektowane w 2009 roku zgodnie z obowiązującymi w tym czasie zasadami rozliczania świadczeń przez NFZ. Należy zaznaczyć, iż od tego czasu zmieniły się zasady rozliczania świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W celu oszacowania kosztów wizyt specjalistycznych skorzystano z danych zawartych w zarządzeniu nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r [41]. Wymienione w badaniu OSTEO 2009 testy i badania diagnostyczne dopasowano do odpowiednich rodzajów świadczeń zgodnie z obowiązującymi listami świadczeń specjalistycznych. Koszt badań kosztochłonnych (tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny) uzyskano jako średnią z wartości punktowej świadczeń wliczanych do poszczególnych zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (odpowiednio tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego) przemnożoną przez koszt punktu NFZ, określony na podstawie kontraktów zawartych na 2014 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami w ramach analizowanego zakresu świadczeń.



Szczegóły zostały zaprezentowane w tabelach poniżej (Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 10.
Wartość punktowa badania USG Doppler

USG Doppler		
Lista AOS	Rodzaj świadczenia AOS	Wartość punktowa
w9 badania dodatkowe - grupa 8	W17 świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10
w10 badania dodatkowe - grupa 9	W17 świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10
średnia		10

Tabela 11.
Wartość punktowa badania Echo serca

Echo serca (echokardiografia)		
Lista AOS	Rodzaj świadczenia AOS	Wartość punktowa
w10 badania dodatkowe - grupa 9	W17 świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10

Tabela 12.
Wartość punktowa badania rezonansu magnetycznego

Badanie rezonansu magnetycznego		
Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.03.00.0000076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	55

Badanie rezonansu magnetycznego		
5.03.00.0000079	MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	70
5.03.00.0000100	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	65
5.03.00.0000101	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	80
5.03.00.0000102	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	85
5.03.00.0000103	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	100
5.03.00.0000105	Badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym - MR	75
Średnia		76

Tabela 13.
Wartość punktowa badania tomografii komputerowej

Badania tomografii komputerowej		
Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	30
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	40
5.03.00.0000071	TK: innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	45
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	45
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	60
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	65
5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	50
Średnia		48

Wycenę każdego z typów wizyt specjalistycznych przedstawionych w Tabeli 9 oparto na zarządzeniach Prezesa NFZ oraz Informatorze o umowach NFZ. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Rodzaje świadczeń ambulatoryjnych w ramach których odbywały się wizyty pacjentek ze złamaniami

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt wizyty specjalistycznej
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,00 zł	35,00 zł
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	10,00 zł	70,00 zł
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	10,00 zł	130,00 zł

Do kosztów wizyt ambulatoryjnych zostały doliczone koszty (przy uwzględnieniu odsetka pacjentów u których wykonywane jest poszczególne badanie) związane z wykonywanymi badaniami kosztochłon-

nymi (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa) oraz koszty wykonywania badania echa serca oraz USG Dopplera. Całkowite koszty wizyt ambulatoryjnych, uwzględniających badania kosztowne oraz badanie echo serca i USG Dopplera, zostały oszacowane dla osteoporozy bez złamań, poszczególnych typów złamań osteoporotycznych w podziale na pierwszy rok od złamania oraz drugi i kolejne lata po złamaniu oraz dla pacjentów, którzy nie wymagają hospitalizacji.

3.4.1.2. Hospitalizacja

Na podstawie wyników badania ankietowego OSTE0 2009 określono kody JGP dla stosowanych procedur szpitalnych w przypadku złamań biodra, kręgu oraz nadgarstka. W celu oszacowania odsetka pacjentek hospitalizowanych z powodu złamania biodra lub kręgu (z odpowiednim typem złamania) skorzystano z danych zawartych w Statystykach JGP [42]. Taki sposób szacowania odsetka pacjentek pozwolił na uwzględnienie jedynie pacjentek z odpowiednim typem złamania. W przypadku złamania nadgarstka odsetki pacjentek szacowano korzystając z całkowitej liczby hospitalizacji rozliczanych daną grupą JGP.

Odsetki pacjentek hospitalizowanych w ramach poszczególnych grup JGP z podziałem na typ złamania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Odsetek hospitalizacji pacjentek w podziale na poszczególne grupy JGP i rodzaje złamań

Kategoria	Grupa JGP							
Hospitalizacja w I roku po złamaniu								
Złamanie biodra								
Kod grupy JGP	■	■	■	■	■	■	■	■
Udział	■	■	■	■	■	■	■	■
Złamanie kręgu								
Kod grupy JGP	■	■	■	■	■	■		
Udział	■	■	■	■	■	■		
Złamanie nadgarstka								
Kod grupy JGP	■	■	■	■				
Udział	■	■	■	■				
Ponowna hospitalizacja w I roku po złamaniu								
Złamanie biodra								
Kod grupy JGP	■							
Udział	■							
Hospitalizacja w II roku po złamaniu								
Złamanie biodra								
Kod grupy JGP	■	■	■					
Udział	■	■	■					

Zestawienie kosztów hospitalizacji rozliczanych w ramach poszczególnych grup JGP wyznaczonych na podstawie Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ [43] zawarto w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Koszt hospitalizacji rozliczanych w ramach poszczególnych grup JGP

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Cena / punkt NFZ	Koszt w zł
H02	5.51.01.0008002	Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego *	101		5 252,00 zł
H04	5.51.01.0008004	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita cementowa, bipolarna biodra *	165		8 580,00 zł
H05	5.51.01.0008005	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana, bezcementowa biodra *	234		12 168,00 zł
H06	5.51.01.0008006	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra lub kolana z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego *	383		19 916,00 zł
H07	5.51.01.0008007	Endoprotezoplastyka rewizyjna częściowa *	257		13 364,00 zł
H08	5.51.01.0008008	Endoprotezoplastyka rewizyjna całkowita *	490		25 480,00 zł
H09	5.51.01.0008009	Zabiegi operacyjne - rewizyjne z powodu aseptycznego obluzowania lub z towarzyszącym	175		9 100,00 zł
H10	5.51.01.0008010	Zabiegi operacyjne - rewizyjne w przypadkach infekcji wokół protezy *	305		15 860,00 zł
H32	5.51.01.0008032	Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy *	89		4 628,00 zł
H42	5.51.01.0008042	Duże zabiegi na kończynie górnej *	82	52 zł	4 264,00 zł
H43	5.51.01.0008043	Średnie zabiegi na kończynie górnej *	25		1 300,00 zł
H51	5.51.01.0008051	Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa *	504		26 208,00 zł
H52	5.51.01.0008052	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów *	270		14 040,00 zł
H53	5.51.01.0008053	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów *	180		9 360,00 zł
H55	5.51.01.0008055	Zabiegi artroskopowe i przezskórne w zakresie kręgosłupa *	67		3 484,00 zł
H56C	5.51.01.0008057	Zespoły bólowe kręgosłupa < 4 dni	12		624,00 zł
H56D	5.51.01.0008058	Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni	30		1 560,00 zł
H62	5.51.01.0008062	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej *	88		4 576,00 zł
H63	5.51.01.0008063	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej *	69		3 588,00 zł
H64	5.51.01.0008064	Mniejsze złamania lub zwichnięcia*	16		832,00 zł
H66	5.51.01.0008066	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa > 10 dni	93		4 836,00 zł
H67	5.51.01.0008067	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa	46		2 392,00 zł

3.4.1.3. Sprzęt ortopedyczny

Pacjenci z osteoporozą, a zwłaszcza pacjenci po złamaniach, wykorzystują sprzęt ortopedyczny częściowo lub całkowicie finansowany przez NFZ. W celu oszacowania kosztów jego stosowania przeanalizowano odpowiedzi z badania ankietowego OSTEOP 2009 pod kątem związku pomiędzy rodzajem wykorzystywanego sprzętu ortopedycznego a miejscem wystąpienia złamania. W trakcie badania OSTEOP 2009 zbierano rzeczywiste dane o pacjentach, w związku z tym w oszacowaniu kosztów nie brano pod uwagę sprzętu ortopedycznego niezwiązanego bezpośrednio z danymi typem złamania.

Odrzucone zostały opinie o użytym sprzęcie ortopedycznym nieadekwatnym do opisywanego miejsca złamania, uznając je za błędy losowe. W szczególności odrzucone odpowiedzi dotyczące sprzętu ortopedycznego niezwiązanego z danym rodzajem złamania nie zostały również uwzględnione w przypadku osteoporozy bez złamań.

Zestawienie danych uzyskanych na podstawie ankiet przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Odsetek pacjentek ze złamaniami korzystających z poszczególnych rodzajów sprzętu ortopedycznego

Typ złamania	Gips	Temblak	Laska	Stabilizator nadgarstka	Balko- nik	Sznu- rówka	Orteza szyjna	Kule	Gorset	Wózek inwalidzki
I rok po złamaniu										
Złamanie biodra	I	I	■	I	■	I	I	■	■	■
Złamanie kręgu	I	I	■	I	■	■	■	■	■	I
Złamanie nadgarstka	■	■	I	■	I	I	I	I	I	I
II rok po złamaniu										
Złamanie biodra	I	I	■	I	■	I	I	■	■	I
Złamanie kręgu	I	I	■	I	■	I	I	■	■	I

Koszty i sposoby finansowania uwzględnionych w analizie sprzętów ortopedycznych przyjęto na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. [44]. Roczne koszty związane z korzystaniem z poszczególnych rodzajów sprzętów ortopedycznych wyznaczone zostały na podstawie limitu cen dla poszczególnych typów sprzętów podzielonego przez średni okres jego użytkowania. W celu wyznaczenia kosztów z perspektywy płatnika wykorzystano dane dotyczące wysokości udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie ceny sprzętu ortopedycznego.

Wykaz sprzętu ortopedycznego i sposobu jego finansowania został przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Wykaz sprzętu ortopedycznego uwzględnionego w analizie

Sprzęt ortopedyczny	Sposób finansowania		Limit ceny
	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie ceny	Sredni okres użytkowania	
Wózek inwalidzki ręczny	0 %	5 lat	600 zł
Kula pachowa	30%	3 lata	40 zł
Kula łokciowa ze stopniową regulacją	30%	3 lata	30 zł
Balkon k albo podpórka ułatwiająca chodzenie	30%	5 lat	240 zł
Gorset stabilizująco-unieruchamiający	10%	3 lata	260 zł
Orteza ręki stabilizująca lub korygująca (z wyłączeniem aparatu Stacka i Capenera)	10%	3 lata	160 zł
Orteza (sznurówka) lędźwiowo-krzyżowa ze stalkami lub fiszbinami	10 %	3 lata	200 zł
Półgorsetowa orteza szyjna	10%	3 lata	200 zł

3.4.1.4. Rehabilitacja

W przeprowadzonym badaniu ankietowym OSTEOPRO 2009 uwzględniono również wizyty w poradniach specjalistycznych rehabilitacyjnych związane z leczeniem pacjentek po złamaniu osteoporotycznym.

W celu oszacowania kosztów poszczególnych wizyt skorzystano z danych zawartych w zarządzeniu nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ [45], natomiast koszt punktu NFZ oszacowano jako średnia wartość punktów (w ramach poszczególnych rodzajów świadczeń) z umów zawartych w 2015 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami ważona wielkością poszczególnych kontraktów [46]. Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Koszt jednostkowy świadczeń rehabilitacyjnych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt wizyty specjalistycznej
5.11.00.0000001	porada lekarska rehabilitacyjna	26	1,10 zł	28,60 zł
5.11.00.0000003	wizyta fizjoterapeutyczna	13	1,00 zł	13,00 zł
5.11.00.0000004	wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych	18	1,00 zł	18,00 zł

W trakcie leczenia pacjentów z osteoporozą po złamaniu stosowana jest rehabilitacja prowadzona w ośrodkach wyspecjalizowanych, dysponujących odpowiednim sprzętem i wykwalifikowanym personelem. Stosowane zabiegi rehabilitacyjne w przypadku pacjentek po złamaniach obejmują: kinezyterapię, krioterapię, jonoforezę, zabiegi polem magnetycznym, laseroterapię oraz hydroterapię.

Wśród ankietowanych specjalistów tylko 10 udzieliło odpowiedzi na pytania dotyczące konkretnych zabiegów. Dostępne dane umożliwiają wyznaczenie średniej liczby zabiegów rehabilitacyjnych w roku

pierwszym i kolejnych latach po złamaniu. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że najczęściej stosowanymi zabiegami rehabilitacyjnymi są w przypadku złamań u pacjentek z osteoporozą

Szczegółowe wyniki badania ankietowego OSTE0 2009 dotyczące liczby zabiegów rehabilitacyjnych zostały przedstawione poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Najczęściej występująca liczba zabiegów rehabilitacyjnych – dane z OSTE0 2009

Rok	Rodzaj złamania	Kinezyterapia	Krioterapia	Elektrostymulacja	Jonoforeza	Pole magnetyczne	Laseroterapia	Hydroterapia
I	Złamanie biodra	■	■	■	■	■	■	■
	Złamanie kręgu	■	■	■	■	■	■	■
	Złamanie nadgarstka	■	■	■	■	■	■	■
II	Złamanie biodra	■	■	■	■	■	■	■
	Złamanie kręgu	■	■	■	■	■	■	■

Koszt poszczególnych zabiegów rehabilitacyjnych został przyjęty na podstawie zarządzenia nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. [45]. W przypadku, gdy ankietowani lekarze podawali grupę świadczeń rehabilitacyjnych przyjmowano do analizy średni koszt zabiegów z danej grupy.

Tabela 21.
Katalog świadczeń - rehabilitacja

Kod świadczenia	Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa	
		W warunkach ambulatoryjnych	W warunkach domowych
Kinezyterapia			
5.11.01.0000073, 5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje)- nie mniej niż 30 min.**	25	50
5.11.01.0000075, 5.11.04.0000075	ćwiczenia wspomagane*	8	16
5.11.01.0000067, 5.11.04.0000067	Pionizacja	8	16
5.11.01.0000068, 5.11.04.0000068	ćwiczenia czynne w odciążeniu i czynne w odciążeniu z oporem*	6	12
5.11.01.0000069, 5.11.04.0000069	ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem*	6	12
5.11.01.0000070, 5.11.04.0000070	ćwiczenia izometryczne*	6	12
5.11.01.0000013, 5.11.04.0000013	nauka czynności lokomocji*	8	16
5.11.01.0000015, 5.11.04.0000015	Wyciągi	7	14

Kod świadczenia	Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa	
		W warunkach ambulatoryjnych	W warunkach domowych
5.11.01.0000016, 5.11.04.0000016	inne formy usprawniania (kinezyterapia)*	5	10
5.11.01.0000072	ćwiczenia grupowe ogólnie usprawniające (nie więcej niż 10 pacjentki na 1 terapeutę)	1	
Masaż			
5.11.01.0000019, 5.11.04.0000019	masaż suchy - częściowy - minimum 20 minut na jednego pacjenta w tym min. 15 minut czynnego masażu	10	20
5.11.01.0000065, 5.11.04.0000065	masaż limfatyczny ręczny - leczniczy	12	24
5.11.01.0000066, 5.11.04.0000066	masaż limfatyczny mechaniczny - leczniczy	6	12
5.11.01.0000021	masaż podwodny – hydropowietrzny	10	-
5.11.01.0000022	masaż podwodny miejscowy	10	-
5.11.01.0000023	masaż podwodny całkowity	15	-
5.11.01.0000052	masaż mechaniczny	4	-
Elektrolecznictwo			
5.11.01.0000024, 5.11.04.0000024	galwanizacja	4	8
5.11.01.0000025, 5.11.04.0000025	Jonoforeza	5	10
5.11.01.0000026	kąpiel czterokomorowa	10	-
5.11.01.0000027	Kąpiel elektryczna – wodna całkowita	14	-
5.11.01.0000028, 5.11.04.0000028	elektrostymulacja	7	14
5.11.01.0000029, 5.11.04.0000029	Tonoliza	6	12
5.11.01.0000030, 5.11.04.0000030	prądy diadynamiczne	4	8
5.11.01.0000031, 5.11.04.0000031	prądy interferencyjne	4	8
5.11.01.0000032, 5.11.04.0000032	prądy TENS	4	8
5.11.01.0000033, 5.11.04.0000033	prądy TRAEBERTA	4	8
5.11.01.0000034, 5.11.04.0000034	prądy KOTSA	4	8
5.11.01.0000035, 5.11.04.0000035	ultradźwięki miejscowe	6	12
5.11.01.0000036, 5.11.04.0000036	ultrafonoforeza	7	14
Leczenie polem elektromagnetycznym			
5.11.01.0000037	impulsowe pole elektromagnetyczne wysokiej częstotliwości	6	-
5.11.01.0000038	diatermia krótkofalowa, mikrofalowa	6	-

Kod świadczenia	Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa	
		W warunkach ambulatoryjnych	W warunkach domowych
5.11.01.0000039, 5.11.04.0000039	impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości	3	6
Światłolecznictwo i ciepłolecznictwo			
5.11.01.0000076, 5.11.04.0000076	naświetlanie promieniami IR, UV – miejscowe	3	6
5.11.01.0000042, 5.11.04.0000042	laseroterapia - skaner	3	6
5.11.01.0000043, 5.11.04.0000043	laseroterapia punktowa	6	12
5.11.01.0000046	okłady parafinowe	4	-
Hydroterapia			
5.11.01.0000049	kąpiel wirowa kończyn	7	-
5.11.01.0000050	inne kąpiele - wirowa w tanku	15	-
5.11.01.0000051	natrysk biczowy, szkocki, stały płaszczowy, inne natryski	10	-
Krioterapia			
5.11.01.0000055	krioterapia - zabieg w kriokomorze	25	-
5.11.01.0000074	krioterapia - miejscowa (pary azotu)	8	-
Balneoterapia			
5.11.01.0000058	okłady z borowiny - ogólne	8	-
5.11.01.0000059, 5.11.04.0000059	okłady z borowiny - miejscowe	6	12
5.11.01.0000060	kąpiel borowinowa, solankowa, kwasowęglowa, siarczkowo - siarkowodorowa, w suchym CO ₂	12	-
5.11.01.0000061	Fango	7	-

3.4.1.5. Leczenie ambulatoryjne pacjentek niewymagających hospitalizacji po złamaniu osteoporotycznym

W analizie oszacowano koszty leczenia ambulatoryjnego pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym, które nie wymagają hospitalizacji. Przyjęto w analizie, iż złamanie biodra wymaga w każdym przypadku leczenia szpitalnego, w związku z czym koszty dotyczące tego rodzaju złamania zostały oszacowane w rozdziałach powyżej. Odsetek pacjentek ze złamaniem, które nie wymagają leczenia szpitalnego zaczerpnięto z publikacji Drozdowska 2009 [47]. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie opinii eksperta (██████████, rozdz. 15.7). Szczegółowe dane zostały zawarte w tabelach poniżej (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22.
Odsetek pacjentek leczonych ambulatoryjnie -Drozdowska 2009 [47]

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

Tabela 23.
Koszty jednostkowe leczenia ambulatoryjnego pacjentek niewymagających hospitalizacji

Parametr	Wartość podana przez eksperta	Wartość uwzględniona w analizie
Złamanie kręgu		
Liczba badań RTG w pierwszym roku	1-2	1,5
Liczba wizyt ambulatoryjnych w pierwszym roku (nie wliczając założenia gorsetu)	2-3	2,5
Gorset (odsetek pacjentek)	100%	100%
Odsetek pacjentek wymagających MRI	5%	5%
Odsetek pacjentek wymagających TK	20%	20%
Średnia liczba wizyt u fizjoterapeuty	1	1
Średnia liczba zabiegów rehabilitacyjnych	30	30
Złamanie nadgarstka		
Nastawienie złamania	100%	100%
Przegipsowanie	15%	15%
Temblak (odsetek pacjentek)	100%	100%
Liczba badań RTG w pierwszym roku	4	4
Liczba wizyt ambulatoryjnych w pierwszym roku	4-5	4,5
Odsetek pacjentek wymagających MRI	0%	0%
Odsetek pacjentek wymagających TK	0%	0%
Średnia liczba wizyt u fizjoterapeuty	1	1
Średnia liczba zabiegów rehabilitacyjnych	10-15	12,5

Rodzaje preparatów przyjmowane przez pacjentki oraz czas trwania terapii zostały określone na podstawie opinii eksperta (██████████). Dzienny koszt leczenia daną grupą leków skalkulowano jako średnią wartość z kosztów otrzymanych w leczeniu pacjentek wymagających hospitalizacji. Szczegółowe wartości zamieszczono poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Zużycie leków w leczeniu ambulatoryjnym pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym

Grupa leków	Złamanie kręgu		Złamanie nadgarstka	
	Odsetek pacjentek	Średni czas leczenia	Odsetek pacjentek	Średni czas leczenia
Przeciwwkrzepowe	████	████	██	█
Przeciwbólowe	████	████	████	████

Grupa leków	Złamanie kręgu		Złamanie nadgarstka	
	Odsetek pacjentek	Średni czas leczenia	Odsetek pacjentek	Średni czas leczenia
Przeciwobrzękowe	■	■	■	■
Preparaty wapnia	■	I	■	I

*Koszt zaniedbano ze względu na trudności w określeniu otrzymywanej dawki oraz brak refundacji preparatów

3.4.1.6. Leki i dawkowanie

Istotnym zagadnieniem ujętym w badaniu ankietowym OSTEOPRO 2009 jest stosowanie leków i sposobu ich dawkowania w populacji chorych na osteoporozę. Ankietowani specjaliści wyodrębnili szereg leków osteoporotycznych typowych dla choroby jak i preparatów wapnia i witaminy D, a także leki przeciwbólowe, przeciwzakrzepowe i inne.

Leki osteoporotyczne wyszczególniono jako odrębną kategorię, nie włączając ich kosztu do niniejszego opracowania. Przyjęto w analizie, iż denosumab stanowi jedyny lek osteoporotyczny stosowany przez pacjentki. W tabelach poniżej zaprezentowano wykaz leków (poza lekami osteoporotycznymi) stosowanych w leczeniu pacjentek ze złamaniami oraz pacjentek bez złamań osteoporotycznych. W obliczeniach wykorzystano ceny opakowań poszczególnych preparatów charakteryzujących się najniższą ceną za zdefiniowaną dawkę dobową (DDD) danej substancji.

Ceny poszczególnych preparatów przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. [5]. Ceny preparatów nier refundowanych uzyskano z portalu internetowego Medycyna Praktyczna [48]. Szczegóły zawarto poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Wykaz cen leków

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Odpłatność pacjenta	Dopl. NFZ [zł]	Cena detaliczna [zł]
Preparaty wapnia i witaminy D						
Alfadiol	kaps. miękkie	1 mcg	100 kaps (2 x 50 szt.)	Ryczałt	8,53	19,20
Calcium Kraków	tabl. mus.	0,177 g jonów wapnia	14 tabl	Pełnopłatny	0,00	5,90
Calcium 500 D	proszek mus.	3,875 g laktogluconianu, 250 j.m. cholekalcyferolu, 60 mg kwasu askorbinyowego	60 torebek 5,4 g	Pełnopłatny	0,00	48,53
Calperos 1000	kaps.	1g	100 kaps	Pełnopłatny	0,00	49,76
Filomag B6	tabl..	40 mg jonów magnezu + 5 mg pirydoksyny chlorowodorku	75 tabl.	Pełnopłatny	0,00	16,49
Magne B6	tabl. powl.	48 mg	50 tabl.	Pełnopłatny	0,00	15,11

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Odpłatność pacjenta	Dopł. NFZ [zł]	Cena detaliczna [zł]
Orocal D3	tabl. do żucia	0,5 g wapnia, 0,01 mg cholekalcyferolu	30 tabl.	Pełnopłatny	0,00	18,91
Osteogenon	tabl. powł.	0,83 g OHC	40 tabl.	Pełnopłatny	0,00	41,35
OsteoDiag	tabl. powł.	1 g cytrynianu wapnia, 0,005 mg cholekalcyferolu, 0,005 g pirydoksyny	60 tabl.	Pełnopłatny	0,00	24,60
Vigantoletten 1000	tabl.	1000 j.m. = 0,025 mg	30 tabl.	Pełnopłatny	0,00	13,63
Calperos D3 (VicalVit)	proszek mus.	0,5 g jonów wapnia (w postaci węglanu wapnia), 200 j.m. witaminy D3	20 saszetek 5 g	Pełnopłatny	0,00	7,85
Vitrum D3	kapsułki	25 µg (1000 j.m.)	120 kaps.	Pełnopłatny	0,00	34,84
Vitrum Calcium 1250 + Vitaminum D3	tabletki powlekane	500 mg jonów wapnia (w postaci węglanu wapnia), 200 j.m. wit. D3	120 tabl.	Pełnopłatny	0,00	59,48
Leki przeciwbólowe						
Minesulin	tabletki	0,1 g	30 tabl.	50%	3,86	15,98
Diclac 150	tabletki powlekane dojelitowe	0,15 g	20 tabl.	50%	7,73	16,40
Ibuprom Max	draż.	0,4 g	48 draż.	Pełnopłatny	0,00	26,24
Profenid	tabl. powł.	0,1 g	30 kaps.	50%	5,15	11,83
Ketonal Forte	tabletki powlekane	100 mg	30 tabl.	50%	5,15	14,67
Nimesil	gran.do p.zaw.doust.	0,1 g	30 sasz.a 2g	50%	9,05	18,10
Olfen 75 SR	tabletki powlekane o przedł. uwalnianiu	0,075 g	30 tabl.	30%	5,80	15,07
Oratram 200	tabl. o przedł. uwalnianiu	0,2 g	50 tabl.	30%	66,70	46,69
Tramal	roztwór do wstrzyknięć	0,1 g/2ml (100 mg w amp.)	5 amp.a 2ml	30%	6,13	8,76
Profenid	tabletki powlekane	0,1 g	30 tabl.	50%	5,15	11,83
Poltram	krople doustne	0,1 g/1ml	96 ml	30%	53,79	76,84
Zaldiar	tabl. powł.	0,0375 g chlorowodoru tramadolu, 0,325 g paracetamolu	90 tabl.	Pełnopłatny	0,00	47,39
Leki przeciwzakrzepowe						
Clexane	rozt.do wstrz.podsk.	0,08 g/0,8ml	10 amp.-strz.a 0,8ml	Ryczałt	196,85	201,12
Fragmin	rozt.do wstrz.podsk.	10 000 j.m.	5 amp.-strz. 0,4 ml	Ryczałt	97,14	100,34
Fraxodi	rozt.do wstrz.podsk/doż.	19000j.m./ml	10 amp.-strz. 1ml	Ryczałt	335,83	342,94
Leki przeciwobrzękowe						
Aescin	tabl. powlekane	0,02 g	90 tabl.	Pełnopłatny	0,00	47,33

W analizie przyjęto, iż preparat Prolia® podawany jest pacjentom w trakcie dwóch dodatkowych wizyt ambulatoryjnych. Koszty związane z podaniem denosumabu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28). W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, iż podanie denosumabu nie wiąże się z koniecznością przeprowadzenia dwóch dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

Tabela 28.
Koszty związane z podaniem denosumabu

Rodzaj świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt	Koszt jednego podania	Liczba podań w roku	Roczny koszt podania
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,00 zł	35,00 zł	2	70,00 zł

Leki w terapii osteoporozy w pierwszym roku po złamaniu

W pierwszym roku po złamaniu uwzględniono leki stosowane po hospitalizacji (wynikłej ze złamania), po ponownej hospitalizacji oraz przepisane w trakcie dalszej terapii. W tabeli poniżej (Tabela 29) zaprezentowano leki stosowane przez pacjentki z uwzględnieniem podziału na miejsce złamania. W przypadku terapii trwającej ponad rok od momentu złamania uwzględniono w obliczeniach koszt generowany w trakcie rocznej terapii.

Tabela 29.
Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w roku, w którym wystąpiło złamanie

Nazwa leku	Zużycie w przypadku złamania biodra	Zużycie w przypadku złamania kręgu	Zużycie w przypadku złamania nadgarstka
Preparaty wapnia i witaminy D3			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	
██████████		██████████	
██████████		██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
Leki przeciwbólowe			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████		
██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████		
██████████	██████████		
██████████	██████████		██████████
██████████	██████████		
██████████		██████████	
██████████		██████████	██████████

Nazwa leku	Zużycie w przypadku złamania biodra	Zużycie w przypadku złamania kręgu	Zużycie w przypadku złamania nadgarstka
Leki przeciwzakrzepowe			
██████	██████	██████	██████
██████	██████		
██████	██████	██████	██████
Leki przeciwobrzękowe			
██████	██████		
██████	██████		██████
Antybiotyki			
██████	██████		

Leki stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu

Dla kolejnych lat po złamaniu uwzględnione zostały leki stosowane po ponownej hospitalizacji oraz przepisane w trakcie dalszej terapii. W tabeli poniżej (Tabela 30) zostały przedstawione leki uwzględnione w analizie kosztów terapii w drugim roku po złamaniu.

Tabela 30.
Leki stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu

Nazwa leku	Zużycie w przypadku złamania biodra	Zużycie w przypadku złamania kręgu	Zużycie w przypadku złamania nadgarstka
Preparaty wapnia i witaminy D3			
██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	
██████	██████	██████	██████
██████		██████	██████
██████			██████
██████			██████
██████		██████	
██████		██████	
██████	██████		
██████		██████	██████
Leki przeciwbólowe			
██████			██████
██████		██████	
██████		██████	██████

Udział leków po ponownej hospitalizacji został zważony liczbą hospitalizacji w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu.

Tabela 31.
Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu

Nazwa leku	Zużycie w przypadku złamania biodra	Zużycie w przypadku złamania kręgu	Zużycie w przypadku złamania nadgarstka
Preparaty wapnia i witaminy D3			
██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	
██████	██████	██████	██████
██████		██████	██████
██████			██████
██████			██████
██████		██████	
██████		██████	
██████	██████		
██████		██████	██████
Leki przeciwbólowe			
██████			██████
██████		██████	
██████		██████	██████

Leki stosowane w terapii osteoporozy bez złamań

W tabeli poniżej (Tabela 32) zostały przedstawione leki uwzględnione w analizie kosztów terapii pacjentek z osteoporozą bez złamań.

Tabela 32.
Preparaty stosowane w terapii osteoporozy bez złamań

Nazwa leku	Zużycie preparatu w ciągu rocznej terapii
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████

3.4.2. Koszty sumaryczne

3.4.2.1. Koszt leczenia pacjentek w pierwszym roku po złamaniu osteoporotycznym

W ramach analizy podstawowej uwzględniono jedynie koszty leków współfinansowanych przez NFZ. Koszty z uwzględnieniem leków finansowanych jedynie przez pacjentów uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Całkowity roczny koszt leczenia pacjentek po wystąpieniu złamania osteoporotycznego obejmuje koszt hospitalizacji w wyniku złamania, koszt leków, koszt fizjoterapii, koszt wizyt specjalistycznych oraz sprzętu ortopedycznego. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszty leczenia pacjentek w pierwszym roku po złamaniu osteoporotycznym wymagającym hospitalizacji

Kategoria kosztowa	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Złamanie biodra				
Hospitalizacja	██████	██████	██████	██████
Leki (inne niż osteoporotyczne)	██████	██████	██████	██████
Fizjoterapia	██████	██████	██████	██████
Sprzęt ortopedyczny	██████	██████	██████	██████
Wizyty specjalistyczne	██████	██████	██████	██████
Suma	██████	██████	██████	██████
Złamanie kręgu				
Hospitalizacja	██████	██████	██████	██████
Leki (inne niż osteoporotyczne)	██████	██████	██████	██████
Fizjoterapia	██████	██████	██████	██████
Sprzęt ortopedyczny	██████	██████	██████	██████
Wizyty specjalistyczne	██████	██████	██████	██████
Suma	██████	██████	██████	██████
Złamanie nadgarstka				
Hospitalizacja	██████	██████	██████	██████
Leki (inne niż osteoporotyczne)	██████	██████	██████	██████
Fizjoterapia	██████	██████	██████	██████
Sprzęt ortopedyczny	██████	██████	██████	██████
Wizyty specjalistyczne	██████	██████	██████	██████
Suma	██████	██████	██████	██████

Do badania ankietowego nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamanie biodra, kręgu czy nadgarstka. W tej sytuacji zdecydowano się na przypisanie kosztom innych złamań osteoporotycznych uśrednionych kosztów złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka.

Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przyjęto, że koszt innych złamań osteoporotycznych odpowiadał będzie najniższemu z kosztów oszacowanych powyżej, to znaczy, że koszt ten będzie zbliżony do kosztów związanych ze złamaniem nadgarstka.

3.4.2.2. Koszt leczenia pacjentek w drugim i kolejnych latach po złamaniu osteoporotycznym

W ramach analizy podstawowej uwzględniono jedynie koszty leków współfinansowanych przez NFZ. Koszty z uwzględnieniem leków finansowanych jedynie przez pacjentów uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Całkowity roczny koszt leczenia pacjentki w drugim i kolejnych latach po wystąpieniu złamania osteoporotycznego obejmuje koszt ponownych hospitalizacji, koszt leków dodatkowych, koszt fizjoterapii, koszt wizyt specjalistycznych oraz sprzętu ortopedycznego. W analizie przyjęto założenie, iż leczenie złamania nadgarstka nie generuje kosztów w drugim i kolejnych latach po złamaniu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszty leczenia pacjentek w drugim roku po złamaniu osteoporotycznym wymagającym hospitalizacji

Kategoria kosztowa	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Złamanie biodra				
Hospitalizacja	██████	██████	██████	██████
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)	████	████	████	████
Fizjoterapia	██████	██████	██████	██████
Sprzęt ortopedyczny	████	████	████	████
Wizyty specjalistyczne	██████	██████	██████	██████
Suma	██████	██████	██████	██████
Złamanie kręgu				
Hospitalizacja				
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)	████	████	████	████
Fizjoterapia	██████	██████	██████	██████
Sprzęt ortopedyczny	██████	██████	██████	██████
Wizyty specjalistyczne	██████	██████	██████	██████
Suma	██████	██████	██████	██████

3.4.2.3. Koszty ambulatoryjnego leczenia pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym niewymagającym hospitalizacji

W ramach analizy podstawowej uwzględniono jedynie koszty leków współfinansowanych przez NFZ. Koszty z uwzględnieniem leków finansowanych jedynie przez pacjentów uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Całkowity roczny koszt ambulatoryjnego leczenia pacjentki z osteoporozą po wystąpieniu złamania obejmuje koszt leków dodatkowych, koszt fizjoterapii, koszt sprzętu ortopedycznego, koszt wizyt specjalistycznych oraz koszt hospitalizacji w toku leczenia. Zgodnie z opinią eksperta () leczenie złamań nadgarstka oraz kręgu niewymagające hospitalizacji nie generowało kosztów w drugim i kolejnych latach po złamaniu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszty ambulatoryjnego leczenia osteoporozy u pacjentek postmenopauzalnych

Kategoria kosztowa	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Złamanie kręgu				
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)				
Sprzęt ortopedyczny				
Fizjoterapia				
Wizyty specjalistyczne				
Hospitalizacja w toku leczenia				
Suma				
Złamanie nadgarstka				
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)				
Sprzęt ortopedyczny				
Fizjoterapia				
Wizyty specjalistyczne				
Hospitalizacja w toku leczenia				
Suma				

3.4.2.4. Koszty leczenia osteoporozy bez złamań

Całkowity roczny koszt leczenia pacjentek z osteoporozą (bez złamań) obejmuje koszt leków (wapń, witamina D, preparaty przeciwbólowe) oraz koszt wizyt specjalistycznych. Oszacowano oddzielnie koszty dla kobiet i mężczyzn ze względu na stosowaną u kobiet terapię hormonalną (estradiol, tibolon). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 36).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono jedynie koszty leków współfinansowanych przez NFZ. Koszty z uwzględnieniem leków finansowanych jedynie przez pacjentów uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 36.
Zestawienie rocznych kosztów leczenia pacjentki z osteoporozą bez złamań

Kategoria kosztowa	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
Wizyty specjalistyczne	██████	██████	██████	██████
Kobiety				
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)	██████	██████	██████	██████
Suma	██████	██████	██████	██████
Mężczyźni				
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)	██████	██████	██████	██████
Suma	██████	██████	██████	██████

3.4.2.5. Koszty leczenia złamań osteoporotycznych u pacjentek postmenopauzalnych i koszty leczenia pacjentów bez złamań

Przy oszacowaniu kosztów sumarycznych złamań osteoporotycznych uwzględniono odsetek pacjentek z poszczególnymi rodzajami złamań, które zgodnie z danymi zawartymi w publikacji Drozdowska 2009 [47] leczone są wyłącznie ambulatoryjnie. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z danymi zawartymi w publikacji Drozdowska 2009 wszystkie pacjentki ze złamaniem osteoporotycznym biodra wymagają hospitalizacji, a ponadto koszty leczenia złamań osteoporotycznych u pacjentek leczonych ambulatoryjnie (niewymagających hospitalizacji) ponoszone są wyłącznie w pierwszym roku po złamaniu. Dodatkowo, w analizie przyjęto założenie, iż koszty leczenia osteoporotycznego złamania nadgarstka u pacjentek postmenopauzalnych ponoszone są wyłącznie w pierwszym roku po złamaniu.

Koszty leczenia złamań osteoporotycznych u mężczyzn określono na takim samym poziomie jak dla kobiet.

Koszty sumaryczne leczenia osteoporozy zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 37.
Sumaryczne koszty leczenia złamań osteoporotycznych

Czas od złamania	Perspektywa NFZ				Perspektywa NFZ+ pacjent			
	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgu	Złamanie biodra	Inne złamanie	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgu	Złamanie biodra	Inne złamanie
Analiza podstawowa								
Pierwszy rok	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Czas od złamania	Perspektywa NFZ				Perspektywa NFZ+ pacjent			
	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgu	Złamanie biodra	Inne złamanie	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgu	Złamanie biodra	Inne złamanie
Kolejne lata	■	■	■	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości – koszty innych złamań równe najniższemu z kosztów uwzględnionych złamań								
Pierwszy rok	■	■	■	■	■	■	■	■
Kolejne lata	■	■	■	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości – koszty z uwzględnieniem leków nierefundowanych								
Pierwszy rok	■	■	■	■	■	■	■	■
Kolejne lata	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 38.
Koszty leczenia pacjentów z osteoporozą bez złamań

Płeć	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Kobiety	■	■	■	■
Mężczyźni	■	■	■	■

4. CHARAKTERYSTYKA MODELI MARKOWA

W niniejszym rozdziale przedstawiono sposób działania modeli „*Denosumab post-menopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model*” (wersja 17.0) oraz „*Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model*” (wersja 17.0) zaimplementowanych przez ██████████, które posłużyły do przeprowadzenia analizy ekonomicznej. Poniższy opis został opracowany na podstawie opisu modelu „Global Health Economic Model for Denosumab” sporządzonego przez ██████████ a następnie aktualizowanego przez Amgen. Model „*Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model*” (wersja 17.0) jest jego adaptacją dla populacji mężczyzn. Sposób obliczeń w tym modelu jest identyczny jak w modelu pierwotnym opracowanym dla populacji kobiet.

Wszystkie opisane elementy – jeśli nie zaznaczono inaczej – są wspólne dla modeli „*Denosumab post-menopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model*” (wersja 17.0) oraz „*Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model*” (wersja 17.0).

4.1. Założenia modeli

W modelach przyjęto następujące założenia:

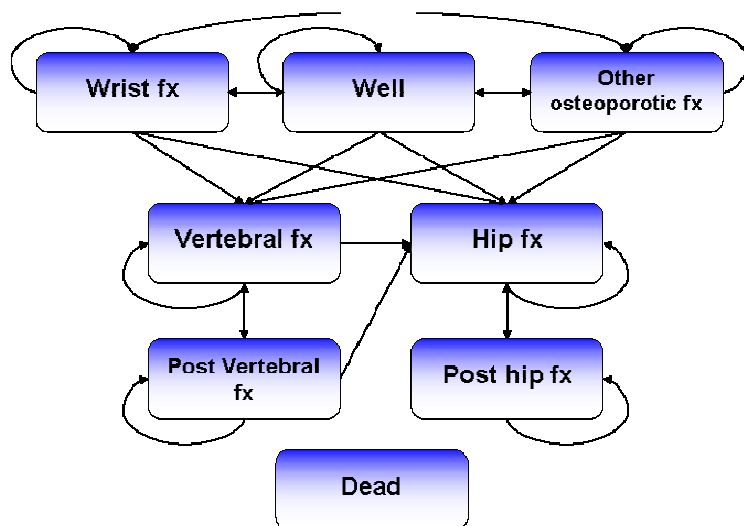
- porównywano koszty i efekty zdrowotne terapii denosumabem w skojarzeniu z terapią standardową oraz z terapią standardową w populacji docelowej analizy (odpowiednio kobiet i mężczyzn),
- jako horyzont czasowy analizy przyjęto horyzont dożywotni (lub osiągnięcie przez pacjentów 100-ego roku życia),
- długość cyklu w modelu Markowa wynosi 6 miesięcy (z uwzględnioną korektą połowy cyklu),
- uwzględniono koszty wyznaczone zgodnie z przyjętą perspektywą analizy (płatnika publicznego – NFZ oraz perspektywa poszerzona – NFZ + pacjent),
- koszty jednostkowe procedur szpitalnych pochodzą z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ,
- koszty jednostkowe leków refundowanych zostały wyznaczone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualne na dzień przeprowadzania analizy – zaczerpnięto je z platformy IKAR pro [49],
- koszty jednostkowe denosumabu określono na podstawie danych od Podmiotu Odpowiedzialnego,
- schematy leczenia pacjentów z osteoporozą bez złamań oraz ze złamaniami ustalono w oparciu o retrospektywne badanie kosztowe (OSTEO 2009),
- użyteczności uzyskano w wyniku przeszukania systematycznego baz doniesień medycznych,
- pacjentom, u których wystąpiło złamanie kręgosłupa ograniczany jest zestaw możliwych przyszłych złamań (które mogą wystąpić w kolejnych cyklach modelu) do złamań kręgu oraz złamań biodra,

- pacjentom, u których wystąpiło złamanie biodra ograniczony jest zestaw możliwych przyszłych złamań (które mogą wystąpić w kolejnych cyklach modelu) jedynie do złamań biodra,
- zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [36] dyskontowanie kosztów i użyteczności przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednio 5% i 3,5% stopy dyskontowej.

4.2. Struktura modeli

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia opracowano kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 6 miesięcy. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem składowym są powtarzające się w czasie zdarzenia (złamania), a cechą charakterystyczną modeli Markowa jest możliwość uwzględnienia rozwoju choroby w czasie.

Schemat 1.
Schemat przejść i stanów uwzględnionych w modelu obliczeniowym



Przebieg choroby pacjentów przybliżony jest za pomocą modelu Markowa, którego stany odpowiadają kolejnym stadiom choroby. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie przedstawiony jest na schemacie powyżej (Tabela 39). Kierując się czytelnością schematu pominięto na nim wyznaczenie przejść do stanu zgonu (*Dead*), jednakże w modelu przejście takie zdefiniowane jest dla każdego ze stanów.

Tabela 39.
Definicja i charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu Markowa

Stan w modelu	Charakterystyka stanu
Well	Pacjenci bez złamań osteoporotycznych
Wrist fx	Pacjenci ze złamaniem nadgarstka
Hip fx	Pacjenci ze złamaniem kości udowej

Stan w modelu	Charakterystyka stanu
Vertebral fx	Pacjenci ze złamaniem kręgowym
Other osteoporotic fx	Pacjenci ze złamaniami osteoporotycznymi oprócz złamań biodra, kręgu oraz nadgarstka
Post Vertebral fx	Pacjenci po złamaniu kręgowym
Post hip fx	Pacjenci po złamaniu biodra
Dead	Zmarli

W modelu określono osiem stanów zdrowia: *well*, *hip fracture*, *vertebral fracture*, *wrist fracture*, *other osteoporotic fracture*, *post hip fracture*, *post vertebral fracture* oraz *dead*. Definicje i charakterystyki stanów uwzględnionych w modelu można odnaleźć w powyższej tabeli (Tabela 39).

Symulacja życia kohorty pacjentów rozpoczyna się od przypisania wszystkim pacjentom początkowego stanu – *well* (pacjenci bez złamań osteoporotycznych). Następnie w kolejnych cyklach (co 6 miesięcy) poszczególni pacjenci z odpowiednimi prawdopodobieństwami doświadczają złamań, umierają lub pozostają w stanie *well*. Ponieważ stan *dead* jest stanem pochłaniającym, pacjenci, którzy trafią do tego stanu pozostają w nim do końca symulacji. Wystąpienie złamania wiąże się z przejściem pacjenta do kolejnego (odpowiadającego typowi złamania) stanu: *hip fracture*, *vertebral fracture*, *wrist fracture* lub *other osteoporotic fracture*. W kolejnym cyklu następuje przejście do następnego stanu zgodnie z odpowiednimi prawdopodobieństwami w zależności od stanu w poprzednim cyklu:

- do stanu złamania (odpowiedniego typu),
- do stanu *well* (po złamaniu nadgarstka oraz innych złamaniach),
- do jednego ze stanów po złamaniu (*post hip* lub *post vertebral*),
- do stanu *dead*.

Po przejściu do stanu *vertebral fracture*, w kolejnych cyklach pacjenci mogą jedynie przejść do stanu po złamaniu kręgu (*post-vertebral fracture*), doświadczyć kolejnego złamania kręgowego (*vertebral fracture*) lub złamania biodra (*hip fracture*) oraz umrzeć przechodząc do stanu *dead*. Ze stanu *hip fracture* pacjenci mogą jedynie przejść po raz kolejny do stanu złamania biodrowego (*hip fracture*), umrzeć przechodząc do stanu *dead* lub przejść do stanu po złamaniu biodra (*post-hip fracture*). U pacjenta, który doświadczył złamania biodra lub kręgu możliwość wystąpienia poszczególnych typów złamań jest ograniczona. W przypadku złamań biodra jest możliwe jedynie wystąpienie kolejnego złamania biodra. W przypadku złamania kręgu możliwe jest kolejne złamanie kręgu oraz złamanie biodra. Wartości prawdopodobieństw wystąpienia innych typów złamań (*wrist fracture* oraz *other fracture*) dla takich pacjentów jest zerowe (u pacjenta ze złamaniem biodra również prawdopodobieństwo złamania kręgu jest zerowe).

Przedstawiona hierarchiczna struktura modelu prowadzi do niedoszacowania liczby rejestrowanych w modelu mniej poważnych typów złamań (złamań nadgarstka, innych typów złamań oraz, w przypadku pacjentów ze złamaniem biodra, również złamań kręgowych). Większość modeli mikrosymulacyjnych (z zaimplementowaną pamięcią historii choroby pacjenta) pozwala na rejestrację złamań wielo-

krotnych, jednakże ze względu na brak danych, dla danego zdarzenia koncentrują się one tylko na złamaniach o najpoważniejszych konsekwencjach [50–52]. W konsekwencji pominięte w prezentowanym modelu Markowa złamania w znacznej części są również pomijane w mikrosymulacyjnym podejściu do modelowania przebiegu choroby pacjenta.

4.2.1. Dostosowywanie wskaźnika złamań

Prawdopodobieństwo wielokrotnych złamań u pacjenta wydaje się niskie, a konsekwencje ich wystąpienia wyrażone we wpływie na śmiertelność i jakość życia pacjenta słabo zbadane i udokumentowane. W szczególności na potrzeby analizy przyjęto konserwatywne założenie o rejestrowaniu jedynie pojedynczych i wyizolowanych złamań o najpoważniejszych konsekwencjach. Skutkiem takiego podejścia jest niedoszacowanie w modelu liczby złamań kręgowych, złamań kości nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych, których nieuwzględnienie ma pewien wpływ na uzyskiwane wyniki symulacji. Celem zniwelowania wspomnianego ograniczenia konstrukcji modelu włączono do niego mechanizm kompensacji liczby występujących wyżej wymienionych typów złamań.

Mechanizm kompensacji opiera się zasadniczo na danych specyficznych dla wieku kohorty poddawanej symulacji w modelu, a uzyskiwanych w populacji ogólnej, obejmujących liczby obserwowanych poszczególnych typów złamań i oczekiwanej liczby zgonów.

W obliczeniach wykorzystywane zostały skumulowane 10-letnie liczby wystąpienia poszczególnych typów złamań oraz wartości oczekiwanych liczby zgonów z populacji ogólnej w danej grupie wiekowej i porównywane z analogicznymi wartościami uzyskiwanymi w wyniku symulacji z modelu Markowa. Uzyskane w ten sposób współczynniki są wykorzystywane jako mnożniki dla liczby otrzymywanych z modelu poszczególnych typów złamań.

Szczegółowe podsumowanie kolejnych kroków działania mechanizmu kompensacji prezentuje się następująco:

1. Obliczenie specyficznej dla analizowanego scenariusza częstotliwości występowania poszczególnych typów złamań z wykorzystaniem ryzyka względnego (rozdział 4.4) i częstotliwości z populacji ogólnej.
2. Estymacja skumulowanej 10-letniej liczby złamań (poszczególnych typów) z wykorzystaniem częstotliwości populacyjnej obliczonej w kroku 1 oraz współczynnika śmiertelności w populacji.
3. Estymacja liczby złamań (poszczególnych typów) uzyskiwanych z modelu przy założeniu identycznych charakterystyk wyjściowych populacji.
4. Obliczenie współczynnika relacji pomiędzy wartościami uzyskiwanymi w kroku 2 i 3 w celu wyznaczenia współczynników dopasowania.

Wartość współczynnika dopasowania dla złamań biodra wynosi 1 i jest konsekwencją braku ograniczeń występowania tego typu złamań w modelu. W przypadku innych uwzględnionych w modelu typów złamań współczynnik ten jest większy od 1.

W podstawowym wariantcie niniejszej analizy dostosowanie wskaźnika złamań zostało pominięte, niemniej jednak użytkownik ma możliwość uwzględnienia dodatkowych złamań w istniejącym modelu. Wpływ dostosowanego wskaźnika złamań na wyniki końcowe zbadany został w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

4.3. Przebieg symulacji

Obliczenia w kohortowym modelu Markowa polegają na wprowadzeniu do modelu wybranej liczby pacjentów o charakterystykach opisanych w rozdziale 3.1 (odpowiednio dla modelu dla kobiet i mężczyzn). Następnie w każdym z cykli pewna część kohorty, określona przez macierz przejść między stanami, przechodzi do kolejnych stanów. Macierz ta wyznaczona jest na podstawie zdefiniowanych przejść pomiędzy stanami modelu (rozdział 4.8) oraz przypisanych do nich prawdopodobieństw.

Podsumowaniem każdego z cykli jest przypisanie do hipotetycznych pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach kosztów:

- podawanych leków (denosumabu),
- podania leków i monitorowania terapii (w ramieniu denosumabu),
- medycznych bezpośrednich związanych ze stanem w którym znajduje się pacjent,

oraz efektów zdrowotnych:

- QALY,
- LY,
- liczby złamań, każdego typu (biodra, kręgu, nadgarstka oraz innych).

Modelowanym pacjentom znajdującym się w stanach odpowiadających poszczególnym typom złamań przypisywany jest odpowiedni koszt związany z jego leczeniem i odpowiadający mu obniżony poziom użyteczności. W przypadku złamań biodra i kręgowych odpowiednie koszty i obniżone poziomy użyteczności są przypisywane zarówno do pierwszego roku po złamaniu jak i do kolejnych lat. Realizowane jest to poprzez utworzenie dodatkowych stanów zdrowia w modelu, do których trafiają pacjenci odpowiednio po złamaniu biodra (*post hip fx*) i po złamaniu kręgowym (*post vertebral fx*) w przypadku, gdy przeżywają kolejny cykl i nie doświadczają w nim ponownego złamania odpowiedniego typu. Dla złamań nadgarstka i innych złamań osteoporotycznych koszty i obniżony poziom użyteczności przypisywany jest jedynie w pierwszym roku po złamaniu.

Dla wygenerowanego w ten sposób przebiegu choroby następnie obliczane są:

- średni koszt leczenia pacjenta,
- średnia długość życia skorygowana jakością,

- średnia długość życia (LY),
- 10 letnie ryzyko wystąpienia złamania biodra,
- 10-letnie ryzyko wystąpienia złamania klinicznie istotnego złamania kręgu,
- 10-letnie ryzyko wystąpienia złamania nadgarstka,
- 10-letnie ryzyko wystąpienia innego złamania osteoporotycznego,
- NNT (dla złamania biodra).

Model umożliwi przeprowadzenie analizy probabilistycznej, która polega na wielokrotnym powtórzeniu (określoną liczbę razy) obliczeń opisanych powyżej. Dla każdej kohorty losowane są oddzielnie (na podstawie określonych rozkładów) wartości parametrów kosztowych, użyteczności i efektywności leków, w szczególności:

- efektywności denosumabu,
- kosztów leczenia złamania w pierwszym roku (niezależnie dla złamań biodra, kręgu, nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych),
- kosztów leczenia złamania w drugim i kolejnych latach po złamaniu (niezależnie dla złamań biodra i kręgu),
- wartości użyteczności w pierwszym roku po złamaniu (niezależnie dla złamań biodra, kręgu, nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych),
- wartości użyteczności w drugim i kolejnych latach po złamaniu (niezależnie dla złamań biodra i kręgu).

Losowanie każdego parametru odbywa się zgodnie z zadanymi rozkładami.

Parametry kosztowe losowane są z rozkładu normalnego związanego z niepewnością oszacowania średnich tych parametrów, które ze względu na centralne twierdzenie graniczne, mają rozkład normalny. Rozkład średnich wartości parametrów wykorzystywany w modelu do ich generowania nie powinien być mylony z rozkładami samych parametrów, które często mogą być i są skośne.

Współczynniki hazardu (dotyczące efektywności leków i prawdopodobieństw przerwania terapii) są losowane zgodnie z rozkładami log-normalnymi. Standardowe błędy dla zmiennych tego typu rozkładu mogą zostać obliczone na podstawie ich przedziałów ufności za pomocą wzoru:

$$SE_{\log-norm} = \frac{\ln(95\% CI_{upper}) - \ln(95\% CI_{lower})}{2 * 1.96}$$

Parametry użyteczności określane są na podstawie rozkładu normalnego – przy zadanych parametrach średniej i błędu standardowego prawdopodobieństwo uzyskania w losowaniu wyniku spoza podstawowego dla parametrów użyteczności zakresu zmienności jest znikome (<2E-91). Element ten stanowi zmianę w wprowadzoną w ramach adaptacji do oryginalnych modeli PMO i MOP, w których to użyteczności stanów w przypadku złamań określano mnożąc użyteczność bazową przez współczynniki redukcji poziomu użyteczności właściwe dla każdego złamania. Dla tak wyznaczonych parametrów losowanie odbywało się z rozkładu beta (a więc z zakresu (0,1)). Zmiana sposobu losowania przepro-

wadzona w adaptacji podyktowana została charakterem wyników uzyskiwanych w metaanalizie, dla których właściwy jest rozkład normalny, nie rozkład beta.

Użytkownik ma możliwość zdefiniowania, które z parametrów włączyć do PSA oraz określenia dla nich wartości błędu standardowego jako odsetka ich wartości średniej. Wartość błędu standardowego powinna być dobierana w sposób odpowiedni i wiarygodny dla poszczególnych parametrów ze względu na ich bezpośredni wpływ na uzyskiwane w ramach PSA wyniki.

W przypadku parametrów użyteczności losowane wartości są ograniczone od góry przez wartość 1,0. W przypadku wystąpienia tego typu ograniczenia dla poszczególnych zmiennych analogiczny odsetek losowanych parametrów jest odcinany poniżej średniej w celu zachowania wartości oczekiwanej na wyjściowym poziomie.

Finalnym krokiem PSA jest obliczenie wartości średnich dla każdej kohorty z osobna. Uzyskane wyniki wielokrotnych powtórzeń pozwalają na estymację przedziału ufności - przedziału, który powstaje po odrzuceniu 5% skrajnych wyników symulacji (2,5. i 97,5. percentyl).

Jednocześnie na podstawie uzyskiwanych wyników generowane są krzywe akceptowalności kosztów-efektywności, które są powszechnie akceptowaną graficzną metodą prezentacji niepewności związanej z estymowanymi danymi wyjściowymi modelu.

4.4. Prawdopodobieństwa złamań

Ryzyko (prawdopodobieństwo) wystąpienia złamania poszczególnych typów u pacjenta w modelu uzależnione jest od trzech wartości:

- ryzyka wystąpienia poszczególnych typów złamań u osoby z populacji ogólnej,
- ryzyka względnego (RR) wystąpienia poszczególnych typów złamań związanego z osteoporozą,
- współczynnika redukcji ryzyka wyznaczonego dla poszczególnych alternatywnych terapii.

Ryzyko wystąpienia u pacjenta złamania wyznaczone jest za pomocą wzoru:

$$(\text{ryzyko w populacji generalnej}) * (\text{relatywne ryzyko związane z osteoporozą}) \\ * (\text{RR wystąpienia złamania związane z terapią})$$

4.4.1. Wprowadzenie do BMD

Badanie densytometryczne kości jest pomiarem gęstości minerałów tkanki kostnej. Badanie opiera się na wykorzystaniu zjawiska pochłaniania promieniowania rentgenowskiego przez tkanki (technika zwana absorpcjometrią) lub tłumienia przez nie ultradźwięków. Najbardziej użyteczną metodą jest pierwsza z wymienionych tzw. metoda absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego,

dająca obraz dobrej jakości, pozwala ona na skrócenie czasu badania i nie naraża osoby badanej na znaczące dawki promieniowania. Metoda ta pozwala wyznaczyć gęstość minerałów tkanki kostnej kręgosłupa, kości udowej lub całego szkieletu.

Badania prospektywne i kliniczno-kontrolne wskazują na istnienie odwrotnej zależności pomiędzy poziomem BMD a ryzykiem wystąpienia złamań u pacjentki [53]. Wspomniana zależność znalazła miejsce w kryteriach diagnostyki osteoporozy wg. WHO. Uzyskany poziom BMD wyznaczony dla szyjki kości udowej (będącym pomiarem referencyjnym z wykorzystaniem metody absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego [54]) o wartości poniżej 2,5 odchyżeń standardowych od średniej uzyskiwanej dla zdrowych osób stanowi kryterium diagnostyki osteoporozy.

Poziom BMD jest również jednym ze współczynników determinujących prawdopodobieństwo wystąpienia złamań odpowiadającym za ok. 15% jego całkowitej wartości [55]. Siła związku (wzrost ryzyka związany ze spadkiem BMD o wartość 1 odchylenia standardowego – SD) jest porównywalny z związkiem pomiędzy wzrostem ciśnienia o SD a udarem i silniejsza niż związek pomiędzy wzrostem o jedno SD stężenia cholesterolu w surowicy krwi a występowaniem choroby sercowo-naczyniowej [56].

4.4.2. BMD a relatywne ryzyko wystąpienia złamania

Związek pomiędzy wartością BMD a prawdopodobieństwem wystąpienia złamania wyznaczono względem wartości tych parametrów w populacji osób zdrowych. Wartość ryzyka względnego złamania wyznaczana jest na spadek wartości BMD o wartość odchylenia standardowego tego parametru specyficznego dla danej grupy wiekowej. Związek ten ma więc charakter multiplikatywny [56].

Ryzyko względne wystąpienia złamania związane z obniżeniem wartości parametru BMD o wartość jego standardowego odchylenia dla specyficznego grupy wiekowej poniżej wartości średniej tego parametru (dostosowanej do wieku) zapisujemy za pomocą symbolu:

$$RR_{fx/sd}$$

Zmienna Z-score przyjmuje wartość określającą odległość uzyskanego przez pacjenta poziomu BMD wyrażoną w specyficznych dla jego wieku odchyleniach standardowych zmiennej BMD (BMD_{pat}) względem analogicznej średniej wartości tej zmiennej z populacji generalnej ($BMD_{age-matched\ mean}$).

$$Z_{score} = \frac{BMD_{pat} - BMD_{age-matched\ mean}}{BMD_{age-matched\ sd}}$$

Zakładając, że ryzyko względne wystąpienia złamania u pacjenta z BMD na poziomie wartości średniej tego parametru dla odpowiadającej pacjentowi grupy wiekowej, przyjmie wartość równą średniej ryzyka względnego wystąpienia złamania, formułę ryzyka względnego określono jako:

$$RR(age, BMD) = RR_{fx/sd}(age)^{-Z_{score}} = \exp\left[\ln(RR_{fx/sd}(age))^* - Z_{score}(BMD)\right]$$

Jednakże, zmienna BMD pochodzi z rozkładu normalnego, a ryzyko względne złamań względem odchylenia standardowego (RR/SD) wzrasta w sposób wykładniczy. W szczególności dla pacjenta o BMD odpowiadającym średniej wartości tego parametru (dopasowanego do wieku pacjenta) tak zdefiniowane ryzyko względne złamania będzie przyjmowało wartość niższą od średniej. Natomiast przyjęcie zwykłego potęgowania parametru $RR_{fx/sd}$ względem parametru Z_{score} prowadziło do przeszacowania ryzyka względnego wystąpienia złamania u pacjenta. W konsekwencji wprowadzony został do ostatecznego wzoru współczynnik korekcyjny:

$$wsp.korekcyjny = \exp\left[-\frac{(\ln(RR_{fx/sd}(age)))^2}{2}\right]$$

Wzór określający wartość ryzyka względnego wystąpienia złamania u pacjenta w danym wieku (age) i określonym wyniku badania densymetrycznego (BMD) przyjął postać:

$$RR_{BMD}(age, BMD) = \exp\left[\ln(RR_{fx/sd}(age))^* - Z_{score}\right] \cdot \exp\left[-\frac{(\ln(RR_{fx/sd}(age)))^2}{2}\right]$$

Uzyskana wartość RR_{BMD} zależy zarówno od wartości zmiennej Z_{score} analizowanej populacji oraz ryzyka względnego na odchylenie standardowe zmiennej BMD (dostosowanego do wieku w przypadku wyznaczania RR/SD dla złamania biodra). Poziom parametru Z_{score} można przyjąć na poziomie stałym przy założeniu identycznego tępa obniżania się poziomu BMD w populacji ogólnej i populacji chorych.

Ze względu na odnalezione dane przedstawione w kolejnym podrozdziale, wartość współczynnika RR/SD w przypadku złamania biodra będzie się obniżała wraz z wiekiem prowadząc do obniżania się również wartości zmiennej RR_{BMD} . W przypadku pozostałych rozważanych w modelu typów złamań wartość ta przyjmie stałą wartość.

4.4.3. BMD a ryzyko względne złamania – dane

Wyznaczenie wartości ryzyka względnego wystąpienia złamania wymaga, zgodnie z wzorem uzyskanym w poprzednim podrozdziale, oszacowania wartości dwóch współczynników: Z_{score} oraz ryzyka względnego wystąpienia złamania dla zmiany BMD o wartość odchylenia standardowego tej zmiennej.

Wyznaczenie pierwszego, tj. Z_{score} sprowadza się do oszacowania wartości średniej i odchylenia standardowego BMD dopasowanych do wieku.

Wartości te na potrzeby modelu zgodnie z zaleceniami WHO uzyskano na podstawie danych z bazy NHANES III [13]. Gromadzone w badaniu NHANES dane umożliwiają wyznaczenie wartości średniej

i odchylenia standardowego poziomu BMD u pacjentów z podziałem na 10-letnie grupy wiekowe. Do otrzymanych w ten sposób wartości średnich dopasowano prostą metodą regresji liniowej. Natomiast wartość odchylenia standardowego oszacowana została z wykorzystaniem średniej wartości tej statystyki ważonej liczebnością poszczególnych grup wiekowych.

Wartość referencyjną BMD wyznaczono na podstawie wyników uzyskiwanych przez populację białych kobiet. Populacja ta stanowi główną populację włączaną do badań klinicznych oceniających efektywność porównywanych opcji.

Wartość ryzyka względnego wystąpienia złamania dla zmiany BMD o wartość jego odchylenia standardowego oszacowano w przypadku złamań kręgowych, nadgarstka oraz innych złamań osteoporozytycznych na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego przez Marshall'a [57]. Odpowiednie wartości przyjęte dla poszczególnych typów złamań wyniosły: 1,8 dla złamania kręgowego (w przeglądzie wartość specyficzna dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa), 1,4 dla złamania nadgarstka (w przeglądzie wartość specyficzna dla odcinka dalszego kości promieniowej) oraz 1,5 dla innych złamań (w przeglądzie wartość specyficzna dla wszystkich typów złamań).

Przegląd Marshall-a obejmował również odpowiednie oszacowania dla złamania biodra, jednakże dla tego typu złamań odnaleziono przegląd 12 badań kohortowych (Johnell [58]) pozwalający na wyznaczenie wartości ryzyka względnego dostosowanego do wieku pacjenta. Szczegółowe wartości RR_s/SD przyjęte na potrzeby modelu można odnaleźć w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Ryzyko względne wystąpienia złamania biodra dla zmiany BMD o wartość jego odchylenia standardowego dopasowane do wieku

Age	RR _{hip} /SD
50	3,55
55	3,48
60	3,18
65	2,96
70	2,82
75	2,66
80	2,40
85	2,28
90	2,28

4.4.4. Ryzyko względne a wcześniejsze złamania

Historia wcześniejszego złamania jest ważnym czynnikiem ryzyka wpływającym na prawdopodobieństwo wystąpienia złamania w przyszłości a w połączeniu z T-score stanowią zestaw wskaźników wykorzystywany w diagnozie osteoporozy.

Względne ryzyko złamań w populacji badanej jest mierzone względem odpowiedniego ryzyka dla populacji zdrowej. Ponieważ względne ryzyko ponownego złamania wyznaczone jest względem odpowiedniego ryzyka w populacji bez wcześniejszych złamań, wymagane jest zastosowanie odpowiedniego dopasowania tej wartości:

$$RR_{previous_fracture}(age) = \frac{RR_{frac|prev_frac}(age)}{prev_frac(age) * RR_{frac|prev_frac}(age) + (1 - prev_frac(age))}$$

gdzie $RR_{frac|prev_frac}$ jest ryzykiem względnym wystąpienia złamania w populacji z wcześniejszym złamaniami względem odpowiedniej wartości dla populacji bez złamań (dopasowanymi do wieku dla złamań biodra). Natomiast $prev_frac$ jest dostosowaną do wieku częstotliwością występowania złamań w populacji zdrowych [59].

Wartość $RR_{previous_fracture}$ uwzględniona w modelu została wyznaczona na podstawie wartości charakterystycznych dla złamań kręgowych:

- RR ($RR_{previous_fracture}$) przyjęto na poziomie ryzyka względnego poszczególnych typów złamań w populacji pacjentów z wcześniejszym złamaniem kręgowym (zarówno morfometrycznym jak i klinicznym),
- $prev_frac$ przyjęto na poziomie częstotliwości występowania złamań kręgowych dostosowanej do wieku.

4.4.5. Ryzyko względne a wcześniejsze złamania – dane

Kanis et al. [60] przeprowadził w ramach przeglądu systematycznego meta-analizę ryzyk względnym wystąpienia złamania biodra dostosowanych do wieku na podstawie jedenastu badań kohortowych. Jednakże, analogicznych wyników nie odnaleziono dla innych typów złamań rozpatrywanych w modelu. W konsekwencji przyjęto dla nich wartości ryzyk względnym na poziomie uzyskanym w ramach meta-analiz przeprowadzonych na zmiennych niezależnych od wieku [61]. Odpowiednie ryzyka względne uzyskane przez Klotzbuecher-a [61] nie były skorygowane o wpływ poziomu BMD z racji tego ich wartości na potrzeby analizy zostały obniżone o 10%. Jednocześnie Klotzbuecher [61] wykazał brak podstaw do stwierdzenia różnicy istotnej statystycznie między ryzykami względnymi wystąpienia złamań w populacjach z historią morfometrycznego oraz klinicznego złamania kręgu. Do obliczania częstotliwości złamań wykorzystano częstotliwość uzyskaną dla morfometrycznych złamań kręgowych.

Częstotliwość występowania morfometrycznych złamań kręgowych została uzyskana na podstawie zapadalności złamań z badania EVOS/EPOS [62] uwzględniającej śmiertelność związaną ze złamaniami, które zostały dostosowane do uwarunkowań północno europejskich (Tabela 41).

Tabela 41.
Oszacowania częstotliwości występowania morfometrycznego złamania kręgu

Wiek	Częstotliwość występowania morfometrycznego złamania kręgu
50	0,28%
55	1,55%
60	3,46%
65	6,48%
70	10,18%
75	14,48%
80	20,79%
85	28,61%
90	36,90%

4.4.6. Całkowite ryzyko względne złamania

Finalnie, ryzyko względne wystąpienia złamania wyznaczone zostało za pomocą formuły:

$$RR_{fracture}(age) = RR_{BMD}(age) * (RR_{previous_fracture}(age) * P_{vertebral_fx} + (1 - P_{vertebral_fx})),$$

gdzie $P_{vertebral_fx}$ jest parametrem, którego wartość ustalono na poziomie odsetka pacjentów w populacji wyjściowej modelu z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi.

4.5. Ryzyko dla populacji o wartości T-score poniżej zdefiniowanej wartości

Model Markowa umożliwia użytkownikowi ustawienie poziomu T-score zależnego od wieku populacji wyjściowej na poziomie poniżej ustawionego progu. W konsekwencji na potrzeby modelu poszczególne ryzyka przeliczane są automatycznie na odpowiadające podanemu poziomowi wartości T-score poniżej zadanego progu. Z przeliczeniami związany jest jednak problem, będący konsekwencją dwóch własności: rozkładu zmiennej T-score będącego rozkładem normalnym i wykładniczego związku między wartością T-score a ryzykiem wystąpienia złamania. W ich konsekwencji pacjenci charakteryzujący się poziomem T-score na poziomie średniej tego parametru (w populacji o T-score poniżej zadanego progu) uzyskują w wyniku prostego przeliczenia wartość ryzyka złamania poniżej wartości średniej tego parametru w rozpatrywanej populacji (zgodnie z nierównością Jenssen'a).

Uwzględnienie nierówności Jenssen'a w obliczeniach wymagało wykonania serii kroków. W pierwszym pole pod krzywą funkcji gęstości rozkładu normalnego zmiennej T-score podzielone zostało na paski (i) o szerokości wynoszącej 0,1 wartości odchylenia standardowego tego parametru. W kolejnym kroku dla każdego w ten sposób przedziału została obliczona wartość wzrostu ryzyka względnego, który jest do nich przypisany. Średnia wartość zmiennej T-score uwzględniona w analizie

powinna być odniesiona do średniej wartości zmiennej T-score populacji normalnej w tym samym wieku co analizowana populacja (μ).

Skumulowaną dystrybuantę ($F(x|\sigma)$) zdefiniowano zatem jako wartość dystrybuanty rozkładu normalnego w granicach przedziału (x_i, x_{i+1}):

$$F(x|\sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{x_i}^{x_{i+1}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} dx$$

Kolejnym krokiem jest wyznaczenie wartości ryzyka względnego złamania dostosowanego do wieku i przypisanego do poszczególnych przedziałów ($RR_{i,age}$), które to wartości są obliczane z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w rozdziale 4.4.2 w punktach wyznaczonych przez środki tych przedziałów. Ostatecznie uzyskujemy następujący wzór na ryzyko względne złamań dostosowane do wieku:

$$RR_{below}(age) = \sum_{i=0}^g \left(\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \int_{x_i}^{x_{i+1}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}} dx * RR_{i,age} \right)$$

4.6. Prawdopodobieństwo zgonu

Wystąpienie złamania wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa zgonu pacjenta. Efekt ten w pewnym stopniu utrzymuje się w kolejnych latach, jednakże trudno ocenić, przez jaki czas. W konsekwencji do modelu została dodana opcja umożliwiająca ograniczenie wpływu wcześniejszego złamania na śmiertelność do 3, 5, 8 lub 10 lat poprzez uwzględnienie śmiertelności z populacji osób zdrowych i proporcji pacjentów ze złamaniami będących w stanie *post fracture* po wyznaczonym horyzoncie czasowym.

4.7. Dostosowanie ryzyk

Wartości ryzyk w modelu wyznaczone są na roczny okres czasu. W celu wykorzystania ich w symulacjach przeliczane są na okres równy długości cyklu w modelu Markowa tj. 6 miesięcy za pomocą następujących wzorów:

- dla stanów absorpcyjnych (*death*):

$$Risk_{1/2} = 1 - \sqrt{1 - Risk}$$

- dla stanów nie absorpcyjnych (tj. wszystkich typów złamań):

$$Risk_{1/2} = \frac{1}{2} Risk$$

Rozróżnienie to spowodowane jest tym, że pacjent może doświadczyć 2 złamań w następujących po sobie półrocznych okresach, więc wykorzystanie w tym przypadku wzoru analogicznego jak dla stanu absorpcyjnego prowadziło do przeszacowania rocznej częstości złamań.

4.8. Śmiertelność i częstość występowania złamań

4.8.1. Poziom bazowy częstotliwości złamań

Częstotliwość złamań przedstawiona w tabeli (Tabela 42, Tabela 44) została uzyskana na podstawie publikacji Kanis 2000 [63], Kanis 2001 [64] i Kanis 2004 [65]. W publikacjach zamieszczono dane Szwedzkiego Departamentu Radiologii (Department of Diagnostic Radiology in Malmo) dotyczące złamań typu osteoporotycznego różnych odcinków kostnych, zebrane na podstawie rekordów pacjentek i pacjentów z lat 1987, 1991-1994. W niniejszej analizie wykorzystano oddzielnie współczynniki dla populacji kobiet (model PMO) i dla mężczyzn (model MOP) dla dopasowując model regresji liniowej w celu uzyskania odpowiednich współczynników, zależnych od wieku pacjenta.

4.8.2. Prawdopodobieństwa zgonu

Dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej uzyskano na podstawie polskich tablic przeżywalności kobiet i mężczyzn na rok 2014 opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [66].

4.8.3. Śmiertelność związana z wystąpieniem złamania

4.8.3.1. Model PMO

Złamanie biodra

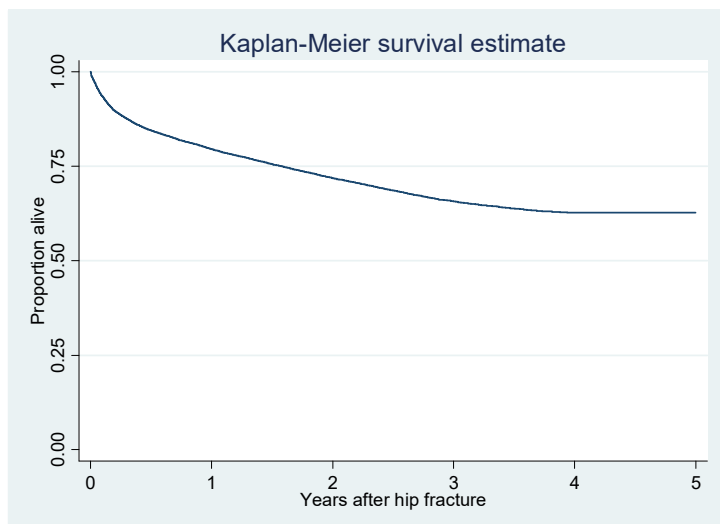
Pacjenci ze złamaniem biodra mają wyższe niż populacja generalna prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu. Odpowiednie prawdopodobieństwa zostały oszacowane dla pierwszego roku niezależnie od prawdopodobieństwa dla drugiego i kolejnych lat po wystąpieniu złamania na podstawie szwedzkiego rejestru hospitalizacji i zgonów [67].

Śmiertelność w pierwszym roku po złamaniu biodra oszacowano na podstawie odpowiedniej diagnozy (wg kodów ICD10) wśród 36 tys. kobiet w Szwecji w latach 1997-2001. Poziom śmiertelności w pierwszym roku jest wysoki by po początkowym szybkim spadku w kolejnych latach się stabilizować (Schemat 2). W konsekwencji przyjęto prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku zostało osza-

cowane za pomocą modelu Poissona. Natomiast dla drugiego i kolejnych lat wykorzystano regresję Weibulla.

Schemat 2.

Wykres krzywej Kaplana-Meiera dla śmiertelności związanej ze złamaniem biodra



Odpowiednie wzory na prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu przyjmują postać:

- w pierwszym roku po złamaniu:

$$y_{t_1} = e^{-6.788 + age * 0.0603}$$

- oraz dla drugiego roku i kolejnych:

$$y_{t_{2...5}} = 1 - \frac{e^{-(e^{(-8.125 + age * 0.699)} (t-1)^{0.887})}}{e^{-(e^{(-8.125 + age * 0.699)} (t-2)^{0.887})}}$$

Wartości standaryzowanych współczynników śmiertelności wyznaczono jako iloraz wyżej wymienionych parametrów i śmiertelności dla szwedzkiej populacji kobiet w roku 2000 [68].

Złamanie kręgosłupa

Z wystąpieniem złamania kręgosłupa związana jest klinicznie wyższa śmiertelność pacjentek [69–71]. Na potrzeby modelu wyznaczono odpowiednie prawdopodobieństwa dostosowane do wieku wystąpienia zgonu w pierwszym roku oraz w drugim i kolejnych w oparciu o badanie Johnell 2004 [72]. Dla pierwszego, podobnie jak dla złamania kręgosłupa skorzystano z modelu Poissona:

$$y_t = e^{-4.815 - 0.631 + age * 0.04548 - time \text{ from fracture} * 0.176}$$

Dla oszacowania śmiertelności w drugim i kolejnych latach skorzystano ze średniej śmiertelności uzyskanej dla okresu pomiędzy 2-5 rokiem po złamaniu. Standaryzowane współczynniki śmiertelności po złamaniu kręgowym wyznaczono jako iloraz wyżej wymienionych parametrów i śmiertelności dla szwedzkiej populacji kobiet w roku 1994 [68].

Szczegółowe wartości ryzyk względnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Częstotliwość złamań a prawdopodobieństwo zgonu – model PMO

Wiek	Liczba złamań na 10 000 pacjentek				RR wystąpienia zgonu względem generalnej populacji a			
	Biodro	Kręgi	Nadgarstek	Inne	Biodro 1 rok	Kręgi 1 rok	Biodro 2 rok i kolejne	Kręgi 2 rok i kolejne
50	6	16	40	30	9,79	12,07	3,62	7,94
55	6	16	44	44	8,64	10,15	3,34	6,67
60	14	25	52	65	7,69	9,04	3,11	5,94
65	26	38	64	96	6,39	7,43	2,70	4,88
70	46	64	82	141	5,54	5,98	2,44	3,93
75	101	98	98	209	4,16	4,39	1,91	2,88
80	182	114	114	308	2,92	2,75	1,39	1,81
85	308	145	132	455	2,15	1,98	1,06	1,30
90	462	193	149	455	1,63	1,36	0,83	0,89

^a Nieskorygowane o występowanie chorób współtowarzyszących

Inne złamania osteoporotyczne

Dane dotyczące ryzyka względnego wystąpienia zgonu w pierwszym roku po wystąpieniu innego złamania osteoporotycznego (*other fracture*) zostały opublikowane w opracowaniu Barret 2003 [73]. Ze względu na konieczność wyznaczenia jednej wartości dla stanu zawierającego wiele różnych typów złamań skorzystano ze średniej ważonej, gdzie wagi wyznaczono zgodnie z rozkładem częstotliwości występowania poszczególnych typów złamań odnalezione w badaniu Kanis 2000 [63]. Ze względu na niewielką wariancję pomiędzy uzyskanymi wynikami dla poszczególnych lat w modelu została ona przyjęta jako parametr stały – niezależny od wieku pacjenta. Na potrzeby modelu założono, że inne złamania osteoporotyczne mają wpływ na śmiertelność jedynie w pierwszym roku po ich wystąpieniu.

Oszacowane parametry śmiertelności można odnaleźć w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Śmiertelność w pierwszym roku po innym złamaniu osteoporotycznym

Typ złamania	Złamania	Udział	Typ złamania	RR dla śmiertelności
Żebrowe	340	30%	Założenie*	1,0

Typ złamania	Złamania	Udział	Typ złamania	RR dla śmiertelności
Miednica	47	4%	Miednica	1,7
Kość ramienna bliższa	352	31%	Kość ramienna bliższa	1,4
Trzon kości ramiennej	117	10%	Kość ramienna	1,2
Obojczyk, łopatką, mostek	145	13%	Założenie*	1,0
Inne złamania kości udowej	52	5%	Inne złamania kości udowej	1,8
Piszczał, kość strzałkowa	98	9%	Piszczał, kość strzałkowa	1,1
Całkowite	1 151	100%		1,2

* Brak danych, wartość RR założono na poziomie 1,0

4.8.3.2. Model MOP

Podobnie jak w przypadku kobiet, śmiertelność mężczyzn w przypadku pacjentów ze złamaniami osteoporotycznymi jest wyższa niż w populacji ogólnej.

W obliczeniach przyjęto, że śmiertelność w pierwszym roku po złamaniu jest wyższa niż w kolejnych latach w przypadku złamania biodra i złamań kręgowych. Śmiertelność w kolejnych latach po złamaniu w przypadku tych typów złamań określona została na podstawie średniej śmiertelności z okresu 2-4 lat po złamaniu. W przypadku pozostałych złamań przyjęto natomiast, że podwyższona śmiertelność dotyczy wyłącznie pacjentów w pierwszym roku po złamaniu.

Analizę w zakresie omawianych parametrów przeprowadzono w oparciu o badanie Johnell 2004 [72]. Współczynniki RR dla śmiertelności obliczone zostały jako ilorazy obliczonej śmiertelności przy poszczególnych typach złamań i śmiertelności w populacji ogólnej mężczyzn w Szwecji we właściwym roku (1991 dla złamań biodra, 1994 dla złamań kręgowych, 1987 dla pozostałych złamań) [74].

Oszacowane parametry śmiertelności zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 44.
Częstotliwość złamań a prawdopodobieństwo zgonu – model MOP

Wiek	Liczba złamań na 1000 pacjentów				RR wystąpienia zgonu względem populacji ogólnej				
	Biodro	Kręgi	Nadgarstek	Inne	Biodro – 1. rok	Złamanie kręgowe – 1. rok	Biodro – 2. rok i kolejne	Złamanie kręgowe: 2. rok kolejne	Pozostałe złamania (1. rok)
50	4	20	10	55	28,69	33,33	25,31	22,98	11,39
55	6	15	13	80	14,50	19,65	12,79	13,55	7,22
60	11	18	14	75	9,57	11,57	8,44	7,98	4,11
65	22	24	23	97	8,62	9,38	7,60	6,46	6,29
70	41	40	17	133	7,22	7,42	6,37	5,11	6,05

Wiek	Liczba złamań na 1000 pacjentów				RR wystąpienia zgonu względem populacji ogólnej				
	Biodro	Kręgi	Nadgarstek	Inne	Biodro – 1. rok	Złamanie kręgowo – 1. rok	Biodro – 2. rok i kolejne	Złamanie kręgowo: 2. rok kolejne	Pozostałe złamania (1. rok)
75	76	57	14	132	5,14	5,46	4,54	3,75	5,07
80	153	80	23	309	3,91	3,73	3,45	2,56	4,06
85	271	109	30	470	2,32	2,36	2,05	1,63	2,51
90	403	135	36	534	1,49	1,62	1,21	1,12	1,62

4.8.4. Choroby współwystępujące i czas trwania wpływu złamania na śmiertelność

Badania [75, 76] wskazują, że osteoporoza wiąże się z gorszym ogólnym stanem zdrowia w porównaniu do stanu zdrowia populacji ogólnej, co sugeruje że wzrost śmiertelności po złamaniach osteoporozytycznych nie powinien być w pełni przypisywany do samego złamania. Parker i Anad [77] oszacowali że ok. 33% zgonów w pierwszym roku po złamaniu biodra było całkowite niezwiązanych z samym złamaniem, 42% prawdopodobnie były związane, a jedynie 25% było związanych bezpośrednio. W innym badaniu [78] przeprowadzonym na szwedzkiej populacji, zgony w pierwszym roku po złamaniu biodra jedynie w zakresie od 17% do 32% (w zależności od wieku) zostały przypisane do samego złamania. Uśredniając uzyskane dane, w modelu 30% oszacowanego wzrostu śmiertelności zostało związanych z wystąpieniem poszczególnych typów złamań. W przypadku złamania nadgarstka przyjęto, że nie wpływa on na zwiększoną śmiertelności, zgodnie z odnalezionymi danymi klinicznymi [69, 70].

Współczynniki RR dla śmiertelności po złamaniach zostały zatem dostosowane ze względu na choroby współwystępujące i w tej formie wykorzystane jako mnożniki dla śmiertelności w populacji ogólnej. Czas trwania podwyższonej śmiertelności określony został na 8 lat na podstawie danych z badań opracowań Kanis 2003 [78], Kanis 2004 [75] i Jönsson 2011 [79].

4.9. Kontynuacja terapii i utrzymywanie się efektu leczenia

W modelach MOP i PMO zastosowane zostały te same dane i założenia dotyczące kontynuacji terapii i utrzymywania się efektu leczenia.

4.9.1. Kontynuacja terapii

Oszacowanie efektów leczenia w analizach ekonomicznych opiera się zwykle na wynikach efektów zdrowotnych otrzymanych na podstawie badań RCT, przy jednoczesnym założeniu, że stosowanie się do leczenia w populacji generalnej pacjentów jest zbliżone do populacji osób biorących udział w badaniach RCT. Badania RCT są złotym standardem w porównaniu alternatywnych opcji leczenia,

jednak wysokie standardy prowadzenia leczenia w ramach tych badań wymagane dla wykazania efektywności często wiążą się z niską wiarygodnością przenoszenia wyników tych badań poza standardy RTC. Możliwość uogólniania wyników takich badań na rzeczywistą praktykę kliniczną są ograniczone [80, 81]. W związku z tym, korzyści z terapii, która pozwala na wyższy odsetek kontynuacji terapii w rzeczywistej praktyce, mogą być niedoszacowane w modelach kosztów-efektywności, w sytuacji, gdy porównania przeprowadzone są wyłącznie na podstawie danych z badań klinicznych. Wykazane zostało, że zastosowanie się do leczenia osteoporozy jest związane z efektywnością w rzeczywistej praktyce klinicznej [82]. Uwzględnienie wartości, jaką niesie ze sobą poprawa w zakresie poziomu kontynuowania przez pacjentów leczenia jest kwestią złożoną, w modelach zdecydowano się dla tego elementu wykorzystać rozwiązania zaproponowane w opracowaniu Ström 2009 [83].

W literaturze funkcjonuje wiele definicji na określenie stopnia stosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych. Kontynuacja leczenia odnosi się do czasu przyjmowania leku. Może być ona wyrażona przez odniesienie do odsetków rezygnacji z terapii w poszczególnych przedziałach czasowych lub odsetka pacjentów, którzy kontynuują leczenie w danym okresie po pierwszym zastosowaniu leku. Choć wzrost stosowania się pacjentów do schematu leczenia może poprawić efektywność kosztową, element ten ma również znaczenie w ocenie kosztów i potencjalnych oszczędności, ponieważ obniżony poziom stosowania się pacjentów do zalecanej terapii zmniejsza również zużycie leki i tym samym zmniejsza koszt interwencji. [83]

Dane

Tak jak w przypadku większości chorób przewlekłych i ich terapii, czas w jakim pacjent kontynuuje terapię osteoporozy jest bezpośrednio związany z czasem trwania efektu. W podstawowych obliczeniach brak kontynuacji terapii jest modelowany przez odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie. Opcja ta może zostać wyłączona, co sprowadza się do przyjęcia, że wszyscy pacjenci kontynuują leczenie (kontynuacja terapii 100%).

Poziom stosowania się pacjentów do zaleceń zależy między innymi od częstości podawania, drogi podania, preferencji pacjenta i dawki. Denosumab podawany jest 2 razy do roku, co oznacza, że wszyscy pacjenci mogą być określani jako „kontynuujący leczenie” przez pół roku po iniekcji leku. W konsekwencji, kontynuacja terapii dla denosumabu jest określana za pomocą funkcji schodkowej co 6 miesięcy.

Określany dla przedziałów 6-miesięcznych parametr „kontynuowanie terapii” może być interpretowany albo jako odsetek kontynuacji bezpośrednio przed 6-miesięczny schodkiem lub jako odsetek kontynuacji od danego punktu czasowego do kolejnego schodka. By zachować spójność z badaniami, w których oceniano kontynuację terapii, w modelu interpretuje się odpowiednio poziomy funkcji schodkowej jako opisujące kontynuację leczenia przed wskazanym punktem czasowym. Tym samym, poziom kontynuacji dla denosumabu w momencie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii wynosi, z definicji 100%, nawet jeśli odsetek kontynuujących terapię spada bezpośrednio po tym terminie.

W celu określenia odsetka pacjentów kontynuujących terapię denosumabem skorzystano z przeglądu systematycznego badań retrospektywnych i prospektywnych: Jonsson 2014 [84]. Ocena poziomu kontynuacji terapii w badaniach prospektywnych może być zaburzona, ze względu na różnice w zachowaniu pacjentów, którzy są poddawani obserwacji, z tego powodu wykorzystanie danych zebranych retrospektywnie wydaje się bardziej właściwe w kontekście oceny rzeczywistego stosowania terapii. W modelu dane z badań retrospektywnych są wykorzystywane w obliczeniach podstawowych, istnieje jednak opcja wyboru do obliczeń danych z badań prospektywnych. W przeglądzie Jonsson 2014 [84] raportowane były dane o odsetku pacjentów kontynuujących leczenie denosumabem maksymalnie do okresu 24 miesięcy.

Tabela 45.
Odsetki pacjentów kontynuujących terapię denosumabem – Jonsson 2014 [84]

Źródło danych	Czas terapii - miesiącach			
	6	12	18	24
Badania retrospektywne	1,00	0,78 [0,73; 0,81]	0,68 [0,65; 0,70]	0,57 [0,52; 0,63]
Badania prospektywne	1,00	0,89 [0,85; 0,93]	0,88 [0,85; 0,91]	0,81 [0,74; 0,89]

W modelu zdecydowano się uwzględnić przerywanie terapii do momentu 5 lat po rozpoczęciu leczenia, tj. do momentu, który w podstawowym scenariuszu definiuje maksymalny czas leczenia denosumabem.

Dostępne dane dla denosumabu obejmują jednak wyłącznie okres 2 lat od inicjacji leczenia. Ekstrapolacja danych poza horyzont z badań w obliczeniach podstawowych przeprowadzona została przez przypisanie odsetka rezygnacji z leczenia z ostatniego dostępnego przedziału czasowego, dla którego dostępne były dane (tj. przedziału 18-24 miesiące) proporcjonalnie do kolejnych okresów. Alternatywne opcje obejmują następujące rozwiązania: utrzymywanie ostatniego zaobserwowanego odsetka pacjentów kontynuujących leczenie do końca przyjętego horyzontu i przyjęcie odsetka rezygnacji z terapii na poziomie średniego odsetka rezygnacji w całym okresie obserwacji. W modelu uwzględniono ponadto możliwość wyboru oddzielnych założeń dotyczących ekstrapolacji odsetka kontynuujących leczenie dla horyzontu 5 lat i powyżej.

5. WYNIKI – MODEL PMO

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi [redacted] dla denosumabu dodanego do terapii standardowej oraz [redacted] dla terapii standardowej. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a terapią standardową wynosi 0 [redacted] (różnica istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej oraz terapii standardowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Wyniki oceny klinicznej – model PMO

Lek	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY (zdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY (niezdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 letnie ryzyko złamań na pacjenta:			
Złamanie biodra	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Złamanie kręgosłupa	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Złamanie nadgarstka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne złamanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NNT* - złamanie biodra w ciągu 10 lat			[redacted]

* Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich

5.2. Wyniki analizy podstawowej

5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

[redacted]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu dodanego do terapii standardowej wynosi [redacted], zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [redacted]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem dodanym do terapii standardowej a terapią standardową wynosi [redacted] i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Wyniki analizy podstawowej – model PMO - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

Kategoria	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
Koszty leków (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty realizacji terapii (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z BSC i złamaniami(zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (QALY) (zł)			[REDACTED]
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			[REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu dodanego do terapii standardowej wynosi [REDACTED], zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [REDACTED]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem dodanym do terapii standardowej a terapią standardową wynosi [REDACTED] i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Wyniki analizy podstawowej – model PMO – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
Koszty leków (zł)			
Koszty realizacji terapii (zł)			
Koszty związane z BSC i złamaniami(zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
ICUR (QALY) (zł)			
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			

5.2.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu dodanego do terapii standardowej wynosi , zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi . Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem dodanym do terapii standardowej a terapią standardową wynosi zł i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej wynosi zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi .

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Wyniki analizy podstawowej – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
Koszty leków (zł)			
Koszty realizacji terapii (zł)			
Koszty związane z BSC i złamaniami(zł)			
Koszty całkowite (zł)			
QALY			
ICUR (QALY) (zł)			
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu dodanego do terapii standardowej wynosi 14 970 zł, zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi 11 426 zł. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem dodanym do terapii standardowej a terapią standardową wynosi 3 543 zł i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej wynosi 61 169 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi 1 437 zł.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Wyniki analizy podstawowej – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego – ██████████

Kategoria	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
Koszty leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty realizacji terapii (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty związane z BSC i złamaniami(zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
QALY	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR (QALY) (zł)	██████████	██████████	████████████████████
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)	██████████	██████████	████████████████████

5.3. Analiza PSA

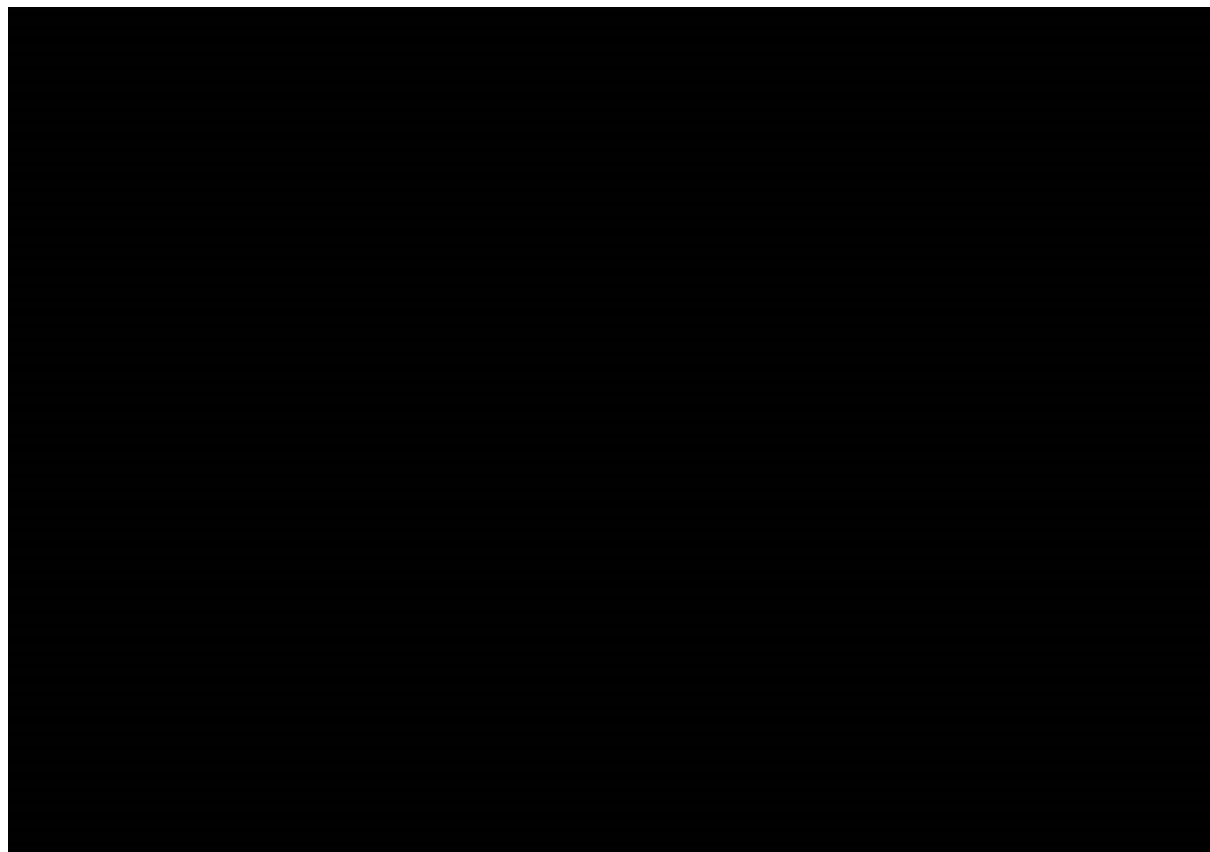
5.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

Analiza wykresu dla porównania denosumab + terapia standardowa vs terapia standardowa pozwala stwierdzić, że ██████████ punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna.

W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem dodanym do terapii standardowej wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia standardowa.

Wykres 1.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model PMO – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 51).

Tabela 51.

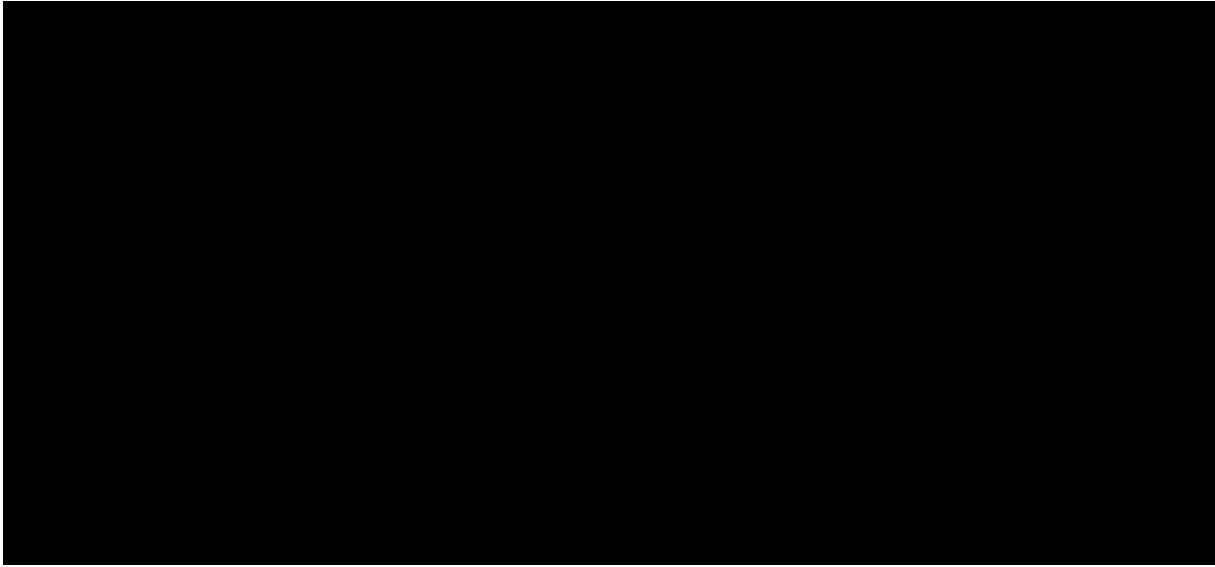
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model PMO – QALY – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
DENO + BSC vs BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej i terapii standardowej.

Wykres 2.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – perspektywa płatnika publicznego

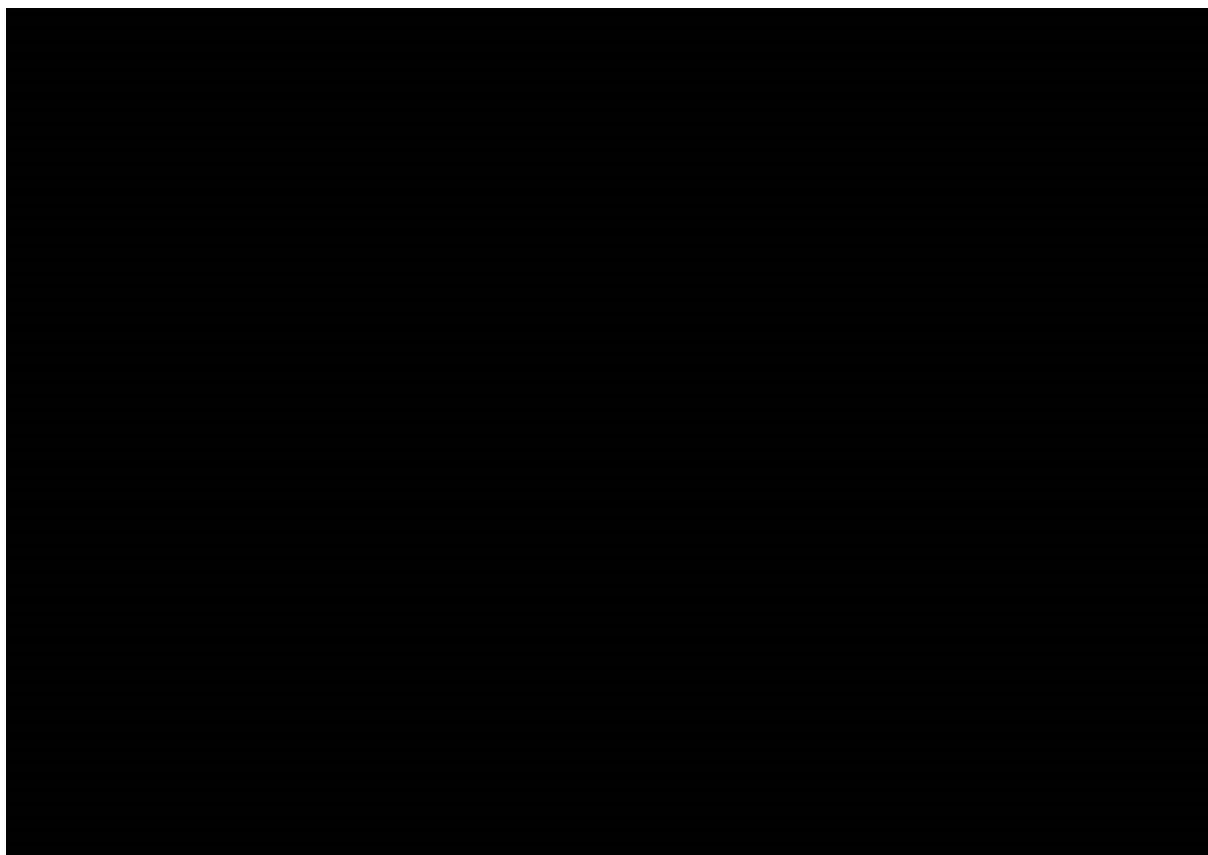


Analiza wykresu dla porównania denosumab + terapia standardowa vs terapia standardowa pozwala stwierdzić, że [redacted] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna.

W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio [redacted] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem dodanym do terapii standardowej wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia standardowa.

Wykres 3.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model PMO – perspektywa płatnika publicznego



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 52).

Tabela 52.

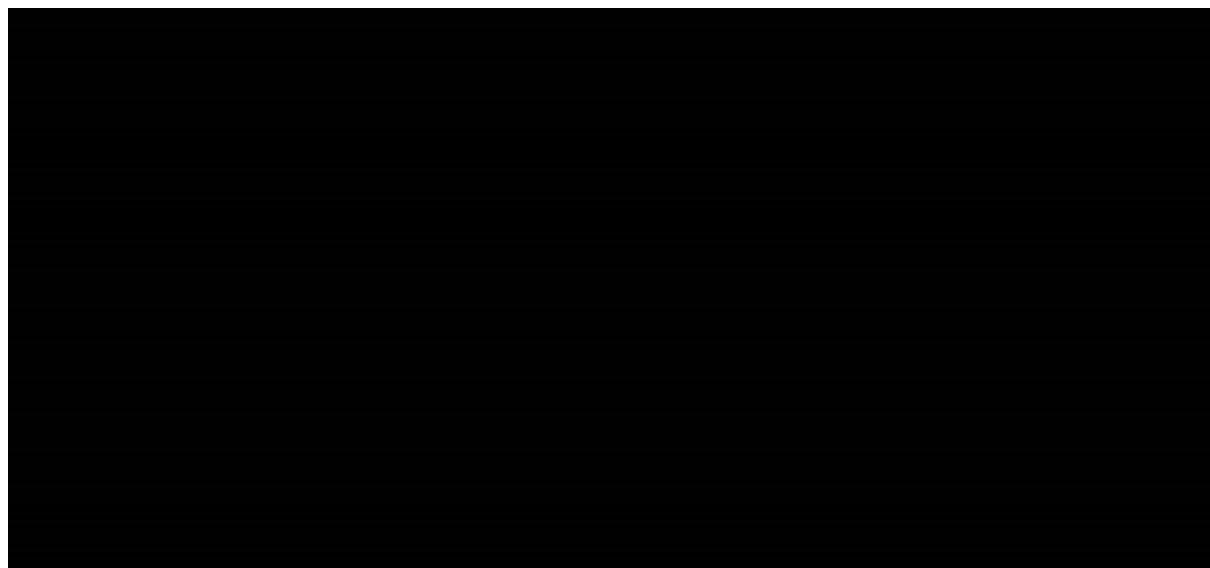
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model PMO – QALY – perspektywa płatnika publicznego

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
DENO + BSC vs BSC				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej i terapii standardowej.

Wykres 4.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – perspektywa płatnika publicznego



5.3.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

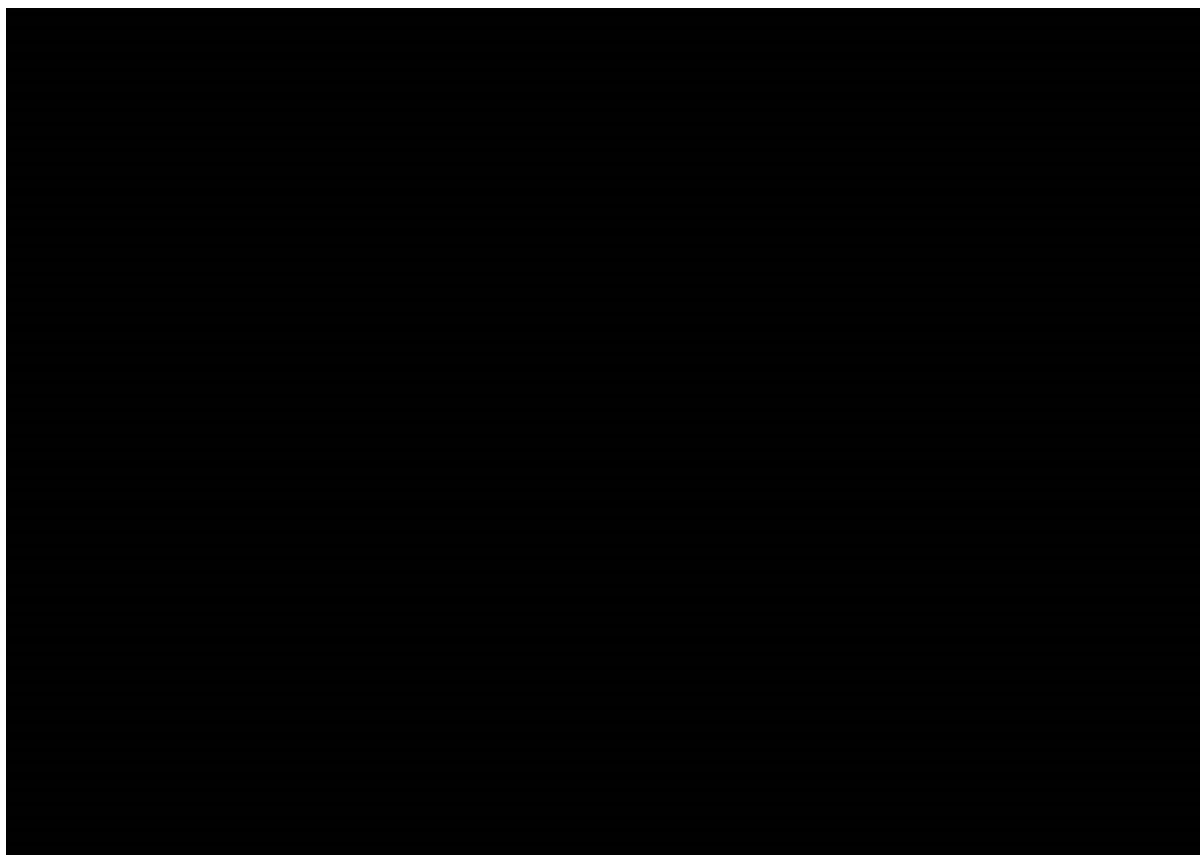
5.3.2.1. Wyniki z RSA

Analiza wykresu dla porównania denosumab + terapia standardowa vs terapia standardowa pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna.

W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem dodanym do terapii standardowej wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia standardowa.

Wykres 5.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 53).

Tabela 53.

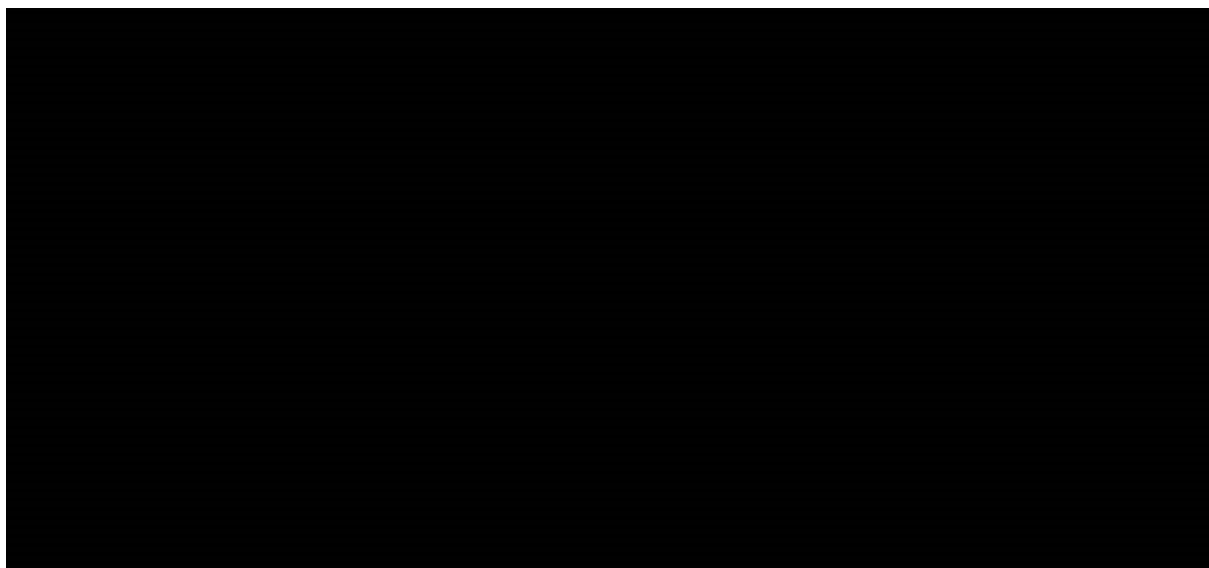
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model PMO – QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
DENO + BSC vs BSC				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej i terapii standardowej.

Wykres 6.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego



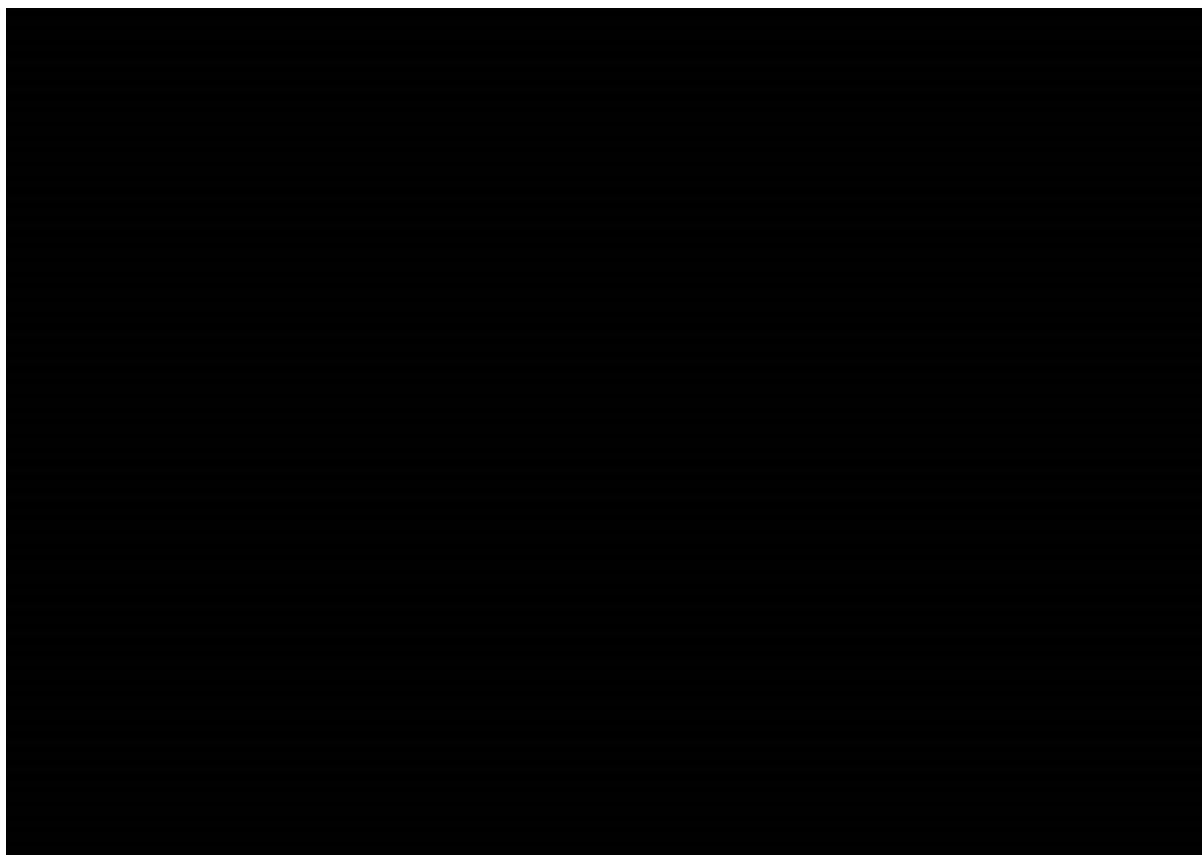
████████████████████

Analiza wykresu dla porównania denosumab + terapia standardowa vs terapia standardowa pozwala stwierdzić, że ██████████ punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna.

W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio ██████████ punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem dodanym do terapii standardowej wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia standardowa.

Wykres 7.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 54).

Tabela 54.

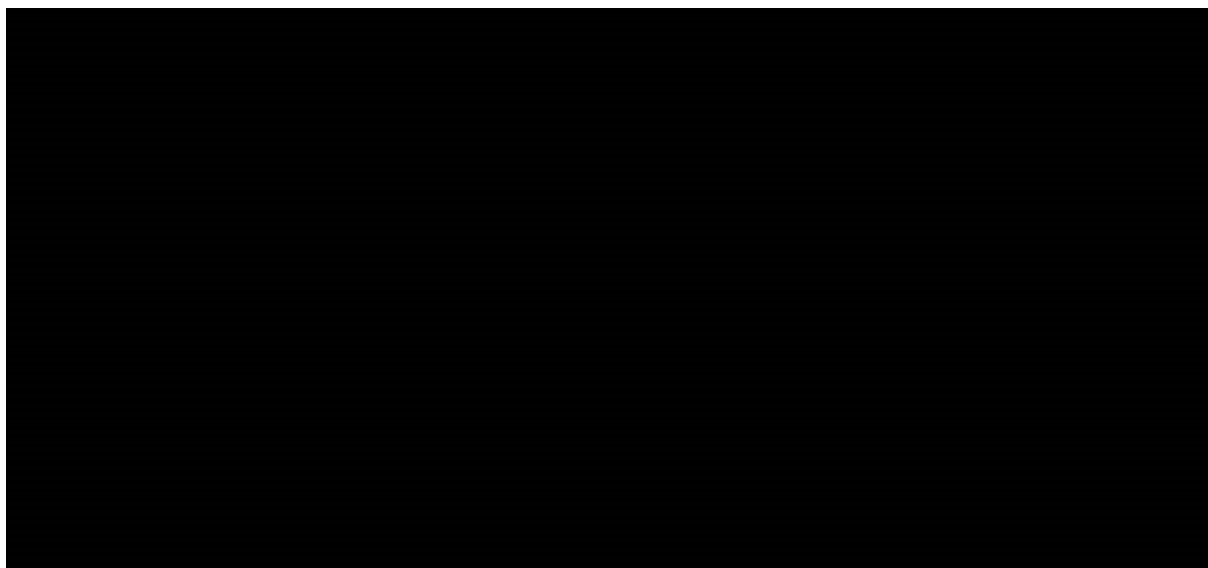
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model PMO – QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
DENO + BSC vs BSC				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej i terapii standardowej.

Wykres 8.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego



5.4. Analiza wrażliwości

5.4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli (Tabela 55) scharakteryzowano scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości. W arkuszu kalkulacyjnym wybór odpowiedniego scenariusza jest możliwy za pomocą opcji *Choose appropriate scenario* dostępnej na zakładce *Main*.

Tabela 55.

Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1a		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [36]
1c		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
2a	Użyteczności stanów zdrowia	Wartości użyteczności na poziomie dolnych/górnym krańców przedziału ufności	Obliczenia na podstawie skrajnych wartości oszacowań
2b			

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
3	Dostosowany wskaźnik złamań (wyłączony mechanizm kompensacji liczby złamań)	Włączony mechanizm kompensacji liczby złamań	W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto konserwatywne założenie o rejestrowaniu jedynie pojedynczych i wyizolowanych złamań o najpoważniejszych konsekwencjach. Skutkiem takiego podejścia może być niedoszacowanie w modelu liczby złamań kręgowych, złamań kości nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych, których nieuwzględnienie ma pewien wpływ na uzyskiwane wyniki symulacji. Celem zniwelowania wspomnianego ograniczenia konstrukcji modelu w ramach niniejszego scenariusza analizy wrażliwości włączono do niego mechanizm kompensacji liczby występujących wyżej wymienionych typów złamań. Szczegółowy opis funkcji dostosowującej wskaźnik złamań odnaleźć można w rozdziale 4.2.1.
4	Porzucanie leczenia (uwzględnione)	Brak porzucania leczenia	W konsekwencji bezobjawowego przebiegu osteoporozy, kosztów oraz uciążliwej dla pacjentów metody podawania leków pacjent, u którego zdiagnozowano to schorzenie zazwyczaj w niedługim czasie po rozpoczęciu terapii zaprzestaje jej kontynuacji, co uwzględnione zostało w podstawowym scenariuszu analizy. W niniejszym scenariuszu analizy wrażliwości badano wpływ założenia o braku porzucania leczenia na wyniki końcowe analizy.
5a	W analizie nie uwzględniono kosztów leków nierefundowanych	W analizie uwzględniono koszty leków nierefundowanych w poszerzonej perspektywie płatnika publicznego	Część leków stosowanych w ramach terapii standardowej nie jest refundowana.
5b	Koszty innych złamań osteoporotycznych (uśredniony koszt złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka)	Na poziomie kosztów minimalnych	Do badania ankietowego nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamanie biodra, kręgu czy nadgarstka. W tej sytuacji w ramach scenariusza podstawowego analizy zdecydowano się na przypisanie kosztom innych złamań osteoporotycznych uśrednionych kosztów złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka. W ramach niniejszego scenariusza analizy wrażliwości przyjęto, że koszt innych złamań osteoporotycznych odpowiadać będzie najniższemu z kosztów oszacowanych dla wszystkich typów złamań, to znaczy, że koszt ten będzie zbliżony do kosztów związanych ze złamaniem nadgarstka.
6	Startowy wiek populacji – kobiety: 72 lata, mężczyźni: 65 lat	Startowy wiek kohorty równy 55 lat	W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto charakterystyki wyjściowe populacji za badaniami RCT, na podstawie których określono efektywność denosumabu. W niniejszych scenariuszach analizowano wpływ parametrów dotyczących startowego wieku kohorty, przyjmując wartość skrajną parametru zgodnie definicją populacji docelowej (pacjenci powyżej 55 r.ż)
7a	Wpływ złamań na zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu – por. rozdz. 4.6 (8 lat)	3 lata	Testowanie wpływu wartości skrajnych parametru na wyniki analizy
7b		Dożywotni	
8	Nieistotne statystycznie różnice w efektach zdrowotnych dla porównania DENO + BSC vs PLC + BSC (uwzględnione)	Nieuwzględnione	Ze względu na występujące braki istotnych statystycznie różnic w ocenie skuteczności porównywanych opcji, w przypadku ich wystąpienia, w ramach niniejszego scenariusza analizy wrażliwości, przyjęto założenie o jednakowej skuteczności porównywanych terapii. Dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową różnice nieistotne statystycznie zidentyfikowano jedynie w odniesieniu do złamań nadgarstka. Efekty leczenia w tym przypadku przyjęto na poziomie równym 1.

Scenariusz	Zmiany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
9	Koszt podania denosumabu (uwzględniony)	Nieuwzględniony	W niniejszym scenariuszu przyjęto założenie o braku kosztów związanych z podaniem denosumabu (brak dodatkowych wizyt specjalistycznych związanych z podaniem denosumabu w porównaniu do standardowej terapii osteoporozy). Zgodnie z wytycznymi zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego Prolia® podanie denosumabu należy wykonywać przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania, w związku z czym podanie takie może zostać wykonane również w ramach opieki pielęgniarskiej, która rozliczana jest roczną stawką kapitacyjną. W scenariuszu tym przyjęto, iż koszt podania denosumabu w ramach opieki pielęgniarskiej nie stanowi kosztu różniącego analizowanych opcji terapeutycznych.
10	Efektywność denosumabu (na podstawie wyników metaanalizy)	Na podstawie badania FREEDOM rozdział 3.2.1(Tabela 5)	W niniejszym scenariuszu przyjęto efektywność denosumabu zgodnie z wynikami badania FREEDOM, z którego zaczerpnięto wyjściowe charakterystyki pacjentów uwzględnione w modelu.

5.4.2. Wyniki analizy wrażliwości

5.4.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabelach poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową w zależności od przyjętej perspektywy (Tabela 56, Tabela 57).

Tabela 56.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab + BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne			Zmiana wnios- skowania - ICUR ^a	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)
Podstawowy									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5a									
5b									
6									
7a									
7b									
8									
9									
10									

a) wskazuje, czy wyniki scenariusza zmieniają wnioskowanie względem scenariusza podstawowego

Tabela 57.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab + BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne			Zmiana wnioskowania - ICUR ^a	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Zmiana wnioskowania - ICUR ^a	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)
Podstawowy									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5a									
5b									
6									
7a									
7b									
8									
9									
10									

a) wskazuje, czy wyniki scenariusza zmieniają wnioskowanie względem scenariusza podstawowego

5.4.2.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

W tabelach poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową w zależności od przyjętej perspektywy (Tabela 58, Tabela 59).

Tabela 58.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab + BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne			Zmiana wnioskowania - ICUR ^a	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)
Podstawowy									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5a									
5b									
6									
7a									
7b									
8									
9									
10									

a) wskazuje, czy wyniki scenariusza zmieniają wnioskowanie względem scenariusza podstawowego

Tabela 59.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab + BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne			Zmiana wnioskowania - ICUR ^a	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)
Podstawowy									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5a									
5b									
6									
7a									
7b									
8									
9									
10									

a) wskazuje, czy wyniki scenariusza zmieniają wnioskowanie względem scenariusza podstawowego

5.4.2.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż żaden z rozważanych scenariuszy nie zmienia końcowych wniosków analizy – w każdym przypadku współczynnik ICUR znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności.

Wyjątek stanowi scenariusz 6, w którym przyjmuje się, że wiek startowy kohorty to 55 lat (minimalny wiek dopuszczony w proponowanym wskazaniu refundacyjnym). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. WYNIKI – MODEL MOP

6.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji mężczyzn z osteoporozą średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi [redacted] dla denosumabu dodanego do terapii standardowej oraz [redacted] dla terapii standardowej. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a terapią standardową wynosi [redacted] (różnica istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej oraz terapii standardowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Wyniki oceny klinicznej – model MOP

Lek	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY (zdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY (niezdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 letnie ryzyko złamań na pacjenta:			
Złamanie biodra	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Złamanie kręgowce	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Złamanie nadgarstka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne złamanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NNT* - złamanie biodra w ciągu 10 lat			[redacted]

* Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich

6.2. Wyniki analizy podstawowej

6.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

[redacted]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu dodanego do terapii standardowej wynosi [redacted], zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [redacted]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem dodanym do terapii standardowej a terapią standardową wynosi [redacted] i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Wyniki analizy podstawowej – model MOP – perspektywa płatnika publicznego [redacted]

Kategoria	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty realizacji terapii (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z BSC i złamaniami(zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR (QALY) (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu dodanego do terapii standardowej wynosi [redacted], zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [redacted]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem dodanym do terapii standardowej a terapią standardową wynosi [redacted] zł i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Wyniki analizy podstawowej model MOP – perspektywa płatnika publicznego – ██████████

Kategoria	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
Koszty leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty realizacji terapii (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty związane z BSC i złamaniami(zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
QALY	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR (QALY) (zł)			████████████████████
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			██████████

6.2.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

██

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu dodanego do terapii standardowej wynosi ██████████, zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi ██████████. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem dodanym do terapii standardowej a terapią standardową wynosi ██████████ zł i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi ██████████.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Wyniki analizy podstawowej – model MOP – perspektywa płatnika publicznego – ██████████

Kategoria	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
Koszty leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty realizacji terapii (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty związane z BSC i złamaniami(zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
QALY	████████████████████	████████████████████	████████████████████
ICUR (QALY) (zł)			████████████████████
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			██████████

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu dodanego do terapii standardowej wynosi [REDACTED], zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [REDACTED]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem dodanym do terapii standardowej a terapią standardową wynosi [REDACTED] i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu dodanego do terapii standardowej zamiast terapii standardowej jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 64.
Wyniki analizy podstawowej – model MOP – perspektywa płatnika publicznego – [REDACTED]

Kategoria	Denosumab + BSC Średnia [95% CI]	BSC Średnia [95% CI]	Różnica Średnia [95% CI]
Koszty leków (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty realizacji terapii (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty związane z BSC i złamaniami(zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR (QALY) (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Analiza PSA

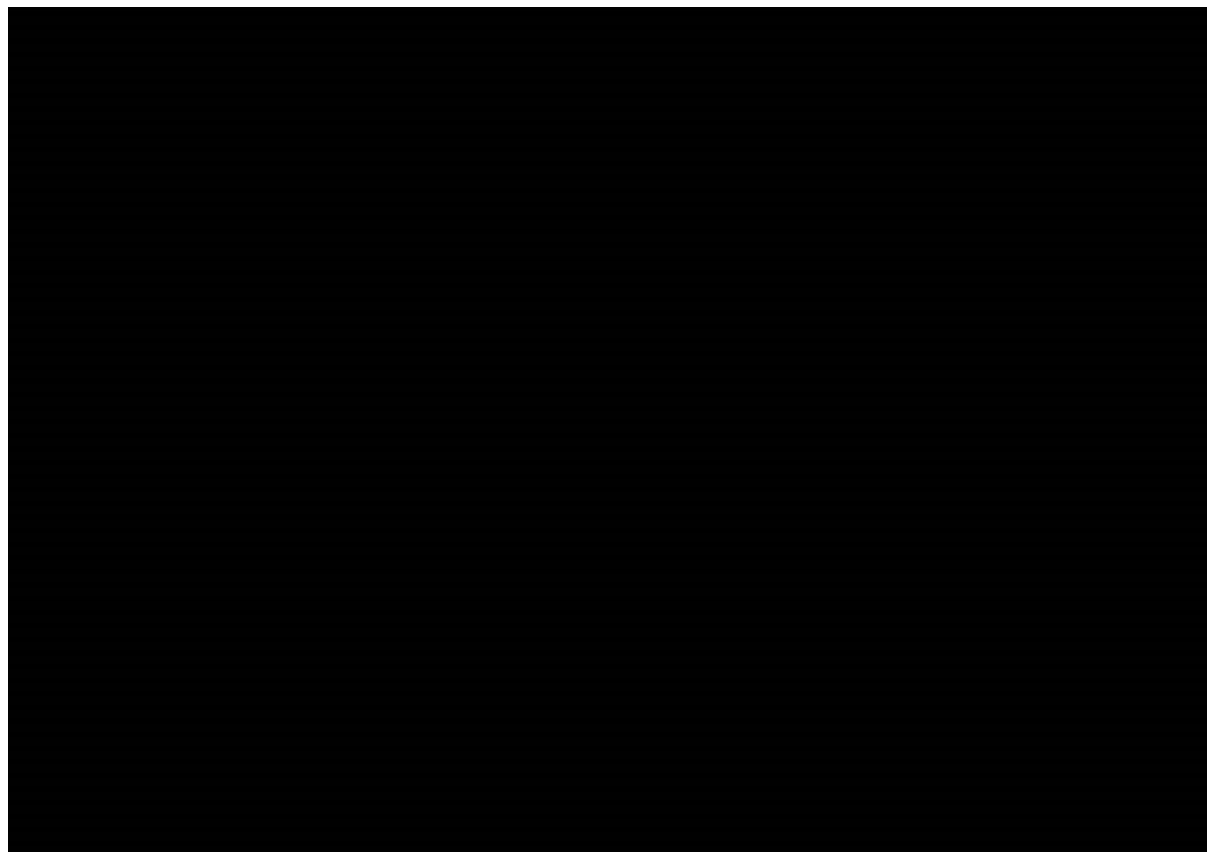
6.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

Analiza wykresu dla porównania denosumab + terapia standardowa vs terapia standardowa pozwala stwierdzić, że 99,9% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna.

W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem dodanym do terapii standardowej wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia standardowa.

Wykres 9.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową –model MOP - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 65).

Tabela 65.

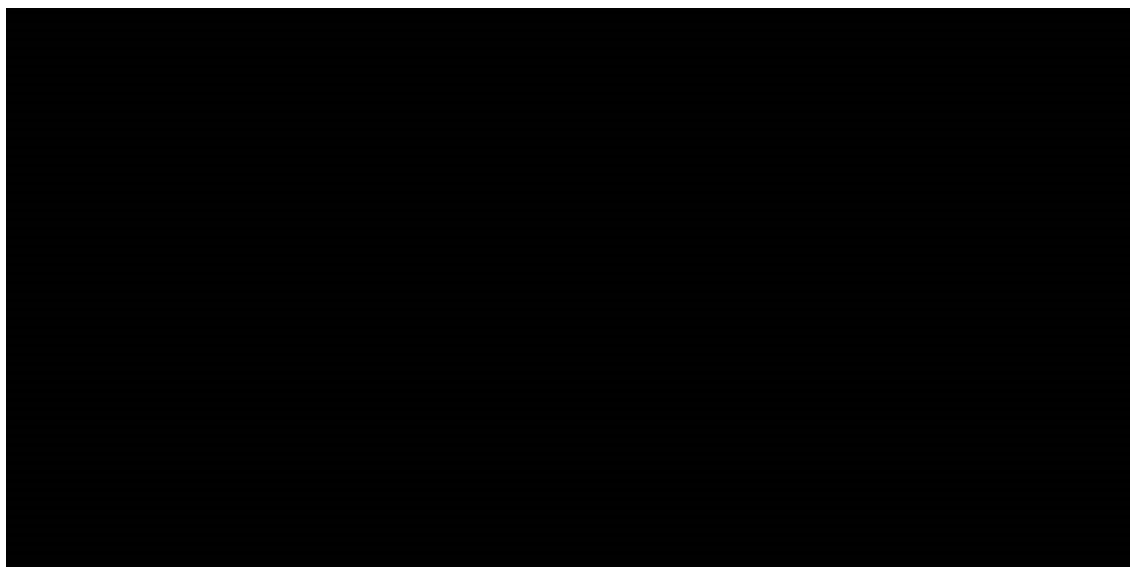
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model MOP - QALY – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
DENO + BSC vs BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej i terapii standardowej.

Wykres 10.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]



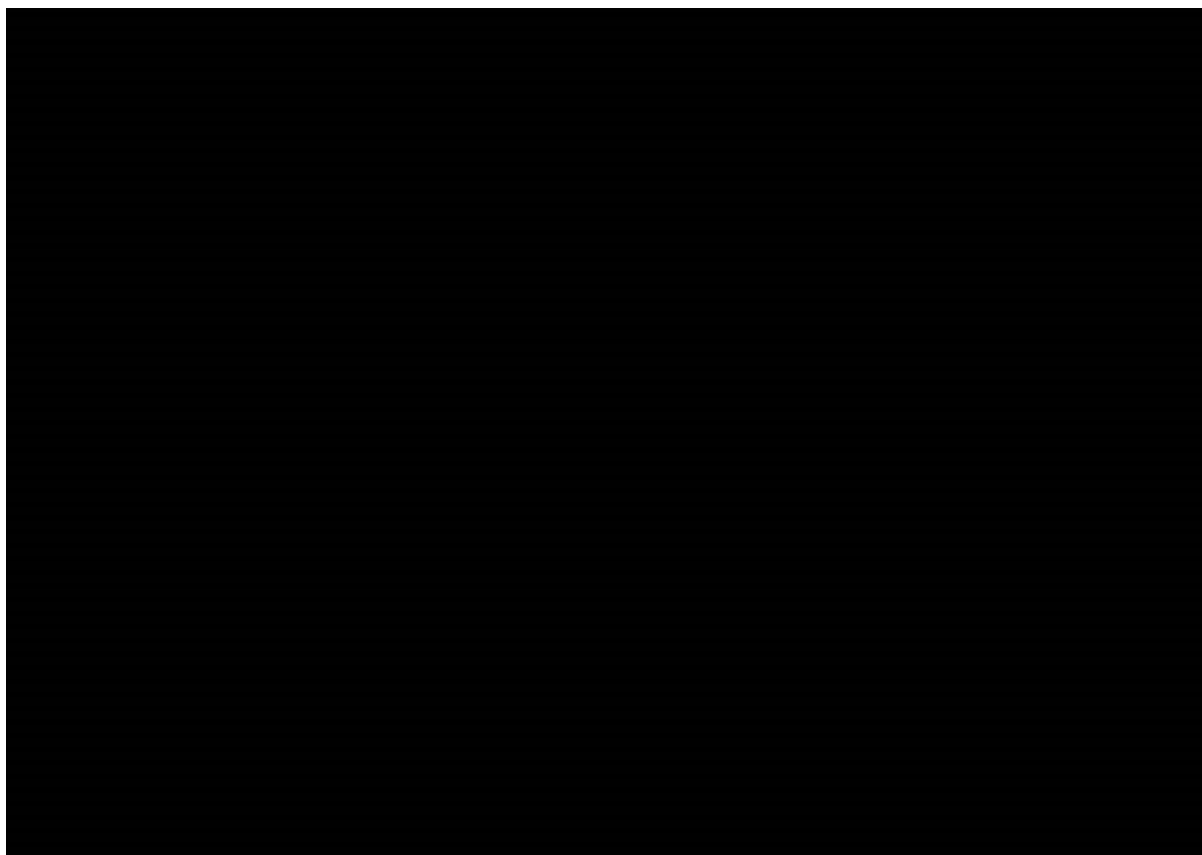
[REDACTED]

Analiza wykresu dla porównania denosumab + terapia standardowa vs terapia standardowa pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna.

W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem dodanym do terapii standardowej wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia standardowa.

Wykres 11.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model MOP - perspektywa płatnika publicznego



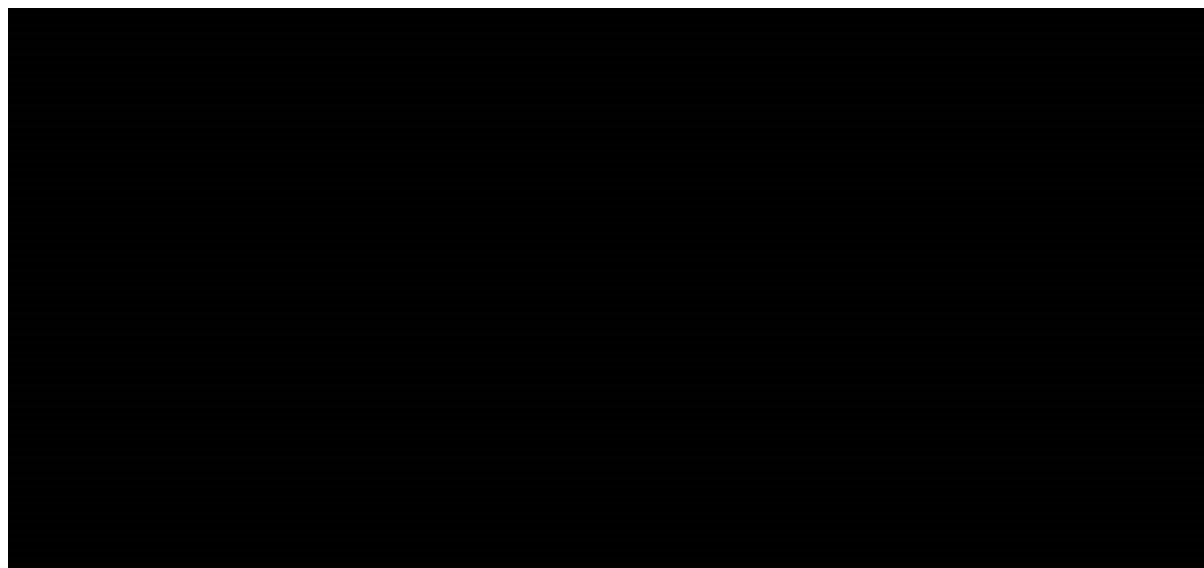
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 66).

Tabela 66.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model MOP - QALY – perspektywa płatnika publicznego

Porównanie	Cwiartka I	Cwiartka II	Cwiartka III	Cwiartka IV
DENO + BSC vs BSC				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej i terapii standardowej.

Wykres 12.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP - perspektywa płatnika publicznego****6.3.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego**

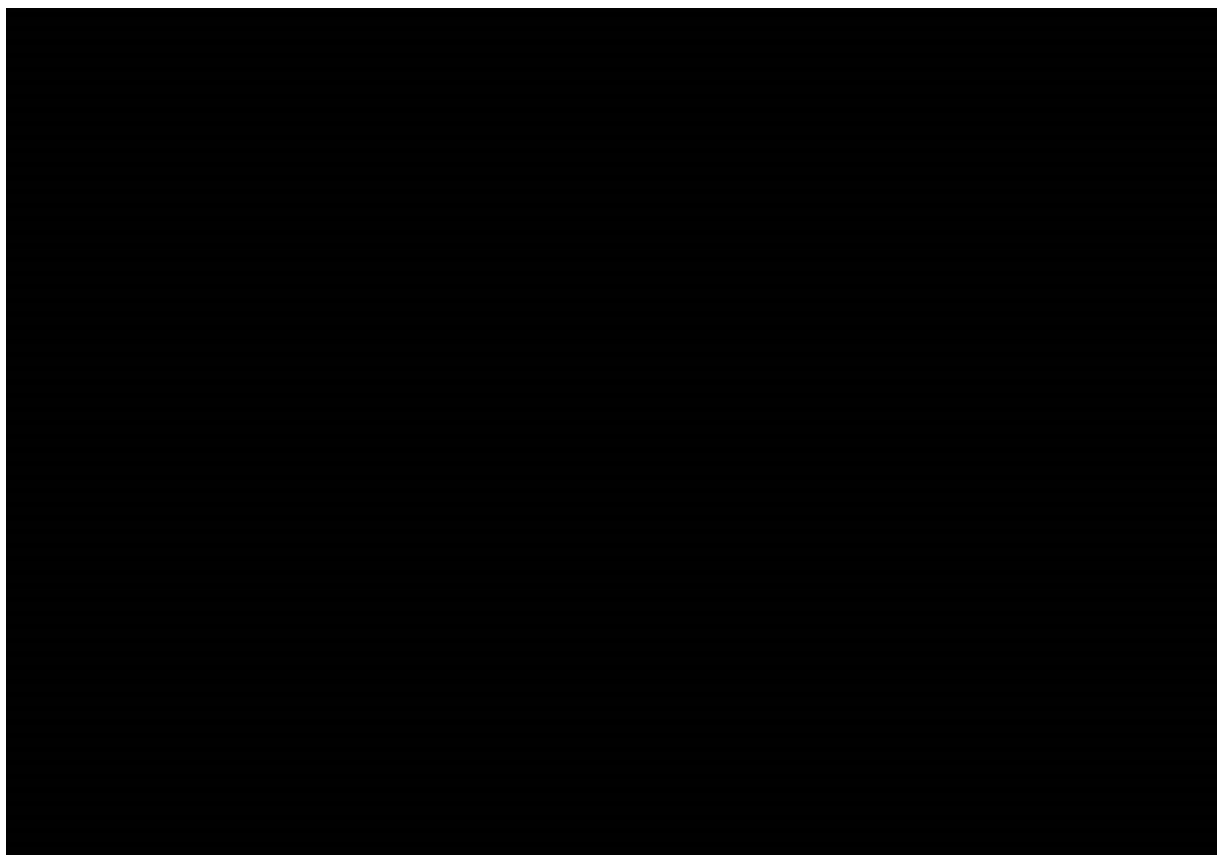
████████████████████

Analiza wykresu dla porównania denosumab + terapia standardowa vs terapia standardowa pozwala stwierdzić, że ██████████ punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna.

W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio ██████████ punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem dodanym do terapii standardowej wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia standardowa.

Wykres 13.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model MOP - poszerzona perspektywa płatnika publicznego



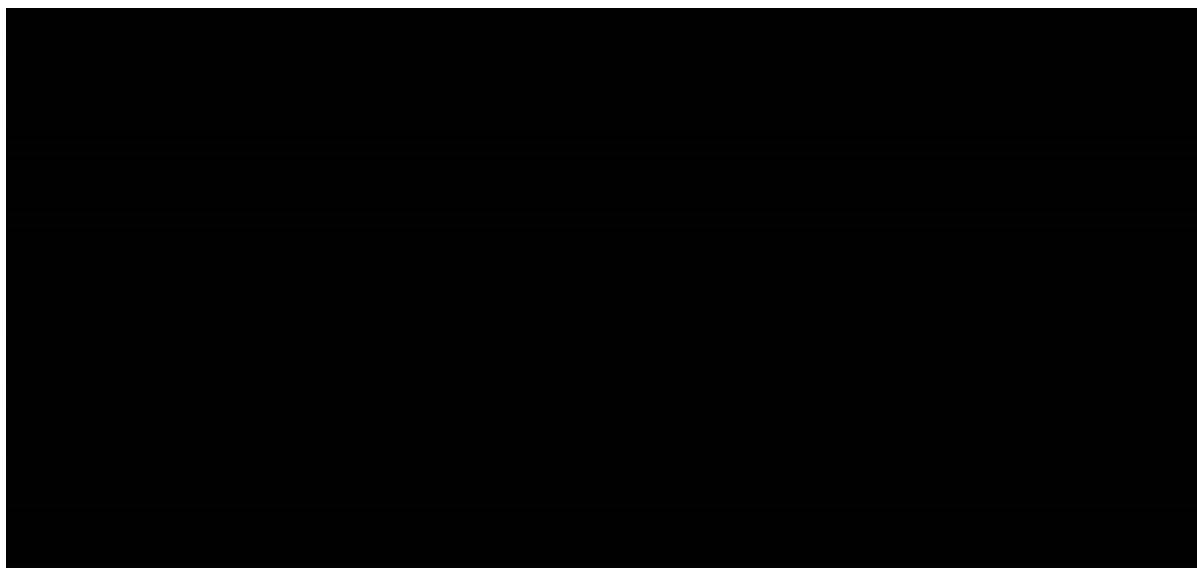
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 67).

Tabela 67.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
DENO + BSC vs BSC	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej i terapii standardowej.

Wykres 14.**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP - poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]**

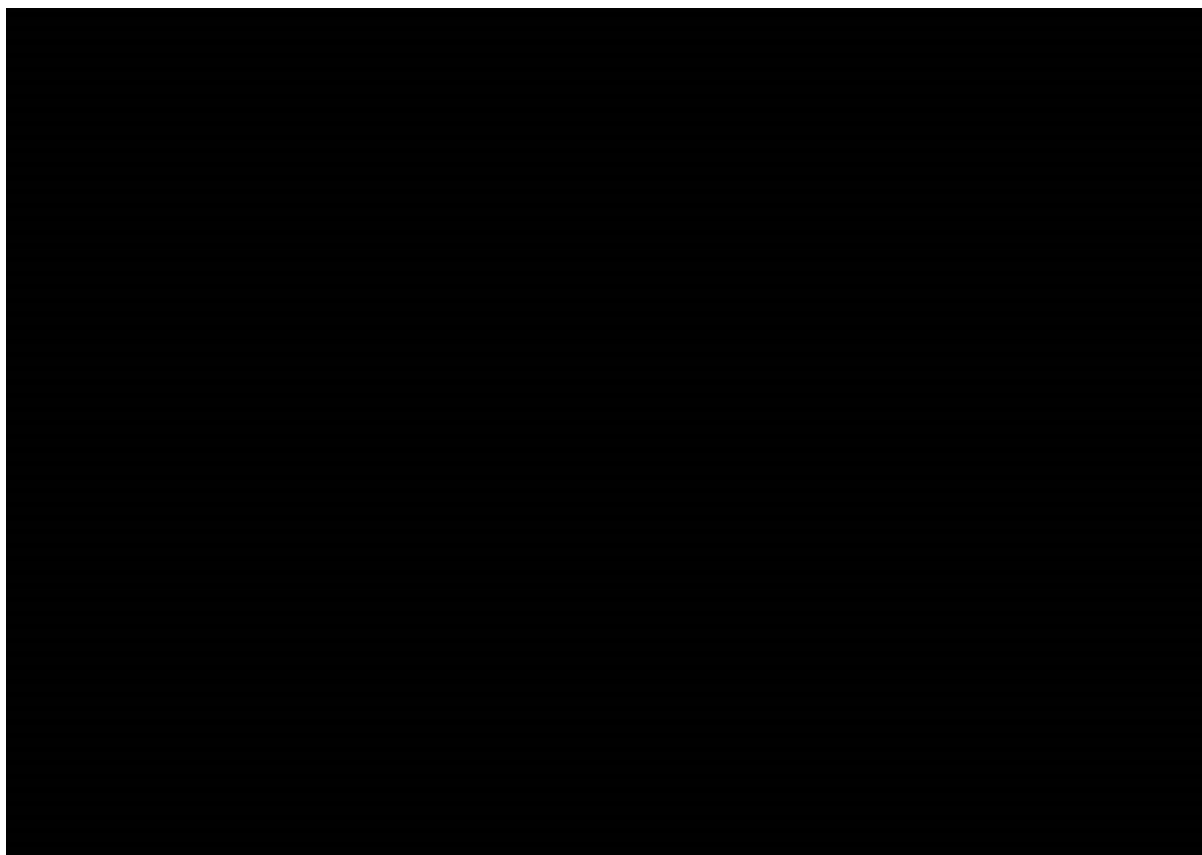
[REDACTED]

Analiza wykresu dla porównania denosumab + terapia standardowa vs terapia standardowa pozwala stwierdzić, że [REDACTED] punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna.

W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem dodanym do terapii standardowej wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż terapia standardowa.

Wykres 15.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model MOP - poszerzona perspektywa płatnika publicznego



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 68).

Tabela 68.

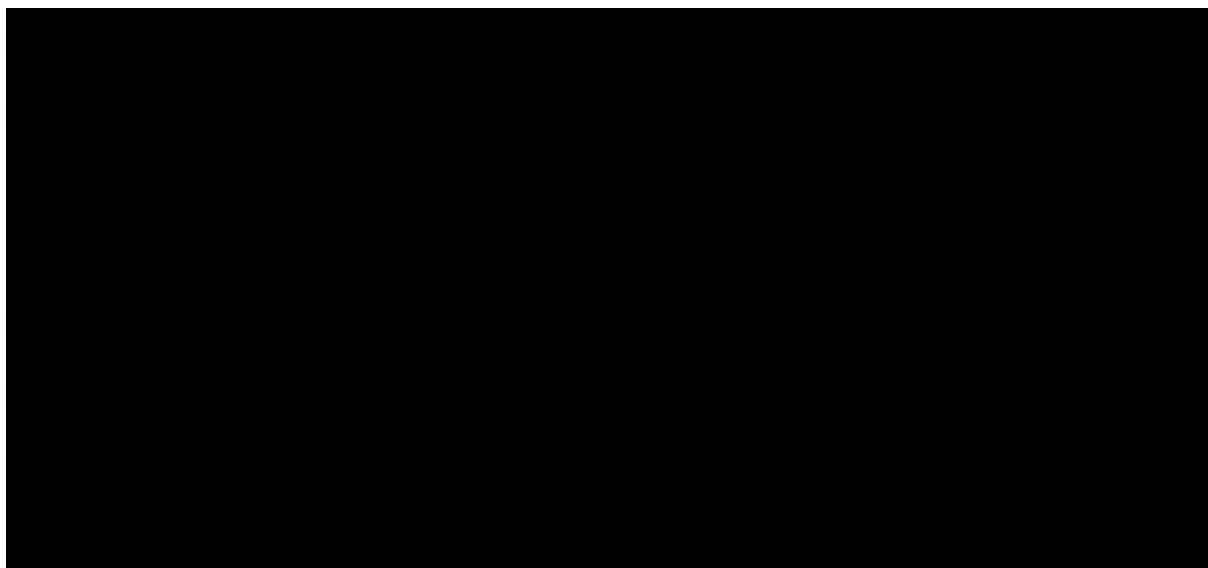
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model MOP - QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Porównanie	Cwiartka I	Cwiartka II	Cwiartka III	Cwiartka IV
DENO + BSC vs BSC				

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej i terapii standardowej.

Wykres 16.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP - poszerzona perspektywa płatnika publicznego



6.4. Analiza wrażliwości

6.4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusze analizy wrażliwości dla modelu MOP nie różnią się od scenariuszy analizy wrażliwości dla modelu PMO. Ich opis został zamieszczony w rozdziale 5.4.1

6.4.2. Wyniki analizy wrażliwości

6.4.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabelach poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową w zależności od przyjętej perspektywy (Tabela 69, Tabela 70).

Tabela 69.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab + BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne			Zmiana wnioszkowania - ICUR ^a	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)
Podstawowy									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5a									
5b									
6									
7a									
7b									
8									
9									
10									

a) wskazuje, czy wyniki scenariusza zmieniają wnioszkowanie względem scenariusza podstawowego

Tabela 70.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab + BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne			Zmiana wnioskowania - ICUR ^a	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)
Podstawowy									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5a									
5b									
6									
7a									
7b									
8									
9									
10									

a) wskazuje, czy wyniki scenariusza zmieniają wnioskovanie względem scenariusza podstawowego

6.4.2.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

W tabelach poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową w zależności od przyjętej perspektywy (Tabela 71, Tabela 72).

Tabela 71.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab + BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne			Zmiana wnioskowania - ICUR ^a	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)
Podstawowy									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5a									
5b									
6									
7a									
7b									
8									
9									
10									

a) wskazuje, czy wyniki scenariusza zmieniają wnioskowanie względem scenariusza podstawowego

Tabela 72.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab + BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne			Zmiana wnioskowania - ICUR ^a	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)
Podstawowy									
1a									
1b									
1c									
2a									
2b									
3									
4									
5a									
5b									
6									
7a									
7b									
8									
9									
10									

a) wskazuje, czy wyniki scenariusza zmieniają wnioskowanie względem scenariusza podstawowego

6.4.2.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż żaden z rozważanych scenariuszy nie zmienia końcowych wniosków analizy – w każdym przypadku współczynnik ICUR znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności.

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu PMO i modelu MOP przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu alternatywnych wartości parametrów (w tym wartości skrajnych). Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

W tabelach poniżej (Tabela 73, Tabela 74) przedstawiono zmiany parametrów uwzględnione w procesie walidacji wewnętrznej oraz oczekiwane i uzyskiwane – po wprowadzeniu poszczególnych zmian – wyniki analizy. Zaprezentowane dane odnoszą się do wyników uzyskiwanych po wprowadzeniu wszystkich poprawek związanych z wykrytymi w procesie walidacji błędami. W celu zachowania przejrzystości danych prezentowanych w poniższej tabeli, jako oceniane wyniki analizy przedstawione zostały wyłącznie wyniki bezpośrednio związane z poszczególnymi zmianami w ustawieniach modelu (np. QALY przy zmianie horyzontu czasowego) – przy uwzględnieniu poszerzonej perspektywy płatnika. Niemniej jednak w trakcie procesu walidacji analizowane były również pozostałe kategorie wyników, zarówno te pośrednio związane z daną zmianą (np. ICUR przy zmianie ceny preparatu), jak i te niezwiązane z daną zmianą (np. koszt w ramieniu BSC przy zmianie ceny denosumabu).

Obliczenia zaprezentowane w tabelach poniżej przeprowadzone zostały przy uwzględnieniu kosztów z perspektywy NFZ i ██████████

Tabela 73.
Walidacja wewnętrzna modelu PMO

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Ustawienia ogólne modelu						
Horyzont czasowy	Modeling horizon	dożywotni	5 lat	██████████ ██████████ ██████████	QALY ↓↓; Koszt całkowity ↓↓	██████████ ██████████ ██████████
Stopa dyskontowa dla kosztów	DiscountRate_Costs	5%	0%	██████████ ██████████ ██████████	Koszt całkowity ↑	██████████ ██████████ ██████████

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	DiscountRate_Effects	3,5%	0%		QALY ↑; LY ↑	
			5%		QALY ↓; LY ↓	
Charakterystyka pacjentów						
Wiek początkowy	Start age	72 lata	50 lat		LY ↑↑	
			80 lat		LY ↓↓	
Odsetek pacjentów z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi	Prevalent fracture	23,6%	0%		QALY ↑	
			100%		QALY ↓	
Wartość graniczna współczynnika T-score	T-score	-2,16	-4		QALY ↓↓; Koszt złamań ↑↑	
			-1		QALY ↑; Koszt złamań ↓	
Naturalny przebieg choroby / skuteczność terapii						
Okres wpływu złamań na zwiększoną śmiertelność	Years of post hip/vert mortality	8 lat	3 lata		LY ↑	
			lifetime (dożywotni)		LY ↓	

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Nadwyżka zwiększonej śmiertelności spowodowana występowaniem złamań	Excess mortality rel. to fracture	30%	0%	[redacted]	LY ↑; LY dla DENO + BSC i BSC będą równe	[redacted]
Zużycie zasobów / koszty jednostkowe						
Czas trwania leczenia	Treatment duration	5 lat	1 rok	[redacted]	QALY ↓; Koszt leku ↓↓	[redacted]
			10 lat			
Cena (zbytu netto) denosumabu	Ex-factory price	716,63 zł	0 zł	[redacted]	Koszt leku = 0	[redacted]
			1 433,26 zł			
Pozostałe parametry modelu						
Uwzględnienie przerywania terapii	Persistence	on (Uwzględnione)	off (Nieuwzględnione)	[redacted]	QALY ↑ Koszt całkowity ↑	[redacted]

↑ - wzrost, ↑↑ - duży wzrost, ↓ - spadek, ↓↓ - duży spadek

Tabela 74.
Walidacja wewnętrzna modelu MOP

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Ustawienia ogólne modelu						
Horyzont czasowy	Modeling horizon	dożywotni	5 lat	[redacted]	QALY ↓↓; Koszt całkowity ↓↓	[redacted]
Stopa dyskontowa dla kosztów	DiscountRate_Costs	5%	0%	[redacted]	Koszt całkowity ↑	[redacted]
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	DiscountRate_Effects	3,5%	0%	[redacted]	QALY ↑; LY ↑	[redacted]
			5%			

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Charakterystyka pacjentów						
Wiek początkowy	Start age	72 lata	50 lat		LY ↑↑	
			80 lat		LY ↓↓	
Odsetek pacjentów z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi	Prevalent fracture	22,7%	0%		QALY ↑	
			100%		QALY ↓	
Wartość graniczna współczynnika T-score	T-score	-1,90	-4		QALY ↓↓; Koszt złamań ↑↑	
			-1		QALY ↑; Koszt złamań ↓	
Naturalny przebieg choroby / skuteczność terapii						
Okres wpływu złamań na zwiększoną śmiertelność	Years of post hip/vert mortality	8 lat	3 lata		LY ↑	
			lifetime (dożywotni)		LY ↓	
Nadwyżka zwiększonej śmiertelności spowodowana występowaniem złamań	Excess mortality rel. to fracture	30%	0%		LY ↑; LY dla DENO + BSC i BSC będą równe	
Zużycie zasobów / koszty jednostkowe						
Czas trwania leczenia	Treatment duration	5 lat	1 rok		QALY ↓; Koszt leku ↓↓	
			10 lat		QALY ↑; Koszt leku ↑	

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Cena (zbytu netto) denosumabu	Ex-factory price	716,63 zł	0 zł	[redacted]	Koszt leku = 0	[redacted]
			1 433,26 zł		Koszt leku ↑↑	[redacted]
Pozostałe parametry modelu						
Uwzględnienie przerywania terapii	Persistence	on (Uwzględnione)	off (Nieuwzględnione)	[redacted]	QALY ↑ Koszt całkowity ↑	[redacted]

↑ - wzrost, ↑↑ - duży wzrost, ↓ - spadek, ↓↓ - duży spadek

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji oparto się na przeprowadzonym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania i odnalezionych analiz przedstawiono w aneksie w rozdziale 15.2.

Przeprowadzenie pełnej walidacji konwergencji możliwe było wyłącznie dla modeli PMO. Nie odnaleziono opublikowanej analizy ekonomicznej dla porównania denosumabu z leczeniem standardowym w populacji mężczyzn.

Kryterium włączenia analiz do walidacji jest przeprowadzenie w nich porównania interwencji ocenianej (denosumab) z brakiem leczenia w populacji docelowej lub zbliżonej do niniejszej analizy. Uwzględniono analizy z dożywotnim horyzontem czasowym. Nie odnaleziono żadnych analiz przeprowadzonych w warunkach polskich. Warunki finansowania, a także koszty stosowanych procedur mogą się różnić pomiędzy krajami, różna są też jednostki monetarne, w których przeprowadzono odnalezione analizy ekonomiczne. Wobec powyższego nie jest możliwe bezpośrednie porównanie wyników związanych z kosztami ocenianych interwencji. Walidacją objęto więc wyniki w zakresie QALY.

Walidacja konwergencji dla modelu MOP jest bardzo ograniczona. Odnaleziono tylko 3 opracowania opisujące wyniki modelowania przebiegu leczenia denosumabem w populacji mężczyzn z osteoporozą – w żadnym z nich nie przedstawiono wyników dla terapii standardowej.

Tabela 75.
Porównanie uzyskanych wyników w obrębie analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy – model PMO

Publikacja	Horyzont czasowy	Populacja	Interwencja	QALY	Różnica w QALY
Wyniki niniejszej analizy	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab	[redacted]	[redacted]
			Leczenie standardowe	[redacted]	
Hiligsmann 2010 [85]	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab	9,64	0,03
			Leczenie standardowe	9,61	

Publikacja	Horyzont czasowy	Populacja	Interwencja	QALY	Różnica w QALY
Jönsson et al.(2011) [79]	Dożywotni	Kobiety po menopauzie, rozpoczynające leczenie osteoporozy w Szwecji	Denosumab vs. Leczenie standardowe	- -	0,07
Davies 2011 (ISPOR) [86]	Dożywotni	Kobiety w wieku 70 lat z BMD T-score -2,5 (bez wcześniejszych złamań)	Denosumab	8,00	0,08
			Leczenie standardowe	7,92	
		Kobiety w wieku 70 lat z BMD T-score -2,5 (z wcześniejszymi złamaniami)	Denosumab	7,84	0,15
			Leczenie standardowe	7,69	
Darba 2011 (ISPOR)[87]	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab	11,21	0,06
			Leczenie standardowe	11,15	
Athanasakis 2011 (ISPOR) [88]	10 lat	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab vs. Leczenie standardowe	- -	0,08
Chau 2012 [89]	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab	7,47	0,02
			Leczenie standardowe	7,43	
		Populacja z dużym ryzykiem złamań (wiek powyżej 70 lat, T-score \leq -3.0 SD)	Denosumab	6,51	0,004
			Leczenie standardowe	6,46	
		Wiek powyżej 75 lat	Denosumab	5,58	0,05
			Leczenie standardowe	5,53	
		Wiek powyżej 75 lat oraz nietolerancja bisfosfonianów	Denosumab	7,44	0,04
			Leczenie standardowe	7,40	

* 72 lat, BMD szyjki kości udowej T-score-2,16 SD, częstość występowania złamań kręgow 23,6%

Tabela 76.
Porównanie uzyskanych wyników w obrębie analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy – model MOP

Publikacja	Horyzont czasowy	Populacja	Interwencja	QALY	Różnica w QALY
Wyniki niniejszej analizy	Dożywotni	Populacja na podstawie badania ADAMO*	Denosumab	■	■
			Leczenie standardowe	■	
Parthan 2012 [90]	Dożywotni	Populacja mężczyzn w wieku >75 lat	Denosumab,	5,22	0,03-0,13
			Alendronian, Ranelinian strontu, Zoledronian, Ryzedronian, Ibandronian, Teryparatyd	5,09–5,19	

Publikacja	Horyzont czasowy	Populacja	Interwencja	QALY	Różnica w QALY
Parthan 2013 [91]	Dożywotni	Populacja na podstawie badania ADAMO	Denosumab	9,91	0,05-0,08
			Alendronian, Risedronian, Ibandronian	9,83-9,86	
Parthan 2014 [92]	Dożywotni	Podgrupa starszych pacjentów z badania ADAMO (78 lat, BMD szyjki udowej T-score -2,12; występowanie złamań kręgowych 23%)	Denosumab	5,234	0,017-0,118
			Alendronian, Ranelinian strontu, zoledronian, rizedronian, ibandronian, teryparatyd	5,116-5,217	

* 65 lat, BMD szyjki kości udowej T-score-1,90 SD, częstość występowania złamań kręgowych 22,7%

Wyniki niniejszej analizy w zakresie QALY są zbliżone do wyników wyznaczonych w publikacjach dotyczących analiz ekonomicznych. Widoczne różnice mogą wynikać z przyjęcia specyficznych dla analizowanych w poszczególnych populacji (w zależności od warunków geograficzno – społecznych), charakterystyk wejściowych populacji (w szczególności wieku) i wartości parametrów dotyczących częstości złamań oraz prawdopodobieństwa zgonu oraz innych zestawów współczynników dotyczących użyteczności.

7.3. Walidacja zewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z dopasowaniem modelu do rzeczywistości przeprowadzona została jego walidacja zewnętrzna. Walidacja została przeprowadzona przez Amgen i opisana w dokumencie „Global Health Economic Model for Denosumab”. [8] Skumulowana liczba złamań otrzymana w walidowanym modelu porównana została względem złamań i śmiertelności występujących w populacji ogólnej Szwecji (referencje i opis wykorzystanych danych odnaleźć można w rozdziale 4.8). Uzyskana w modelu liczba złamań była nieznacznie mniejsza (przy wyłączonej funkcji dostosowania wskaźnika złamań - patrz rozdz. 4.2.1) niż zapadalność oszacowana na podstawie danych rzeczywistych. Uwzględnienie funkcji dostosowania wskaźnika złamań pozwala na uzyskanie identycznych wyników w zakresie występujących złamań.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki walidacji w odniesieniu do liczby złamań na 1000 kobiet w 10-letnim horyzoncie czasowym (relatywne ryzyko złamań oraz zwiększona śmiertelność zostały wyeliminowane w modelu na potrzeby niniejszej walidacji).

Tabela 77.
Przewidywana liczba złamań na 1000 kobiet w 10-letnim horyzoncie czasowym w walidowanym modelu i szwedzkiej populacji ogólnej (kobiety w wieku 72 lat).

Typ złamania	Model z funkcją dostosowania wskaźnika złamań	Model bez funkcji dostosowania wskaźnika złamań	Populacja Szwecji
Biodra	■	■	■
Kręgowe	■	■	■

Typ złamania	Model z funkcją dostosowania wskaźnika złamań	Model bez funkcji dostosowania wskaźnika złamań	Populacja Szwecji
Nadgarstka	■	■	■
Inne	■	■	■

Model MOP stanowi adaptację modelu PMO, dlatego dla wyników tej aplikacji obliczeniowej nie przeprowadzono odrębnej walidacji zewnętrznej.

Dostosowanie modeli PMO i MOP do warunków polskich nie obejmowało zmiany ryzyka wystąpienia złamań. Nie zidentyfikowano ponadto danych dotyczących ryzyka złamań w populacji pacjentów z osteoporozą w Polsce lub w populacji ogólnej. Z tego powodu nie przeprowadzono uzupełniającej walidacji zewnętrznej dostosowanych modeli.

8. PODSUMOWANIE

[REDAKTOWANE]

8.1. Wyniki analizy – populacja kobiet

Analiza deterministyczna

Oszacowana dla populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi [REDAKTOWANE] dla denosumabu oraz [REDAKTOWANE] dla leczenia standardowego. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a terapią standardową wynosi [REDAKTOWANE] (różnica istotna statystycznie).

Perspektywa płatnika publicznego

[REDAKTOWANE] w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta, kiedy leczony jest z zastosowaniem denosumabu wynosi [REDAKTOWANE], zaś średni koszt terapii jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [REDAKTOWANE]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a terapią standardową wynosi [REDAKTOWANE] i jest istotna statystycznie. Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast terapii standardowej wynosi [REDAKTOWANE]

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

[REDAKTOWANE] w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu wynosi [REDAKTOWANE] zł, zaś średni koszt terapii na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [REDAKTOWANE]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a terapią standardową wynosi średnio na 1 pacjenta [REDAKTOWANE] i jest istotna statystycznie. Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast terapii standardowej wynosi [REDAKTOWANE] zł i jest ponad dwukrotnie niższy od przyjętego progu opłacalności.

Analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania denosumab vs terapia standardowa [REDACTED] [REDACTED] pozwala stwierdzić, że terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna z prawdopodobieństwem [REDACTED] (z obu rozważanych perspektyw). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż żaden z rozważanych scenariuszy nie zmienia końcowych wniosków analizy – w każdym przypadku terapia oparta na denosumabie jest opłacalna i współczynnik ICUR znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności. Najwyższe współczynniki ICUR są rezultatem obliczeń przy założeniu, że wiek początkowy pacjentek wynosi 55 lat (z perspektywy NFZ: [REDACTED], z perspektywy NFZ + pacjent: [REDACTED]). Najniższe współczynniki ICUR odpowiadają scenariuszowi, w którym nie dyskontuje się efektów zdrowotnych i dyskontuje koszty – wówczas współczynniki ICUR wynoszą odpowiednio z perspektywy NFZ: [REDACTED] i z perspektywy NFZ i pacjenta: [REDACTED].

8.2. Wyniki analizy – populacja mężczyzn

Analiza deterministyczna

Oszacowana dla populacji mężczyzn z osteoporozą średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] dla denosumabu oraz [REDACTED] dla leczenia standardowego. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a terapią standardową wynosi [REDACTED] (różnica istotna statystycznie).

Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED] w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta, kiedy leczony jest z zastosowaniem denosumabu wynosi [REDACTED], zaś średni koszt terapii jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [REDACTED]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a terapią standardową wynosi [REDACTED] i jest istotna statystycznie. Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast terapii standardowej wynosi [REDACTED]
[REDACTED]

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED] w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu wynosi [REDACTED], zaś średni koszt terapii na jednego pacjenta w przypadku leczenia standardowego wynosi [REDACTED]. Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a terapią standardową wynosi średnio na 1 pacjenta [REDACTED] i jest istotna statystycznie. Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowa-

nia denosumabu zamiast terapii standardowej wynosi [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania denosumab vs terapia standardowa [REDACTED] [REDACTED] pozwala stwierdzić, że terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna z prawdopodobieństwem [REDACTED] (z obu rozważanych perspektyw). Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż żaden z rozważanych scenariuszy nie zmienia końcowych wniosków analizy – w każdym przypadku terapia oparta na denosumabie jest opłacalna i współczynnik ICUR znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności. Wyznaczone w analizie wrażliwości współczynniki ICUR są najwyższe w scenariuszu, w którym wiek wejściowy pacjentów wynosi 55 lat i wynoszą z perspektywy NFZ: [REDACTED], z perspektywy NFZ + pacjent [REDACTED]. Najniższe współczynniki ICUR odpowiadają scenariuszowi, w którym nie dyskontuje się efektów zdrowotnych i dyskontuje koszty – wówczas współczynniki ICUR wynoszą odpowiednio z perspektywy NFZ: [REDACTED] i z perspektywy NFZ i pacjenta [REDACTED].

9. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania terapii standardowej terapią denosumabem dołączonym do terapii standardowej w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną i mężczyzn z osteoporozą w Polsce. **Koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przeprowadzonych porównaniach jest znacznie niższy niż aktualny próg opłacalności.** Wyniki analizy podstawowej zostały potwierdzone wynikami analizy wrażliwości.

Opłacalność terapii udowodniona została zarówno w populacji kobiet, jak i w populacji mężczyzn, w związku z czym można wnioskować o efektywności kosztowej w całej populacji docelowej.

10. OGRANICZENIA

1. Analiza oparta została o adaptację modeli dostarczonych przez Zamawiającego: *Denosumab postmenopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model* (wersja 17.0) i *Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model* (wersja 17.0). Poza ograniczonym i opisanym zakresem adaptacji nie ingerowano w strukturę tych modeli. Wszystkie ograniczenia oryginalnych aplikacji są więc również ograniczeniami niniejszej analizy.
2. Odpowiednie wartości cech charakterystyki wyjściowej populacji zostały ustalone na podstawie charakterystyk pacjentek włączanych do badania FREEDOM (populacja kobiet) i ADAMO (populacja mężczyzn) uwzględnionych w przeglądzie systematycznym [2]. Charakterystyka populacji pacjentów w Polsce może różnić się od charakterystyki pacjentów w tych badaniach.
3. Ze względu na ograniczenia danych dotyczących osteoporozy w populacji mężczyzn w przypadku wybranych założeń dotyczących przebiegu choroby, terapii, kosztów dla populacji mężczyzn przyjęte zostały dane dla populacji kobiet. W szczególności założenia te przyjęto dla efektywności denosumabu i kosztów terapii osteoporozy.
4. Wpływ poszczególnych stanów zdrowia związanych z występowaniem osteoporozy na jakość życia pacjentów oceniono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego Si 2014 [22] uzupełnionego o publikacje odnalezione w ramach aktualizacji i adaptacji tego przeglądu. Wszystkie dane wykorzystane w ocenie użyteczności bazują na doniesieniach zagranicznych. Nie udało się odnaleźć badań dotyczących użyteczności przeprowadzonych w populacji polskiej, w których określono parametry użyteczności dla wszystkich rodzajów złamań. Wartości bazowe użyteczności (osteoporoza bez złamań) oraz ocenione po złamaniach przyjęte do obliczeń mogą nieznacznie odbiegać od danych dotyczących wartości użyteczności w populacji polskiej.
5. W analizie przy obliczeniach wartości użyteczności w pierwszym roku po złamaniu wykorzystano dane o jakości życia pacjentów z okresu do 12 miesięcy po złamaniu (w tym – dane raportowane konkretnie 12 miesięcy po złamaniu), za wyjątkiem parametrów opisujących jakość życia bezpośrednio po złamaniu. Tak przeprowadzone obliczenia mogą prowadzić do przeszacowania jakości życia pacjentów w pierwszym roku po złamaniu (z jednej strony – wyklucza się z obliczeń najniższe parametry użyteczności opisujące jakość życia pacjentów tuż po wystąpieniu zdarzenia, z drugiej – włącza do średniej wyniki pacjentów uzyskiwane pod koniec pierwszego roku po złamaniu, gdy jego wpływ na jakość życia jest już ograniczony). Przyjęte rozwiązanie pozwala jednak uwzględnić w metaanalizie współczynników użyteczności możliwie dużo wyników poszczególnych badań, jest ponadto rozwiązaniem konserwatywnym (potencjalne zawyżenie użyteczności przypisywanej pacjentom po złamaniu prowadzić może do zmniejszania różnic efektywności w porównywanych ramionach).
6. Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi uzyskano w oparciu o badanie OSTEOP 2009, które było zaprojektowane w 2009 roku. W połowie 2011 r. zostały zmienione zasady rozliczania

świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej co wiązało się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń w celu oszacowania kosztów wizyt ambulatoryjnych.

7. W analizie nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem denosumabu. Założenie takie jest uzasadnione ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem dodanym do terapii standardowej i terapią standardową w odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem i ciężkimi działaniami niepożądanymi. W związku z tym nie ma ono znaczącego wpływu na wyniki analizy.
8. W zaimplementowanym modelu ograniczono możliwość wystąpienia poszczególnych typów złamań u pacjenta, który doświadczył już złamania biodra lub kręgu (w przypadku złamań biodra jedynie do kolejnego złamania biodra, natomiast w przypadku złamania kręgu do złamań kręgu i biodra), gdyż konsekwencje wystąpienia złamań wielokrotnych wyrażone we wpływie na śmiertelność i jakość życia pacjenta są słabo zbadane i udokumentowane. Skutkiem takiego podejścia jest niedoszacowanie w modelu liczby złamań kręgowych, złamań kości nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych. Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości zastosowano dodatkowe dostosowanie wskaźnika złamań w celu oceny wpływu możliwych niedoszacowań na wyniki niniejszej analizy.
9. Wszystkie zależności pomiędzy poszczególnymi ryzykami związanymi ze złamaniami oraz śmiertelnością modelowano w oparciu o dane z badań zagranicznych, ze względu na brak niezbędnych danych uzyskanych z badań tych zależności w populacji polskiej. Ze względu na różnorodność systemów zdrowotnych wpływającą na intensyfikację diagnostyki oraz dostęp do świadczeń zdrowotnych, istnieje możliwość, że szacowane na podstawie danych zagranicznych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń mogą odbiegać od rzeczywistego występowania tych zdarzeń w Polsce.

11. DYSKUSJA

Osteoporoza, wg definicji WHO, jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamania. Złamania są więc cechą charakterystyczną tej jednostki chorobowej a w konsekwencji mogą powodować u chorych różne psychologiczne następstwa. Ponadto pamiętać należy, że osteoporoza, poza występowaniem złamań, przebiega bezobjawowo, co może mieć wpływ na przestrzeganie zaleceń lekarzy. Denosumab (Prolia®) jest obecnie jedynym lekiem finansowanym ze środków publicznych w drugiej linii leczenia osteoporozy u kobiet tj. u pacjentek po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) doustnych bisfosfonianów. Żaden lek nie jest obecnie finansowany w drugiej linii leczenia osteoporozy u mężczyzn. Denosumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym. Jest aplikowany w postaci podskórnej raz na 6 miesięcy, co może wpływać na lepsze przestrzeganie zaleceń dawkowania niż w przypadku częściowej podawanych preparatów. Co więcej, droga podania leku wydaje się być możliwa do zaakceptowania przez pacjentów z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego lub też z niemożnością utrzymania pozycji stojącej przez 30 min., co jest konieczne w przypadku leczenia bisfosfonianami.

Bardzo istotnym aspektem niniejszej analizy była zatem ocena i uwzględnienie charakterystyk populacji leczonej (np. wieku, wartości BMD, występowania wcześniejszych złamań), które, poprzez wpływ na ryzyka wyjściowe, determinują osiągnięte odległe efekty leczenia. Wyniki badania FREEDOM opierały się na populacji pacjentek, dla której kryterium włączenia był wiek od 60 lat, co nie w pełni odpowiada zdefiniowanej w niniejszej analizie populacji docelowej. Pomimo to charakterystyka pacjentek z tego badania wydaje się najwierniej odpowiadać charakterystyce wejściowej dla populacji docelowej. W analizie wrażliwości testowano wariant skrajny, w którym wiek pacjentek wynosi 55 lat [REDACTED] [REDACTED] w populacji tej zachowana zostaje opłacalność denosumabu. W przypadku populacji mężczyzn, której charakterystykę określono na podstawie badania ADAMO, ewentualne niedoszacowanie wieku początkowego pacjentów jest mało prawdopodobne (do badania ADAMO włączano mężczyzn w wieku 30-85 lat).

Kluczowym założeniem przyjętym w analizie przeprowadzonej dla populacji mężczyzn było przyjęcie, że redukcja ryzyka złamań w przypadku zastosowaniu denosumabu w tej populacji jest taka sama jak redukcja złamań w populacji kobiet. Rozwiązanie to zostało przyjęte ze względu na fakt, że dane dotyczące redukcji ryzyka złamań w populacji mężczyzn z osteoporozą są ograniczone, natomiast porównywalne wyniki w zakresie wpływu stosowania denosumabu na BMD w populacjach kobiet i mężczyzn pozwalają oczekiwać, że również w przypadku złamań należy oczekiwać podobnego efektu terapeutycznego w obu rozważanych grupach. W szczególności – parametry redukcji ryzyka złamań u kobiet z osteoporozą leczonych denosumabem stanowią najlepsze dostępne dane, jakie wykorzystać można do estymacji redukcji ryzyka złamań w populacji mężczyzn poddanych terapii z zastosowaniem denosumabu.

Bardzo ważnym elementem analizy ekonomicznej było wyznaczenie kosztów związanych z leczeniem osteoporozy i złamań osteoporotycznych, a co za tym idzie określenie schematów tego leczenia. Wykonane przez firmę [REDAKTOWANE] retrospektywne badanie kosztowe, wśród specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy i jej powikłań, pomimo pewnych ograniczeń wynikających ze specyfiki badania, wydaje się być najbardziej wiarygodnym źródłem informacji w świetle niejednorodności schematów leczenia pośród stosowanych w Polsce. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż badanie zostało przeprowadzone w 2009 roku, natomiast w połowie 2011 r. zostały zmienione zasady rozliczania świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, co wiązało się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń w celu oszacowania kosztów wizyt ambulatoryjnych. Powyższe zmiany nie wpływają w sposób istotny na oszacowane koszty i co za tym idzie na wnioskowanie niniejszej analizy. Zaznaczyć przy tym należy, że badanie kosztowe przeprowadzone zostało wyłącznie na populacji kobiet. W analizie przyjęto, że koszty związane z poszczególnymi zdarzeniami w terapii osteoporozy w populacji mężczyzn są takie same jak w populacji kobiet (z wyłączeniem leków stosowanych w ramach terapii hormonalnej), brak jest jednak obecnie możliwości weryfikacji tego założenia.

Wartości współczynników użyteczności w zależności od wystąpienia i rodzaju złamania uwzględnione w analizie podstawowej zostały przyjęte na podstawie metaanalizy wielu różnych publikacji. W związku z powyższym może wystąpić niejednorodność w zakresie populacji uwzględnionych w oszacowaniu wartości tych współczynników. Pomimo to kompleksowość przeprowadzonej metaanalizy pozwala wierzyć, że średnie wyznaczone w obliczeniach wiarygodnie opisują użyteczność stanów zdrowia związanych z osteoporozą. W celu uwzględnienia faktu heterogenności badań w przeprowadzonych obliczeniach zastosowany został model losowy.

Komentując wyniki niniejszej analizy zauważyć należy, że w przeprowadzonych obliczeniach wykazana została bardzo wysoka opłacalność terapii z zastosowaniem denosumabu. Przekonanie o tej opłacalności zostało potwierdzone wynikami analizy wrażliwości – przy zachowaniu szerokiego zakresu testowanych parametrów, zachowuje się wnioskowanie o efektywności kosztowej ocenianej terapii. Można zatem oceniać, że realna i nieusuwalna w przypadku każdego modelowania niepewność dotycząca poszczególnych parametrów w analizie nie wpływa na podstawową ocenę opłacalności terapii. Wiarygodność uzyskiwanych wyników wspierana jest ponadto przez wykorzystanie w obliczeniach modeli centralnych opracowanych przez firmę i3 Innovus Inc. i aktualizowanych przez firmę Amgen, które to modele były wykorzystywane wielokrotnie w analizach ekonomicznych w różnych państwach i które stanowią dobrze zwalidowane narzędzie oceny opłacalności terapii stosowanych w osteoporozie.

W kontekście przeprowadzonej analizy ocenić należy, że rozszerzenie istniejącego wskazania refundacyjnego preparatu Prolia® jest uzasadnione klinicznie i ekonomicznie. Opłacalność terapii udowodniona została zarówno w populacji kobiet, jak i w populacji mężczyzn, w związku z czym można wnioskować o efektywności kosztowej w całej populacji docelowej.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Ni [redacted]. (2015) Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie denosumabu w leczeniu u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn. HTA Consulting 2015.
2. [redacted]. (2015) Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza kliniczna.
3. WHO | 5. Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases. Dostęp: http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/print.html (3.10.2013).
4. ChPL Prolia (denosumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-pazdziernika-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2015-r> (19.11.2015).
6. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji denosumabu. 2015. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0019/29314/Zaakceptowany-przez-Ministra-Zdrowia-Komunikat-w-sprawie-refundacji-denosumabu.-1.pdf (17.11.2015).
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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. Dostęp: <http://sejmometr.pl/prawo/123534> (5.11.2013).
8. (2015) Global Denosumab (Prolia®) Cost-Effectiveness Model. TECHNICAL REPORT: Economic Evaluation of Denosumab in the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women at Increased Risk of Fractures.
9. (2015) Global Health Economic Model for Denosumab in Male Osteoporosis: Swedish Perspective.
10. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(6):2149–2157.
11. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, i in. (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 361(8):756–765.
12. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Törring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, Martin JS, Grauer A, McClung M. (2011) Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *JCEM* 96(6):1727–1736.
13. McClung MR, Boonen S, Törring O, Roux C, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou C-L, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoecck HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR. (2012) Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 27(1):211–218.
14. Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, Zapalowski C, Resch H, Adachi JD, Gallagher JC, Feldman RG, Kendler DL, Wang A, Wagman RB, Adami S. (2015) Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 1–8.
15. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA, AMG 162 Bone Loss Study Group. (2007) Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J. Bone Miner. Res.* 22(12):1832–1841.
16. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, Libanati C. (2008) Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *J Clin Densitom* 11(3):351–359.
17. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, i in. (2006) Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl. J. Med.* 354(8):821–831.
18. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, Amg Bone Loss Study Group. (2008) Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 43(2):222–229.

19. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd SK, Boutroy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J. (2010) Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J. Bone Miner. Res.* 25(8):1886–1894.
20. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M. (2012) Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 23(3):1131–1140.
21. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster J-Y, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, i in. (2012) A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(9):3161–3169.
22. Si L, Winzenberg TM, de Graaff B, Palmer AJ. (2014) A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int* 25(8):1987–1997.
23. Burge R, Shen W, Naegeli AN, Alam J, Silverman S, Gold DT, Shih T. (2013) Use of health-related quality of life measures to predict health utility in postmenopausal osteoporotic women: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation study. *Health Qual Life Outcomes* 11:189.
24. Takura T, Yoshimatsu M, Sugimori H, Takizawa K, Furumatsu Y, Ikeda H, Kato H, Ogawa Y, Hamaguchi S, Fujikawa A, Satoh T, Nakajima Y. (2013) Cost-Effectiveness Analysis of Percutaneous Vertebroplasty for Osteoporotic Compression Fractures. *J Spinal Disord Tech.*
25. Hübschle L, Borgström F, Olafsson G, Röder C, Moulin P, Popp AW, Külling F, Aghayev E, SWISSpine Registry Group. (2014) Real-life results of balloon kyphoplasty for vertebral compression fractures from the SWISSpine registry. *Spine J* 14(9):2063–2077.
26. Kroon F, Staples M, Ebeling PR, Wark JD, Osborne RH, Mitchell PJ, Wriedt CHR, Buchbinder R. (2014) Two-year results of a randomized placebo-controlled trial of vertebroplasty for acute osteoporotic vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 29(6):1346–1355.
27. Lee S-K, Lee S-H, Yoon S-P, Lee Y-T, Jang G, Lim S-Y, Lee H-M, Moon S-H, Song K-S. (2014) Quality of Life Comparison between Vertebroplasty and Kyphoplasty in Patients with Osteoporotic Vertebral Fractures. *Asian Spine J* 8(6):799–803.
28. Sköldenberg OG, Sjö H, Kelly-Pettersson P, Bodén H, Eisler T, Stark A, Muren O. (2014) Good stability but high periprosthetic bone mineral loss and late-occurring periprosthetic fractures with use of uncemented tapered femoral stems in patients with a femoral neck fracture. *Acta Orthop* 85(4):396–402.
29. Spross C, Aghayev E, Kocher R, Röder C, Forster T, Kuelling FA. (2014) Incidence and risk factors for early adjacent vertebral fractures after balloon kyphoplasty for osteoporotic fractures: analysis of the SWISSpine registry. *Eur Spine J* 23(6):1332–1338.
30. Yoon S-P, Lee S-H, Ki C-H, Lee Y-T, Hong S-H, Lee H-M, Moon S-H. (2014) Quality of life in patients with osteoporotic vertebral fractures. *Asian Spine J* 8(5):653–658.
31. Abimanyi-Ochom J, Watts JJ, Borgström F, Nicholson GC, Shore-Lorenti C, Stuart AL, Zhang Y, Iuliano S, Seeman E, Prince R, March L, Cross M, Winzenberg T, Laslett LL, Duque G, i in. (2015) Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS). *Osteoporos Int* 26(6):1781–1790.
32. Barcenilla-Wong AL, Chen JS, Cross MJ, March LM. (2015) The Impact of Fracture Incidence on Health Related Quality of Life among Community-Based Postmenopausal Women. *J Osteoporos* 2015:717914.
33. Kim K-J, Jun H-J, Jeong H-S, Jeon D-J, Ji S-H. (2015) The relationship between fracture and quality of life in Korean adults receiving treatment for osteoporosis based on the 2010 Korean Community Health Survey. *J Phys Ther Sci* 27(7):2083–2086.
34. Marques A, Lourenço Ó, da Silva J a. P, Portuguese Working Group for the Study of the Burden of Hip Fractures in Portugal. (2015) The burden of osteoporotic hip fractures in Portugal: costs, health related quality of life and mortality. *Osteoporos Int* 26(11):2623–2630.
35. Moretti A, Gimigliano F, Di Pietro G, Gimigliano R, Iolascon G. (2015) Back pain-related disability and quality of life in patients affected by vertebral fractures: data from baseline characteristics of population enrolled in Denosumab In Real Practice (DIRP). *Aging Clin Exp Res* 27 Suppl 1:S3–9.
36. AOTM. (2009) Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765>.
37. 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. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2011/s/122/696/1>.
38. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064>.
39. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006.

40. Bielecki DA, Wołczyński S, Jarocki S. (2001) [Incidence of osteoporosis discovered during prophylactic tests in women from the Northeastern region of Poland]. *Ginekol. Pol.* 72(7):554–560.
41. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-792014dsoz,6342.html>.
42. Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (4.11.2013).
43. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-812014dsoz,6344.html>.
44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=&ml=pl&mi=904&mx=0&mt=&my=9&ma=033031>.
45. Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza.
46. Informator o umowach - narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>.
47. Drozdowska B. (2009) [Osteoporotic fractures]. *Endokrynol Pol* 60(6):498–502.
48. Indeks leków - Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://indeks.mp.pl/leki/>.
49. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (24.10.2013).
50. Lekander I, Borgström F, Ström O, Zethraeus N, Kanis JA. (2008) Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK—results based on the Women’s Health Initiative randomised controlled trial. *Bone* 42(2):294–306.
51. Zethraeus N, Borgström F, Jönsson B, Kanis J. (2005) Reassessment of the cost-effectiveness of hormone replacement therapy in Sweden: results based on the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *Int J Technol Assess Health Care* 21(4):433–441.
52. NICE. Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate: Appraisal consultation document. Guidance/Technology Appraisals, Dostęp: <http://www.nice.org.uk/> (18.4.2014).
53. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD, Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 19(8):1241–1249.
54. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, Reginster J-Y, Zaidi M, Felsenberg D, Hughes C, Mairon N, Masanauskaitė D, Reid DM, Delmas PD, Recker RR. (2008) Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J. Rheumatol.* 35(3):488–497.
55. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, i in. (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 356(18):1809–1822.
56. (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843:1–129.
57. Marshall D, Johnell O, Wedel H. (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312(7041):1254–1259.
58. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ, O’Neill T, Pols H, Reeve J, i in. (2005) Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J. Bone Miner. Res.* 20(7):1185–1194.
59. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. (2000) Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 11(2):120–127.
60. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, i in. (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35(2):375–382.
61. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J. Bone Miner. Res.* 15(4):721–739.
62. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, i in. (2002) Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J. Bone Miner. Res.* 17(4):716–724.
63. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. (2000) Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 11(8):669–674.

64. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. (2001) The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 12(5):417–427.
65. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, Jonsson B. (2004) The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 15(1):20–26.
66. Główny Urząd Statystyczny. Portal Informacyjny. Dostęp: <http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xchg/gus>.
67. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Oden A, Johansson H, De Laet C. (2005) The burden of hospitalised fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 16(2):222–228.
68. Statistics Sweden. Sweden's Statistical Databases. Dostęp: <http://www.scb.se/Views/Pages/SpecialPages/ErrorPagePresentation.aspx?404>; http://www.scb.se:80/default_2154.aspx (30.11.2015).
69. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. (2000) Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 11(7):556–561.
70. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. (1999) Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353(9156):878–882.
71. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. (1993) Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am. J. Epidemiol.* 137(9):1001–1005.
72. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B. (2004) Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15(1):38–42.
73. Barrett JA, Baron JA, Beach ML. (2003) Mortality and pulmonary embolism after fracture in the elderly. *Osteoporos Int* 14(11):889–894.
74. www.Mortality.org. Swedish Life Tables 2010. Dostęp: <http://www.mortality.org/>.
75. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. (2004) Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 15(2):108–112.
76. Poór G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. (1995) Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin. Orthop. Relat. Res.* (319):260–265.
77. Parker MJ, Anand JK. (1991) What is the true mortality of hip fractures? *Public Health* 105(6):443–446.
78. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. (2003) The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 32(5):468–473.
79. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, Papaioannou A, Siris ES, Tosteson A, Kanis JA. (2011) Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 22(3):967–982.
80. Fayers PM, Hand DJ. (1997) Generalisation from phase III clinical trials: survival, quality of life, and health economics. *Lancet* 350(9083):1025–1027.
81. Franzo A, Francescutti C, Simon G. (2005) Risk factors correlated with post-operative mortality for hip fracture surgery in the elderly: a population-based approach. *Eur. J. Epidemiol.* 20(12):985–991.
82. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin. Proc.* 81(8):1013–1022.
83. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Jönsson B. (2009) Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis. *Osteoporos Int* 20(1):23–34.
84. Jonsson E, Cheng L, Ström O, Intorcchia M, Karlsson L. Systematic review and meta-analysis of persistence with denosumab in patients with osteoporosis. *ISPOR 17th Annual European Congress*; listopad 2014; Amsterdam, The Netherlands. .
85. Hiligsmann M, Reginster JY. (2010) Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Bone* 47(1):34–40.
86. Davies A, Compston J, Ferguson S, McClosky E, Shearer A, Taylor A. (2011) PMS44 Cost-Effectiveness of Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis in Scotland. *Value in Health* 14(7):A310–A310.
87. Darba J, Kaskens L, Sorio F. (2011) PMS48 Cost-Utility of Denosumab for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis in Spain. *Value in Health* 14(7):A311.
88. Athanasakis K, Karampli E, Hollandezos M, Papagiannopoulou V, Badamgarav E, Intorcchia M, Kyriopoulos J. (2011) PMS35 A Cost-Effectiveness Analysis of Denosumab for the Treatment of Post-Menopausal Osteoporosis in Greece. *Value in Health* 14(7):A308–A308.
89. Chau D, Becker DL, Coombes ME, Ioannidis G, Adachi JD, Goeree R. (2012) Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Canada. *J Med Econ* 15 Suppl 1:3–14.
90. Parthan, A., Deflin M, Agodoa, I., Tao C, Silverman S, Orwoll, E. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of male osteoporosis (MOP) in the elderly in Sweden. *ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany. .




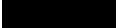
91. Parthan, A., Kruse M, Agodoa, I., Tao C, Silverman S, Orwoll, E. Is denosumab cost-effective compared to oral bisphosphonates for the treatment of male osteoporosis (MOP) in Sweden? *ISPOR 18th Annual International Meeting*; maj 2013; New Orleans, LA, USA. .
92. Parthan A, Kruse M, Agodoa I, Silverman S, Orwoll E. (2014) Denosumab: a cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective. *Bone* 59:105–113.
93. Hiligsmann M, Boonen A, Dirksen CD, Ben Sedrine W, Reginster J-Y. (2013) Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 13(1):19–28.
94. Brandão CMR, Machado GP da M, Acurcio F de A. (2012) Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Rev Bras Reumatol* 52(6):924–937.
95. Ström O, Jönsson B, Kanis JA. (2013) Intervention thresholds for denosumab in the UK using a FRAX®-based cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 24(4):1491–1502.
96. Darbà J, Kaskens L, Sorio Vilela F, Løthgren M. (2015) Cost-utility of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 7:105–117.
97. Lundkvist J, Løthgren M, Badamgarav E, Freyschys B. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of elderly women with post-menopausal osteoporosis in Sweden. *ISPOR 15th Annual European Congress*; listopad 2012; Berlin, Germany. .
98. Hiligsmann M, Ethgen O, Richey F, Reginster JY. (2008) Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcif. Tissue Int.* 82(4):288–292.
99. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. (2009) An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int* 20(6):853–868.
100. Ljunggren Ö, Barrett A, Stoykov I, Langdahl BL, Lems WF, Walsh JB, Fahrleitner-Pammer A, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Marin F. (2013) Effective osteoporosis treatment with teriparatide is associated with enhanced quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the European Forsteo Observational Study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 14(1):251.
101. Scotland G, Waugh N, Royle P, McNamee P, Henderson R, Hollick R. (2011) Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 29(11):951–961.
102. Ström O, Macarios D, Badamgarav E. Cost-effectiveness model for denosumab incorporating FRAX and adherence in a UK Setting. *Osteoporosis International* 20(Supplement 1):S20.

13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW




Spis tabel

Tabela 1.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu (preparat Prolia®) [4].....	18
Tabela 2.	Źródła danych dotyczących parametrów uwzględnionych w modelu	24
Tabela 3.	Źródła parametrów dotyczących kosztów złamań uwzględnionych w analizie	25
Tabela 4.	Charakterystyka wejściowa populacji przyjęta w analizie ekonomicznej	29
Tabela 5.	Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową	30
Tabela 6.	Źródła wartości użyteczności - metaanalizy	33
Tabela 7.	Liczba pacjentek skategoryzowana pod względem rodzaju złamań i lekarza prowadzącego	34
Tabela 8.	Odsetek pacjentek z osteoporozą bez złamań odbywających poszczególne wizyty ambulatoryjne.....	35
Tabela 9.	Liczba ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych przypadająca na pacjentkę w pierwszym i kolejnych latach po złamaniu	36
Tabela 10.	Wartość punktowa badania USG Doppler	37
Tabela 11.	Wartość punktowa badania Echo serca	37
Tabela 12.	Wartość punktowa badania rezonansu magnetycznego	37
Tabela 13.	Wartość punktowa badania tomografii komputerowej	38
Tabela 14.	Rodzaje świadczeń ambulatoryjnych w ramach których odbywały się wizyty pacjentek ze złamaniami	38
Tabela 15.	Odsetek hospitalizacji pacjentek w podziale na poszczególne grupy JGP i rodzaje złamań	39
Tabela 16.	Koszt hospitalizacji rozliczanych w ramach poszczególnych grup JGP	40
Tabela 17.	Odsetek pacjentek ze złamaniami korzystających z poszczególnych rodzajów sprzętu ortopedycznego.....	41
Tabela 18.	Wykaz sprzętu ortopedycznego uwzględnionego w analizie	42
Tabela 19.	Koszt jednostkowy świadczeń rehabilitacyjnych.....	42
Tabela 20.	Najczęściej występująca liczba zabiegów rehabilitacyjnych – dane z OSTEO 2009	43
Tabela 21.	Katalog świadczeń - rehabilitacja	43
Tabela 22.	Odsetek pacjentek leczonych ambulatoryjnie -Drozdowska 2009 [47]	46
Tabela 23.	Koszty jednostkowe leczenia ambulatoryjnego pacjentek niewymagających hospitalizacji.....	46
Tabela 24.	Zużycie leków w leczeniu ambulatoryjnym pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym.....	46
Tabela 25.	Wykaz cen leków	47
	49
	49
Tabela 28.	Koszty związane z podaniem denosumabu.....	50
Tabela 29.	Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w roku, w którym wystąpiło złamanie	50
Tabela 30.	Leki stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu	51
Tabela 31.	Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu	52
Tabela 32.	Preparaty stosowane w terapii osteoporozy bez złamań.....	52
Tabela 33.	Koszty leczenia pacjentek w pierwszym roku po złamaniu osteoporotycznym wymagającym hospitalizacji	53
Tabela 34.	Koszty leczenia pacjentek w drugim roku po złamaniu osteoporotycznym wymagającym hospitalizacji.....	54
Tabela 35.	Koszty ambulatoryjnego leczenia osteoporozy u pacjentek postmenopauzalnych.....	55
Tabela 36.	Zestawienie rocznych kosztów leczenia pacjentki z osteoporozą bez złamań	56
Tabela 37.	Sumaryczne koszty leczenia złamań osteoporotycznych	56
Tabela 38.	Koszty leczenia pacjentów z osteoporozą bez złamań.....	57

Tabela 39.	Definicja i charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu Markowa	59
Tabela 40.	Ryzyko względne wystąpienia złamania biodra dla zmiany BMD o wartość jego odchylenia standardowego dopasowane do wieku	67
Tabela 41.	Oszacowania częstotliwości występowania morfometrycznego złamania kręgu.....	69
Tabela 42.	Częstotliwość złamań a prawdopodobieństwo zgonu – model PMO.....	73
Tabela 43.	Śmiertelność w pierwszym roku po innym złamaniu osteoporotycznym.....	73
Tabela 44.	Częstotliwość złamań a prawdopodobieństwo zgonu – model MOP.....	74
Tabela 45.	Odsetki pacjentów kontynuujących terapię denosumabem – Jonsson 2014 [84].....	77
Tabela 46.	Wyniki oceny klinicznej – model PMO	78
Tabela 47.	Wyniki analizy podstawowej – model PMO - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	79
Tabela 48.	Wyniki analizy podstawowej – model PMO – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	80
Tabela 49.	Wyniki analizy podstawowej – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	80
Tabela 50.	Wyniki analizy podstawowej – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego – [REDACTED].....	81
Tabela 51.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model PMO – QALY – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	82
Tabela 52.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model PMO – QALY – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	84
Tabela 53.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model PMO – QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	86
Tabela 54.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model PMO – QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	88
Tabela 55.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości.....	89
Tabela 56.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	92
Tabela 57.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	93
Tabela 58.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	94
Tabela 59.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	95
Tabela 60.	Wyniki oceny klinicznej – model MOP	97
Tabela 61.	Wyniki analizy podstawowej – model MOP – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	98
Tabela 62.	Wyniki analizy podstawowej model MOP – perspektywa płatnika publicznego – [REDACTED].....	99
Tabela 63.	Wyniki analizy podstawowej – model MOP – perspektywa płatnika publicznego – [REDACTED].....	99
Tabela 64.	Wyniki analizy podstawowej – model MOP – perspektywa płatnika publicznego – [REDACTED].....	100
Tabela 65.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model MOP - QALY – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	101
Tabela 66.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model MOP - QALY – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	103
Tabela 67.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego	105
Tabela 68.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – model MOP - QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	107
Tabela 69.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	109
Tabela 70.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	110
Tabela 71.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	111
Tabela 72.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED].....	112
Tabela 73.	Walidacja wewnętrzna modelu PMO	114
Tabela 74.	Walidacja wewnętrzna modelu MOP	116

Tabela 75.	Porównanie uzyskanych wyników w obrębie analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy – model PMO	118
Tabela 76.	Porównanie uzyskanych wyników w obrębie analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy – model MOP	119
Tabela 77.	Przewidywana liczba złamań na 1000 kobiet w 10-letnim horyzoncie czasowym w walidowanym modelu i szwedzkiej populacji ogólnej (kobiety w wieku 72 lat).	120
Tabela 78.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	139
Tabela 79.	Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline.....	142
Tabela 80.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy	143
Tabela 81.	Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z populacji docelowej w bazie Medline	146
Tabela 82.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z populacji docelowej w bazie Medline	148
Tabela 83.	Przeszukania w pozostałych bazach (ISPOR, CEAR, DARE, CADTH, SMC) (wyszukiwanie ograniczone do opracowań opublikowanych od 01.01.2013).....	149
Tabela 84.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących użyteczności.....	149
Tabela 85.	Wyniki badań użyteczności zakwalifikowanych do analizy	151
Tabela 86.	Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych dla denosumabu w porównaniu z brakiem leczenia	153
Tabela 87.	Charakterystyki bazowe populacji w badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie systematycznym.....	157
Tabela 88.	Zestawienie parametrów modelu.....	158
Tabela 89.	Wpływ złamania nadgarstka na jakość życia pacjentów – obliczenia uzupełniające	161
		169
		170
		171
		172
		173
		173
		174
		175
		176
		177
Tabela 100.	Koszty jednostkowe leczenia ambulatoryjnego pacjentek niewymagających hospitalizacji – opinia eksperta	177
Tabela 101.	Zużycie leków w leczeniu ambulatoryjnym pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym – opinia eksperta	178

Spis wykresów

Wykres 1.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model PMO – perspektywa płatnika publicznego 	82
Wykres 2.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – perspektywa płatnika publicznego 	83
Wykres 3.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model PMO – perspektywa płatnika publicznego 	84

Wykres 4.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	85
Wykres 5.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	86
Wykres 6.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	87
Wykres 7.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	88
Wykres 8.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model PMO – poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	89
Wykres 9.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model MOP - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	101
Wykres 10.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	102
Wykres 11.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model MOP - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	103
Wykres 12.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	104
Wykres 13.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model MOP - poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	105
Wykres 14.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP - poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	106
Wykres 15.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu dodanego do terapii standardowej z terapią standardową – model MOP - poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	107
Wykres 16.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania DENO + BSC vs BSC – model MOP - poszerzona perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	108

Spis rysunków

Schemat 1.	Schemat przejść i stanów uwzględnionych w modelu obliczeniowym	59
Schemat 2.	Wykres krzywej Kaplana-Meiera dla śmiertelności związanej ze złamaniem biodra	72
Schemat 3.	Schemat selekcji badań	150
Schemat 4.	Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w pierwszym roku po złamaniu nadgarstka	160
Schemat 5.	Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci z populacji ogólnej z osteoporozą/ bez złamania	162
Schemat 6.	Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w pierwszym roku od złamania biodra	164
Schemat 7.	Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w drugim roku po złamaniu biodra	165
Schemat 8.	Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w pierwszym roku po złamaniu kręgowym	166
Schemat 9.	Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w drugim roku po złamaniu kręgowym	168
Schemat 10.	Metaanaliza wartości użyteczności dla „innych złamań”	169

14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 78.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział
§ 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.	Rozdział 2.8 Tabela 3
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdział 5.1, 5.2, 6.1, 6.2
2. analizę wrażliwości	5.3, 5.4, 6.3, 6.4
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział 15.1.1, 15.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5.1, 5.2, 6.1, 6.2
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział, 5.2, 6.2
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;	-
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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział, 5.2, 6.2
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 3, 15.4
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 2
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokumenty stanowią załączniki 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 (...)	-
§ 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.	-
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wymaganie		Rozdział
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	[REDACTED]
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną (...)	Nie dotyczy
	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.	Nie dotyczy
§ 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.		Rozdział 2.6
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdział 15.1.2, 15.5
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Rozdział 5.4
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Rozdział 5.4
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdział 5.4, 6.4
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdział, 5.2, 6.2
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		Rozdział, 5.2, 6.2
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdział 2.6
§ 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.		Rozdział 15.1.2, Rozdział 15.1.1
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		

Wymaganie	Rozdział
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 12
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział 12

15. ANEKS

15.1. Strategie wyszukiwania

15.1.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych

Aby zidentyfikować publikacje dotyczące przeprowadzonych analiz ekonomicznych zastosowania analizowanych interwencji w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego publikacji wtórnych w bazach MEDLINE przez Pubmed. Strategia przeszukania opracowań wtórnych dotyczących użyteczności w przypadku złamań osteoporotycznych przedstawiona jest w tabeli poniżej (Tabela 79)

Tabela 79.
Strategia wyszukiwania doniesień dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 27.10.2015
#26	#24 AND #25	25
#25	Denosumab	1394
#24	(#19) AND #23	1233
#23	((#20) OR #21) OR #22	8264565
#22	Analysis	6566889
#21	Models	1796366
#20	Model	1479610
#19	(#12) AND #18	2622
#18	((((#13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17	74541
#17	osteoporo*	74482
#16	Osteoporotic	14756
#15	Osteoporoses	68936
#14	Osteoporosis	68918
#13	osteoporosis, Postmenopausal [Mesh]	11298
#12	(((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	779728
#11	Economical	17326
#10	Economics	640980
#9	Economic	734163
#8	cost-benefit	83285
#7	cost benefit	83285
#6	cost-minimization	726
#5	cost minimization	1481

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 27.10.2015
#4	cost-effectiveness	94610
#3	cost effectiveness	94610
#2	cost utility	10969
#1	cost-utility	2976

Tabela 80.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów z osteoporozą • Interwencja badana: denosumab • Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej (analizy kosztów-użyteczności, kosztów-efektywności, minimalizacji kosztów) – dowolne z wyników: koszty, QALY, LY – wartości bezwzględne lub inkrementalne 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak uwzględnienia w analizie porównania leczenia denosumabem z brakiem leczenia w populacji docelowej (na podstawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne sformułowanych w Rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. w przeglądzie analiz powinny się znaleźć takie, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej, którą przypadkiem niniejszej analizy jest brak leczenia)

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 2 opublikowane przeglądy analiz ekonomicznych: Hiligsmann 2013 [93] oraz Brandao 2012 [94]. Ze względu na to, że interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest denosumab zdecydowano się uwzględnić przegląd Hiligsmann 2013, który obejmował analizy obejmujące porównania z denosumabem. Wiarygodność i kompletność tego opracowania pozwoliła oprzeć przeprowadzany na potrzeby niniejszego opracowania przegląd systematyczny dotyczący analiz ekonomicznych na tym właśnie opracowaniu.

Przegląd Hiligsmann 2013 [93] oparł się na publikacjach dotyczących zastosowania denosumabu w populacji docelowej wydane do kwietnia 2012 roku. Opracowanie objęło przeszukania w bazach: PubMed, CRD (*Centre of Reviews and Dissemination*), CEA Registry (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*), Cochrane, ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), IOF-ECCEO (*International Osteoporosis Foundation - European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*), ASBMR (*American Society for Bone and Mineral Research*). Autorzy przeglądu wyodrębnili łącznie 67 publikacji, z czego w dalszej analizie uwzględniono 13, które spełniały założone kryteria. Głównymi kryteriami włączenia publikacji do przeglądu Hiligsmann 2013 [93] były:

- denosumab, jako jedna z ocenianych interwencji,
- populacja kobiet po menopauzie z osteoporozą,
- uwzględniono ocenę kosztów i wyników w tym efektywności kosztowej.

Na podstawie włączonych publikacji oceniono następujące dane z poszczególnych badań:

- podstawowe dane modelu (kraj, perspektywa, punkty końcowe)
- typ modelu, horyzont czasowy, stopy dyskontowe,

- populacja,
- interwencja,
- wyniki: ICUR

Na potrzeby analizy przeprowadzono doszukanie systematyczne analiz ekonomicznych opublikowanych po 04.2012, zgodnie z pierwotną strategią i kryteriami zaprezentowanymi w tabeli powyżej (Tabela 79, Tabela 80). Zweryfikowano również opracowania opublikowane przed 04.2012 pod kątem analiz przeprowadzanych dla populacji mężczyzn lub populacji mieszanych (w przeglądzie Hiligsmann oceniano wyłącznie analizy dla kobiet). Przeszukania przeprowadzono również w bazach CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*), ISPOR, DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) i SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

Ze względu na fakt, że w znacznej części opracowań przedstawione zostały wyniki porównania denosumabu z terapią standardową, wybór publikacji do przeglądu ograniczono do analiz uwzględniających brak leczenia/terapię standardową w porównaniu z leczeniem denosumabem. Na podstawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne sformułowanych w Rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. w przeglądzie analiz powinny się znaleźć takie, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej, którą przypadkiem niniejszej analizy jest terapia standardowa.

Przeszukania w pozostałych bazach (ISPOR, CEAR, DARE, CADTH, SMC)

Baza	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych rekordów	Liczba wybranych do dalszej analizy rekordów / referencji
CEAR	Denosumab	9	2
DARE	Denosumab	57	2
ISPOR	Keyword: denosumab , Disease: Osteoporosis	18	1 (spełnione kryteria przeglądu) + 2 dodatkowe publikacje ^a
CADTH	Denosumab	15	0
SMC	Fractures, osteoporosis, utility	4	0

a) opracowania dla populacji mężczyzn, porównanie denosumabu z aktywnym leczeniem

Ostatecznie do wyników przeglądu Hiligsmann 2013 [93] dołączono 4 analizy ekonomiczne, uwzględniające porównanie terapii denosumabem z brakiem leczenia w populacji docelowej analizy, których wyniki opublikowano po 04.2012 roku (Chau 2012 [89], Strom 2013 [95], Darba 2015 [96], Lundkvist 2012 [97], część publikacji powtarzała się w różnych bazach). Poniżej w tabeli (Tabela 86) skomponowano podstawowe dane oraz wybrane wyniki analiz z przeglądu Hiligsmann 2013 [93] (ograniczone do porównań denosumabu z brakiem leczenia) oraz dodatkowo odnalezionych późniejszych publikacji analiz ekonomicznych.

Odnalezione analizy ekonomiczne wskazują na lepsze wyniki w zakresie QALY dla denosumabu w dożywotnym horyzoncie czasowym we wszystkich analizowanych populacjach. Ze względu na to, że

koszty przedstawione są w różnych walutach oraz w różnych warunkach finansowania leczenia, nie jest możliwe bezpośrednio porównanie uzyskanych wyników ICUR. Jednak w większości zaprezentowanych powyżej analiz, denosumab okazał się kosztowo-efektywny dla uwzględnionych populacji i prognozy opłacalności określonego odrębnie dla poszczególnych krajów.

W analizie przedstawiono też uzupełniająco wyniki opracowań Parthan 2012 [90], Parthan 2013 [91] i Parthan 2014 [92], które były jedynymi odnalezionymi opracowaniami, w którym przeprowadzona została analiza ekonomiczna dla denosumabu w populacji mężczyzn. Publikacje te nie spełniły podstawowych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego – denosumab został w nich porównany z innymi aktywnymi interwencjami. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono innych opracowań dotyczących efektywności kosztowej denosumabu w populacji mężczyzn, wyniki tych analizy zostały pomimo to zaprezentowane razem z wynikami przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

15.1.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej

Aby zidentyfikować wartości użyteczności wśród pacjentek z osteoporozą oraz wartości współczynników jakości życia bezpośrednio oraz w kolejnych latach po złamaniu osteoporotycznym (kręgu, biodra lub nadgarstka) dokonano przeszukania systematycznego publikacji wtórnych w bazach MEDLINE oraz zasobach Internetu. Strategia przeszukania opracowań wtórnych dotyczących użyteczności w przypadku złamań osteoporotycznych przedstawiona jest w tabeli poniżej (Tabela 81)

Tabela 81.
Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z populacji docelowej w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#11	Publication Date from 2013.01.01, Review, English, Title/Abstract, Humans	364
#10	(#9) AND #1	1653
#9	(((((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8)	351259
#8	utility	134684
#7	utilities	4780
#6	"quality of life"	217930
#5	qol	23503
#4	"health-related quality of life"	26873
#3	health-related quality of life	28883
#2	HRqol	9380
#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 (osteopor*))	29151

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne dotyczące oceny jakości życia w stanach związanych z osteoporozą oraz po złamaniu osteoporotycznym (Hiligsmann 2008 [98], Peasgood 2009 [99] i Si 2014 [22]). Na potrzeby dalszej analizy zdecydowano się wykorzystać przegląd Si 2014 [22], w którym zakres parametrów dotyczących użyteczności w stanach zdrowia związanych z osteoporozą był najszerszy i który jednocześnie jest najnowszym opracowaniem (obejmuje publikacje do roku 2013).

Przegląd systematyczny Si 2014 [22], dotyczył jakości życia pacjentów po złamaniach osteoporotycznych. Do przeglądu włączone zostały 62 badania przedstawiające dane 142 447 pacjentów. W większości z tych badań wykorzystywano skalę VAS lub EQ-5D. Wyniki metaanalizy stworzonej w ramach publikacji Si 2014, przedstawione zostały dla osobnych kohort pacjentów:

- bez złamania osteoporotycznego,
- ze złamaniem szyjki kości udowej,
- ze złamaniem kręgu,
- ze złamaniem nadgarstka,

W przeglądzie wyodrębniono także uśrednione zmiany wartości użyteczności w ciągu roku od złamania i w latach kolejnych przedstawione w wybranych publikacjach a także wartości wyznaczone wyłącznie w oparciu o skalę EQ-5D. Publikacje uwzględnione w przeglądzie zostały przeanalizowane przez autorów pod kątem poprawności zastosowanych metod badania i badanej populacji. Przedstawione w publikacjach różnorodne metody oceny uwzględnione w przeglądzie są metodami uznanymi w badaniach jakości życia (kwestionariusze EQ-5D, EQ-VAS, metoda *time trade off*). Odniesienie się do odpowiednich populacji w zależności od metody badania jest prawidłowe, a wyniki spójne (zależnie od przyjętej metody pomiaru).

W przeprowadzonej w ramach niniejszej analizy aktualizacji przeglądu Si 2014 zdecydowano się wprowadzić 2 modyfikacje w zakresie przyjętej metodyki. W pierwszej kolejności zdecydowano, że parametry użyteczności, jakie uwzględnione zostaną w metaanalizie określone będą wyłącznie przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D. Takie podejście jest zgodne z polskimi Wytycznymi oceny technologii medycznych, w których zaleca się, by wagi użyteczności uzyskane były przy pomocy jednej metody pomiaru [36]. Wybór kwestionariusza EQ-5D podyktowany został wiarygodnością tego instrumentu i faktem, że parametry użyteczności określone z jego wykorzystaniem stanowiły największą część parametrów użyteczności zestawionych w opracowaniu Si 2014. Dodatkowo zauważyć należy, że przez wybór jednego kwestionariusza wyeliminowane zostało z przeprowadzonej metaanalizy rozwiązanie przyjęte w przeglądzie Si 2014 polegające na wielokrotnym uwzględnieniu parametrów użyteczności tej samej grupy pacjentów zmierzonych za pomocą różnych instrumentów oceny jakości życia, które to rozwiązanie wydaje się być niepoprawne. Drugą modyfikacją zastosowaną w ramach aktualizacji przeglądu Si 2014 była rezygnacja z uwzględnienia danych o użytecznościach stanów zdrowia w przypadku wielokrotnych pomiarów jakości życia u pacjentów bez złamań poddawanych konkretnym schematom leczenia farmakologicznego. W przypadku, gdy w badaniu źródłowym analizowano zmiany jakości życia w czasie w trakcie trwania określonych schematów leczenia, do metaanalizy włączano wyłącznie wynik bazowy oceny użyteczności stanu zdrowia. Należy przy tym zwrócić uwagę, że uwzględnione zostały wielokrotne pomiary jakości życia i zmiany poziomu użyteczności stanów zdrowia w przypadku pacjentów ze złamaniami. W tej grupie zmiany użyteczności są bowiem naturalną konsekwencją procesu rekonwalescencji po złamaniu i odzwierciedlają oczekiwaną poprawę stanu zdrowia w kolejnych okresach od zdarzenia.

Dodatkowo, analizy włączone do opracowania Si 2014 zweryfikowane zostały pod kątem danych o użytecznościach dla złamań innych niż złamania biodra, złamania kręgowe i złamania nadgarstka.

Nowsze publikacje zostały zidentyfikowane w wyniku systematycznego przeszukania baz publikacji medycznych dnia 30.10.2015 roku za pomocą kwerend opisanych w tabeli poniżej. W toku przesz-

kania analizowano wszystkie opracowania opublikowane od 01.2013 roku, ponieważ w opracowaniu Si 2014 nie wskazano precyzyjnie daty zakończenia przeglądu (część odnalezionych prac powtórzyła się zatem w przeszukaniu uzupełniającym i w zestawie z opracowania Si 2014). W procesie analizy odnalezionych publikacji skupiono się na takich, w których podane zostały współczynniki użyteczności dla złamań uwzględnionych w analizie.

W celu wyodrębnienia publikacji późniejszych od przedstawionych w opracowaniu Si 2014 w sposób systematyczny przeszukano następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- ISPOR,
- CEAR,
- DARE,
- CADTH,
- SMC.

W celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów ze złamaniami osteoporotycznymi w pierwszej kolejności zidentyfikowano główne terminy związane z analizowaną jednostką chorobową, oraz pojęcia stosowane w ocenie jakości życia. Kolejnym krokiem było zaprojektowanie odpowiedniej strategii przeszukiwania baz informacji medycznych.

Dodatkowo ustalono również limity dotyczące języka (wyszukiwano publikacje w językach: angielskim, francuskim, niemieckim, rosyjskim, hiszpańskim i polskim).

Zaprojektowaną strategię wyszukiwania, wraz z liczbą wyszukanych rekordów dla uwzględnionych słów kluczowych przedstawiono w tabeli poniżej. Przeszukanie przeprowadzono dnia 30.10.2015 roku.

Tabela 82.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z populacji docelowej w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#11	Publication Date from 2013.01.01	361
#10	(#9) AND #1	1653
#9	(((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8)	351259
#8	Utility	134684
#7	Utilities	4780
#6	"quality of life"	217930
#5	Qol	23503
#4	"health-related quality of life"	26873
#3	health-related quality of life	28883
#2	HRqol	9380

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#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 (osteopor*))	29151

Słowa kluczowe oraz liczba odnalezionych i wyodrębnionych rekordów użyte w pozostałych bazach przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 83).

Tabela 83.

Przeszukania w pozostałych bazach (ISPOR, CEAR, DARE, CADTH, SMC) (wyszukiwanie ograniczone do opracowań opublikowanych od 01.01.2013)

Baza	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych rekordów	Liczba wybranych do dalszej analizy rekordów / referencji
CEAR	Fractures	12	6
DARE	Fractures AND osteoporosis AND utility	4	3
ISPOR	Keyword: fractures , Disease: Osteoporosis	20	0
CADTH	Fractures, osteoporosis, utility	7	1
SMC	Fractures, osteoporosis, utility	4	0

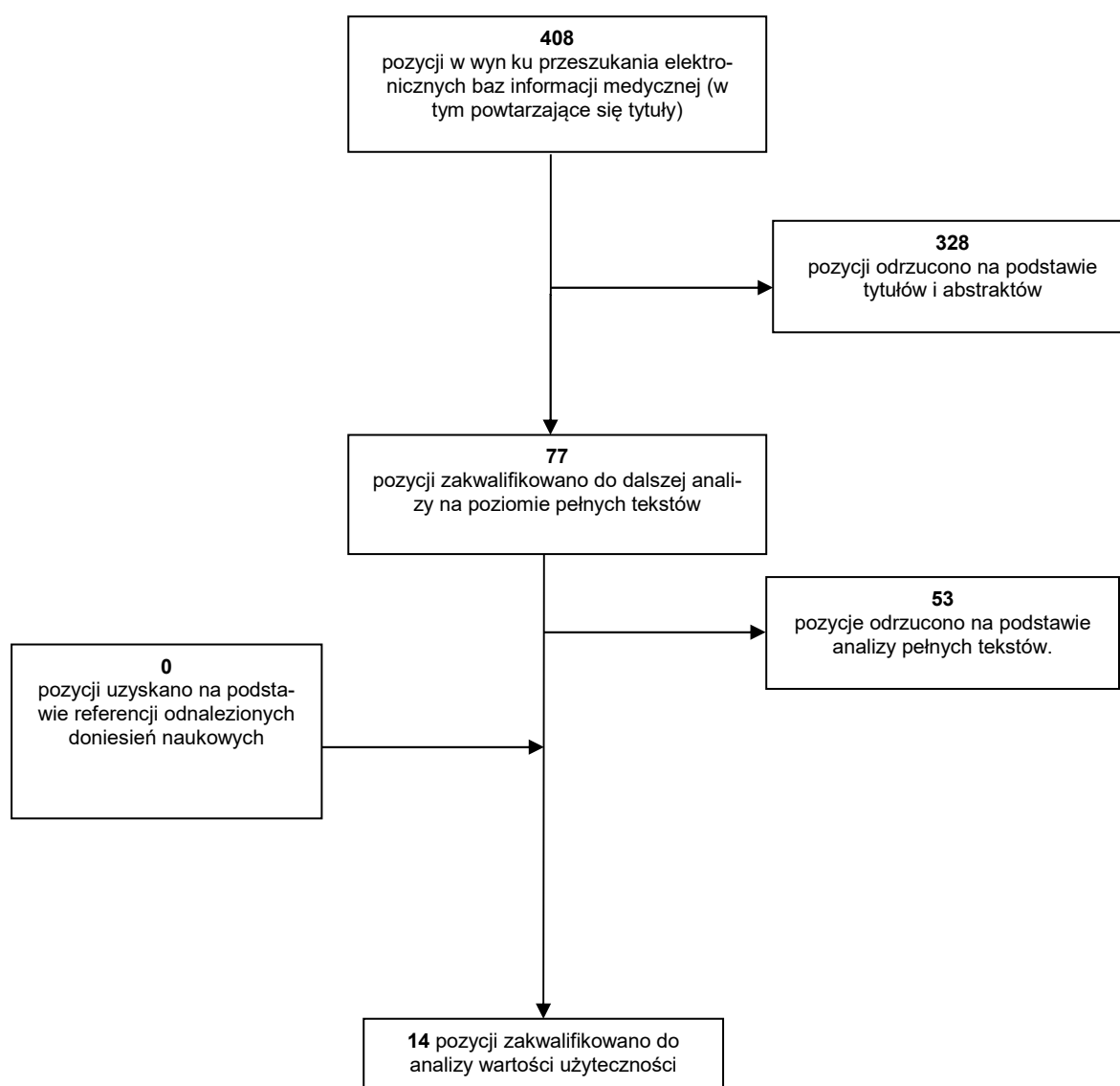
Tabela 84.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących użyteczności

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Populacja pacjentów z osteoporozą Dane pierwotne w zakresie użyteczności stanu zdrowia dla stanów charakterystycznych dla osteoporozy pomiar użyteczności metodą EQ-5D 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych zdefiniowanych zakresem kryteriów włączenia (wyniki użyteczności dla populacji bez osteoporozy, określone wyłącznie przy zastosowaniu instrumentów innych niż EQ-5D, brak danych pierwotnych (w przypadku modeli ekonomicznych weryfikowano, czy źródła danych o użytecznościach są już zidentyfikowane w ramach przeprowadzanego przeszukania)

Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej przedstawiono poniżej na Schemat 3.

Schemat 3.
Schemat selekcji badań



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 408 publikacji (w tym powtarzające się prace). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 77 publikacji. W wyniku analizy pełnych tekstów 53 publikacje wykluczono z dalszej analizy.

W kolejnym kroku skupiono się na wyborze wartości użyteczności z wyodrębnionych 14 badań. Poniżej opisano każde z analizowanych badań pod względem możliwości zastosowania wyznaczonych w nich wartości jakości życia w niniejszej analizie.

Szczegóły dotyczące badań zakwalifikowanych do analizy przedstawiono w tabeli (Tabela 85).

Podsumowanie

W tabeli poniżej zamieszczone zostały dane dotyczące użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia w opracowaniach włączonych do analizy na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego stanowiącego uzupełnienie i aktualizację opracowania Si 2014 [22].

Tabela 85.
Wyniki badań użyteczności zakwalifikowanych do analizy

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów	Średni wiek	Odsetek kobiet	Typ złamania	Liczba miesięcy po złamaniu	Użyteczność	SD
Burge 2013 [23]	Badanie wieloośrodkowe	551	67,5	100%	przed złamaniem	-	0,78	0,23
Takura 2013 [24]	Japonia	163	76,7	73%	złamanie kręgowe	0	0,32	0,24
Ljunggren 2013 [100]	Badanie wieloośrodkowe	717	70,5	100%	przed złamaniem	-	0,535	0,22
		88	70,6	100%	przed złamaniem	-	0,493	0,22
Hübschle 2014 [25]	Szwecja	522	522	76%	złamanie kręgowe	0	0,22	-
						4,5	0,71	-
						12	0,75	-
Kroon 2014 [26]	Australia	22	76,7	79%	złamanie kręgowe	bezpośrednio po złamaniu	0,42	0,28
		20	77,7	86%			0,31	0,33
		21	77,2	71%			0,10	0,29
Lee 2014 [27]	Korea	283	72,58	100%	złamanie kręgowe	1,5	0,35	0,47
		245	73,94				0,49	0,36
Sköldenberg 2014 [28]	Szwecja	19	83	72%	złamanie biodra	4	0,70	0,33
Spross 2014 [29]	Szwajcaria	375	72,8	76%	złamanie kręgowe	<12	0,21	0,43
Yoon 2014 [30]	Korea	306	67,74	100%	przed złamaniem	-	0,7	0,21
		1239	71,62		złamanie kręgosłupa	< 3	0,49	0,23
Abimanyi-Ochom 2015 [31]	Australia	915	69,8	76%	przed złamaniem	-	0,86	0,19
		224	77,8	76%	złamanie biodra	0	0,26	0,25
		175	77,8	76%		4	0,69	0,22
		150	76,5	78%		12	0,74	0,22
		114	76,5	78%		18	0,73	0,25
		92	70,6	63%	złamanie kręgowe	0	0,43	0,28
81	70,6	63%	4	0,68		0,27		
65	68,8	55%	12	0,73		0,25		
Abimanyi-Ochom 2015 [31]	Australia	51	68,8	55%	złamanie nadgarstka	18	0,71	0,28
		308	66,6	84%		0	0,58	0,22
		285	66,6	84%		4	0,82	0,19

Badanie	Państwo	Liczba pacjentów	Średni wiek	Odsetek kobiet	Typ złamania	Liczba miesięcy po złamaniu	Użyteczność	SD
		263	66,5	86%		12	0,88	0,18
		233	66,5	86%		18	0,90	0,17
Barcenilla-Wong 2015 [32]	Australia	197	67,3	100%	złamanie nadgarstka	12	0,77	-
		125				24	0,80	-
Kim 2015 [33]	Korea	5745	-	94%	przed złamaniem	-	0,805	0,15
		1598			złamanie biodra		0,70	0,28
		2319			złamanie kręgowie	kiedykolwiek w historii	0,73	0,24
		1066			złamanie nadgarstka		0,75	0,23
Marques 2015 [34]	Portugalia	186	80,5	79%	przed złamaniem	-	0,65	0,21
					złamanie biodra	1	-0,18	0,24
						12	0,29	0,49
Moretti 2015 [35]	Włochy	95	74,45	100%	przed złamaniem	-	0,57	0,24
		54			złamanie biodra	kiedykolwiek w historii, >6 miesięcy	0,43	0,33
		125				-	0,51	0,29
		98			złamanie kręgowie		-	0,57

15.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

W opisie wyników analiz ekonomicznych zachowano nazewnictwo stosowane w poszczególnych opracowaniach, tj. określenia „brak leczenia” i „placebo” dla terapii w ramieniu komparatora denosumabu. Należy jednak zwrócić uwagę, że terminy te w ocenianym problemie zdrowotnym odpowiadają terapii standardowej, tj. stosowaniu preparatów stosowanych uzupełniająco w terapii osteoporozy (np. preparatów wapnia i witaminy D).

Tabela 86.
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych dla denosumabu w porównaniu z brakiem leczenia

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICUR), inne		
Publikacje wyodrębnione na podstawie przeglądu systematycznego Hiligsmann 2013									
Hiligsmann 2010 [85]	Belgia	Model Markowa: m krosymulacja	Płatnika/ 3% - 1,5%	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM**	Brak leczenia, denosumab	Brak leczenia QALY: 9,6093	denosumab QALY: 9,6386 ICUR [€] 22,616 - 34,265*	Wyniki badania wskazują, że denosumab jest opłacalny w porównaniu z brakiem leczenia u kobiet po menopauzie z niską masą kostną włączonych do badania FREEDOM. Ponadto leczenie denosumabem jest opłacalne, dla przyjętego progu € 30.000 QALY, w populacji z T-score ≤ -2,5 lub złamań kręgow, w wieku 60 lat i powyżej.
Jönsson et al. (2011) [79]	Szwecja	Model Markowa: kohorta	Spółeczna / 3%-3%	Dożywotni	Kobiety po menopauzie, rozpoczynające leczenie osteoporozy w Szwecji	Alendronian, Risedronian, Ranelinian strontu, Brak leczenia, Denosumab	Denosumab vs. Brak leczenia	ICUR €: 14,458	Dodatkowa jednostka QALY: 0,0721; Liczba złamań biodra: -28 / populację; Liczba złamań kręgu: -54/ populację
Scotland 2011 [101]	UK	Model Markowa: kohorta	Płatnika i Spółeczna/ 3,5%	Dożywotni	Kobiety w wieku 70 lata z T-score -2,5 lub mniej, brak wcześniejszych złamań	Denosumab, Ranelinian strontu, Raloksyfen, Brak leczenia, Zoledronian	Denosumab vs Brak leczenia	ICUR: £ 29,223	

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICUR), inne
					Kobiety w wieku 70 lata z T-score -2,5 lub mniej, z wcześniejszymi złamaniami	Ibandronian Teryparatyd	Denosumab vs Brak leczenia ICUR: £ 12,381
Strom 2009 (ISPOR) [102]	UK		Płatnika		Kobiety w wieku 70 lata z T-score -2,5	Denosumab, Ryzedronian, Placebo	Denosumab vs. Placebo ICUR: £ 10,700
Davies 2011 (ISPOR) [86]	Szkocja	Model Markowa: kohorta	Płatnik publiczny/ 3,5%	Dożywotni	Kobiety w wieku 70 lat z BMD T-score -2,5 (bez wcześniejszych złamań) Kobiety w wieku 70 lat z BMD T-score -2,5 (z wcześniejszymi złamaniami)	Denosumab, Ranelinian strontu Ibandronian, Raloksyfen, Brak leczenia Zoledronian	Denosumab vs. Brak leczenia • QALY denosumab: 8,0005; • QALY Brak leczenia: 7,9249 • ICUR: £ 22,380 Denosumab vs. Brak leczenia • QALY denosumab: 7,8403; • QALY Brak leczenia: 7,6866 • ICUR: £ 9,618
Darba 2011 (ISPOR)[87]	Hiszpania	Model Markowa: kohorta	Płatnik publiczny/ 3%	Dożywotni (ograniczony do 100 lat)	Populacja na podstawie badania FREEDOM**	Denosumab, Brak leczenia Alendronian Ryzedronian Ibandronian Ranelinian strontu	Denosumab vs. Brak leczenia • QALY (Brak leczenia): 11,151; • QALY: denosumab: 11.206 • ICUR: 9,623 €
Athanasakis 2011 (ISPOR) [88]	Grecja	Model Markowa: kohorta	Płatnik publiczny (tylko koszty bezpośrednie leczenia i obserwacji) / 3%	10 lat	Populacja na podstawie badania FREEDOM**	Denosumab, Brak leczenia Alendronian Ibandronian Ryzedronian Ranelinian strontu	Denosumab vs. Brak leczenia • ΔQALY (denosumab): 0,080; • ICUR: 18,938 €
Publikacje odszukane od 04.2012 – 17.10.2013 (denosumab, brak leczenia)							
Darba 2015 [96]	Hiszpania	Model Markowa: kohorta	niejasne, 3%	dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM**	Denosumab, Brak leczenia Alendronian Ibandronian Ryzedronian Ranelinian strontu	Denosumab vs. Brak leczenia • QALY denosumab: 11,950 • QALY Brak leczenia: 11,899 • ICUR: 6 823 €

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICUR), inne	
Storm et al. 2013 [95]	UK	Model Markowa	Płatn k publiczny/ 3,5%	brak danych	Kobiety w wieku 70 lat z BMD T-score -2,5	Denosumab, Ryzedronian Placebo	Denosumab vs Placebo ICUR £ 10,700	
Chau 2012 [89]	Kanada	Model Markowa: kohorta	Płatn k publiczny /5%	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM**	Denosumab vs. brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> QALY denosumab: 7,470; QALY brak leczenia: 7,429 ICUR \$: 60,266 	
					Populacja z dużym ryzykiem złamań (wiek powyżej 70 lat, T-score ≤ -3.0 SD)	Brak leczenia Alendronian Ryzedronian Denosumab	Denosumab vs. brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> QALY denosumab: 6,515; QALY brak leczenia: 6,460
					Wiek powyżej 75 lat		Denosumab vs. brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> QALY denosumab: 5,580; QALY brak leczenia: 5,529 denosumab terapią dominującą
					Wiek powyżej 75 lat oraz nietolerancja bisfosfonianów	Denosumab vs. brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> QALY denosumab: 7,436; QALY brak leczenia: 7,397 ICUR \$: 41,822 	
Lundkvist 2012 [97]	Szwecja	Model Markowa: kohorta		dożywotni	Kobiety po 75 roku życia	Denosumab, Brak leczenia, Alendronian, Zoledronian	Denosumab vs brak leczenia <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie liczby złamań biodra o 14 zdarzeń na 1000 pacjentów Oszczędność 4 500€ 	
Opracowanie dodatkowe – analiza dla populacji mężczyzn								
Parthan 2012 [90]	Szwecja	Model Markowa, kohorta	Ubezpieczenie, 3%	Dożywotni	Populacja mężczyzn >75 lat	Denosumab, Alendronian, Ranelinian strontu, Zoledronian, Risedronian, Ibandronian, Teryparatyd	Denosumab <ul style="list-style-type: none"> QALY denosumab: 5,22 QALY pozostałe leki: 5,09–5,19 Denosumab dominuje nad wszystkimi komparatorami 	

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICUR), inne
Parthan 2013 [91]	Szwecja	Model Markowa, kohorta	Ubezpieczenie, 3%	Dożywotni	Populacja z badania ADAMO	Denosumab, Alendronian, Risedronian, Ibandronian,	Denosumab <ul style="list-style-type: none"> • QALY: denosumab: 9,91 • QALY: pozostałe interwencje: 9,83-9,86 • ICUR: denosumab vs alendronian: 5 283 €, denosumab dominuje nad pozostałymi lekami
Parthan 2014	Szwecja	Model Markowa, kohorta	Płatnik publiczny/ 3%	Dożywotni	Podgrupa starszych pacjentów z badania ADAMO	Denosumab, Alendronian, Ranelinian strontu, Zoledronian, Risedronian, Ibandronian, Teryparatyd	Denosumab <ul style="list-style-type: none"> • QALY denosumab: 5,2343 • QALY pozostałe leki: 5,1159–5,2173 • LY: 7.4708 • LY pozostałe leki: 7.3881–7.4495 • Denosumab dominuje nad wszystkimi komparatorami

*W zależności od przyjętego kosztu rocznego terapii denosumabem (352,2 € - 476,4 €)

** 72 lat, BMD szyjki kości udowej T-score-2,16 SD, częstość występowania złamań kręgow 23,6%

15.3. Charakterystyki bazowe populacji w badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie systematycznym

Tabela 87.
Charakterystyki bazowe populacji w badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie systematycznym

Badanie	Grupa	Liczebność grupy	Wiek (lata) [średnia (SD)]	Czas od menopauzy [średnia (SD)]	BMD (g/cm ²) ^a Odcinek lędźwiowy kręgosłupa [średnia (SD)]	BMD (g/cm ²) ^a Szyjka kości udowej [średnia (SD)]	BMD (g/cm ²) ^a Biodro [średnia (SD)]	Wcześniejsze złamania osteoporozyczne / złamania kręgowców (% pacjentów)
Populacja kobiet								
McClung 2006	DENO	47	63,1 (8,1)	15,7 (10,5)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,7)	-1,4 (0,7)	bd
	PLC	46	63,7 (9,1)	13,8 (10,4)	-2,2 (0,7)	-1,9 (0,6)	-1,4 (0,7)	
DEFEND	DENO	166	59,8 (7,4)	10,5 (9,3)	-1,6 (0,4)	bd	bd	bd
	PLC	166	58,9 (7,5)	9,4 (8,4)	-1,7 (0,4)			
FREE-DOM	DENO	3902	72,3 (5,2)	24,2 (7,4) ^b	-2,8 (0,7)	-2,15 (0,7)	-1,9 (0,8)	bd / 23,8
	PLC	3906	72,3 (5,2)	24,2 (7,5) ^b	-2,8 (0,7)	-2,17 (0,7)	-1,9 (0,8)	bd / 23,4
Seeman 2010	DENO	83	60,3 (5,9)	13,6 (7,6)	-2,4 (0,4)	bd	-1,4 (0,8)	bd
	PLC	82	60,8 (5,2)	12,8 (6,2)	-2,4 (0,3)	bd	-1,1 (0,7)	
DIRECT	DENO	472 ^c	69,9 (7,36)	bd	-2,78 (0,89)	-2,38 (0,70)	-2,01 (0,79)	bd / 98,7%
	PLC	480 ^c	69,0 (7,67)	bd	-2,73 (0,88)	-2,29 (0,71)	-1,95 (0,73)	bd / 98,1%
Nakamura 2012	DENO	54	65,1 (6,3)	15,6 (6,6)	-3,10 (0,44)	bd	-2,06 (0,63)	bd / 13,0%
	PLC	55	64,6 (7,0)	15,6 (7,5)	-3,02 (0,34)		-1,72 (0,64)	bd / 12,7%
Populacja mężczyzn								
ADAMO	DENO	121	64,9 (10,5)	368,4 (121,0)	-2,0 (1,1)	-1,5 (0,6)	-1,9 (0,6)	19% / 25%
	PLC	121	65,0 (9,1)	356,4 (116,7)	-2,0 (1,0)	-1,4 (0,7)	-1,9 (0,6)	31% / 21%

a) Wartość wskaźnika T (średnia (SD)).

b) W grupie 3891 pacjentek.

c) W badaniu włączono ≥95% kobiet; z tego powodu całe badanie przypisano i analizowano jako badanie na populacji kobiet

*bd - brak danych

15.4. Zestawienie parametrów analizy

Parametry modeli wraz z przyjętymi wartościami oraz zakresem zmienności zestawiono w formie tabelarycznej w arkuszach kalkulacyjnych stanowiących załączniki do niniejszej analizy na zakładkach *Data Input*, *Main* oraz *PSA*. Przyjęte wartości dla poszczególnych parametrów zależą od wybranej opcji analizy, którą można ustawić na arkuszu *Main*. Część parametrów uwzględnionych w arkuszu kalkulacyjnym zostało pominiętych w ramach niniejszej analizy – tym parametrom przypisano takie wartości, aby finalnie nie miały one wpływu na modelowanie.

Tabela 88.
Zestawienie parametrów modelu

Nazwa parametru	Opis	Zakładka w arkuszu kalkulacyjnym
Start age (years)	Startowy wiek kohorty	Main
Prevalent fracture (0 to 1)	Odsetek osób z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi	Main
T-score (SD)	Graniczna wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej	Main
Risk estimation	Sposób estymacji względnego ryzyka złamań	Main
Discount rate costs (%)	Stopa dyskontowa dla kosztów	Main
Discount rate effects (%)	Stopa dyskontowa dla efektów	Main
Treatment duration (years)	Czas trwania leczenia (w latach)	Main
Persistence extrapolation (5 yrs)	Sposób modelowania poziomu kontynuacji terapii – do okresu 5 lat	Main
Persistence extrapolation (long-term)	Sposób modelowania poziomu kontynuacji terapii – powyżej okresu 5 lat	Main
Modeling horizon (years)	Horyzont czasowy analizy	Main
Adjustment for missed fx (on/off)	Uwzględnienie pominiętych w modelu złamań	Model data
RR of dropping out	Zmniejszenie odsetka osób porzucających leczenie	Model data
Efficacy offset assumption	Sposób naliczania okresu „offset” (nie-uwzględnione w adaptacji)	Main
Years of post hip/vert mortality	Okres wpływu złamań na zwiększoną śmiertelność (w latach)	Main
Excess mortality rel. to fracture	Nadwyżka zwiększonej śmiertelności spowodowana występowaniem innych chorób towarzyszących	Main
Persistence (on/off)	Porzucanie leczenia	Main
Perspective	Perspektywa	Main
Payback	Wysokość kwoty payback	Main

Nazwa parametru	Opis	Zakładka w arkuszu kalkulacyjnym
Denosumab offset time (years)	Okres "offset" dla denosumabu (w latach) – parametr ustawiony na 0 – nieużywany (dotyczy utrzymywania się efektu terapii po zaprzestaniu leczenia – nieuwzględnione w adaptacji modelu do warunków polskich)	Main
Denosumab ex-factory price	Cena zbytu netto opakowania denosumabu	Main
Retail price (1 amp.-strz a 1 ml)	Cena detaliczna opakowania denosumabu	Main
Yearly drug cost	Roczny koszt terapii	Main
Effect on hip fractures	Efekt leczenia na występowanie złamań biodrowych (RR)	Main
Effect on vertebral fractures	Efekt leczenia na występowanie złamań kręgowych (RR)	Main
Effect on wrist fractures	Efekt leczenia na występowanie złamań nadgarstka (RR)	Main
Effect on other fractures	Efekt leczenia na występowanie złamań innych (RR)	Main
Population event incidences	Ryzyko zdarzeń w populacji generalnej	Data Input
RR of mortality compared to normal population	Zwiększenie śmiertelności spowodowanej zdarzeniem w stosunku do śmiertelności populacji ogólnej	Data Input
Normal population mortality	Śmiertelności dla populacji ogólnej	Data Input
Utility in the normal population	Użyteczność dla populacji z osteoporozą bez złamań	Data Input
Event related medical direct costs	Koszty związane z wystąpieniem danego zdarzenia	Data Input
Proportion going to nursing home/long term care after hip fracture^a	Odsetek osób wymagających stałej opieki specjalistycznej po złamaniu biodra	Data Input
Normal population prevalence of vertebral morphometric fractures	Odsetek osób z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi w populacji ogólnej	Data Input
No fracture	Koszty terapii standardowej u pacjentów bez złamań	Data Input
Direct medical hip fracture costs 2nd and following years	Koszty bezpośrednie związane z leczeniem w drugim i kolejnych latach po złamaniu biodra	Data Input
Direct medical vertebral fracture costs 2nd and following years	Koszty bezpośrednie związane z leczeniem w drugim i kolejnych latach po złamaniu kręgowym	Data Input
Daily cost of nursing home/long term care^a	Dzienny koszt stałej opieki specjalistycznej	Data Input
Cost of a BMD measurement^a	Koszt badania densytometrycznego	Data Input
Cost of a physician visit	Koszt wizyty specjalistycznej	Data Input
Cost of PPI for GI events^a	Koszt związany z preparatami stosowanymi w leczeniu żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych	Data Input
Cost of IV one injection^a	Koszt wykonania iniekcji	Data Input
Cost of a nurse visit^a	Koszt wizyty pielęgniarki	Data Input

Nazwa parametru	Opis	Zakładka w arkuszu kalkulacyjnym
Willingness to pay	Próg opłacalności	Data Input
Utilities	Użyteczności w stanach zdrowia związanych ze złamaniami	Data Input
Number of physician visits due to GI events (persistent patients) ^a	Liczba wizyt lekarskich związanych z wystąpieniem żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych	Data Input
IV injections/year ^a	Liczba iniekcji na rok	Data Input
GP visits/year	Liczba wizyt lekarskich na rok	Data Input
Nurse visits/year	Liczba wizyt pielęgniarskich na rok	Data Input
Drop out incidence	Odsetek osób porzucających leczenie	Data Input
Persistence	Parametry kontynuacji terapii denosumabem	Data Input

a) Parametr niebrany pod uwagę w ramach niniejszej analizy.

15.5. Metaanalizy współczynników użyteczności

Schemat 4.

Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w pierwszym roku po złamaniu nadgarstka

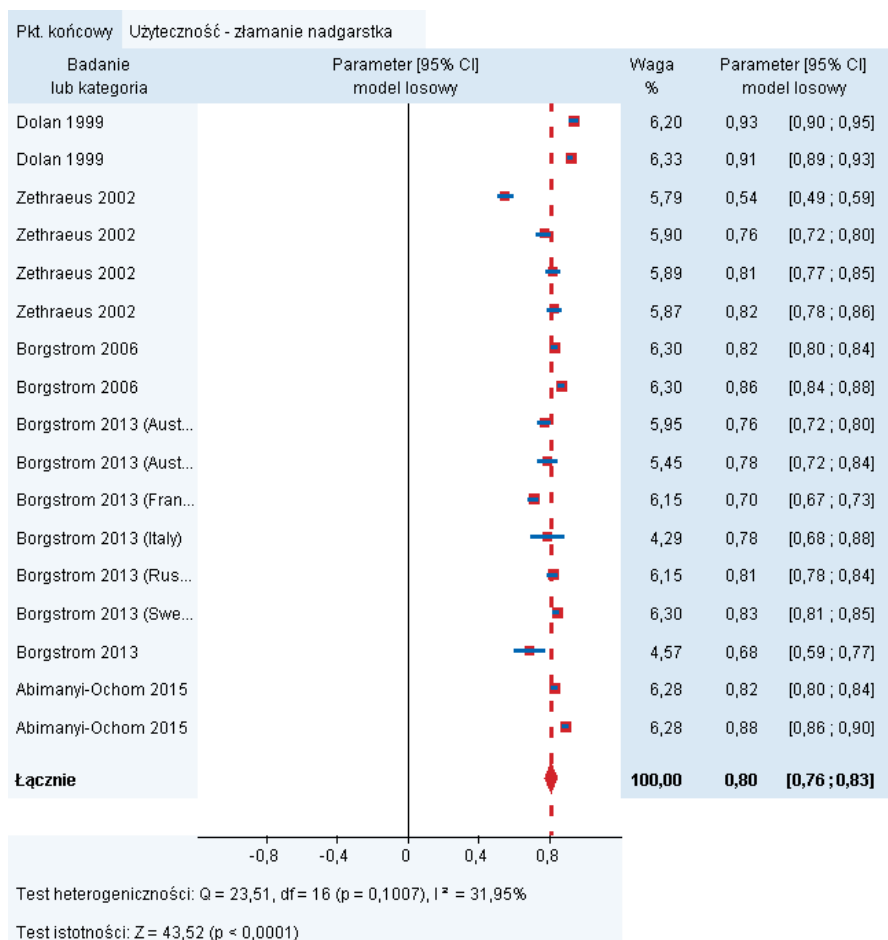
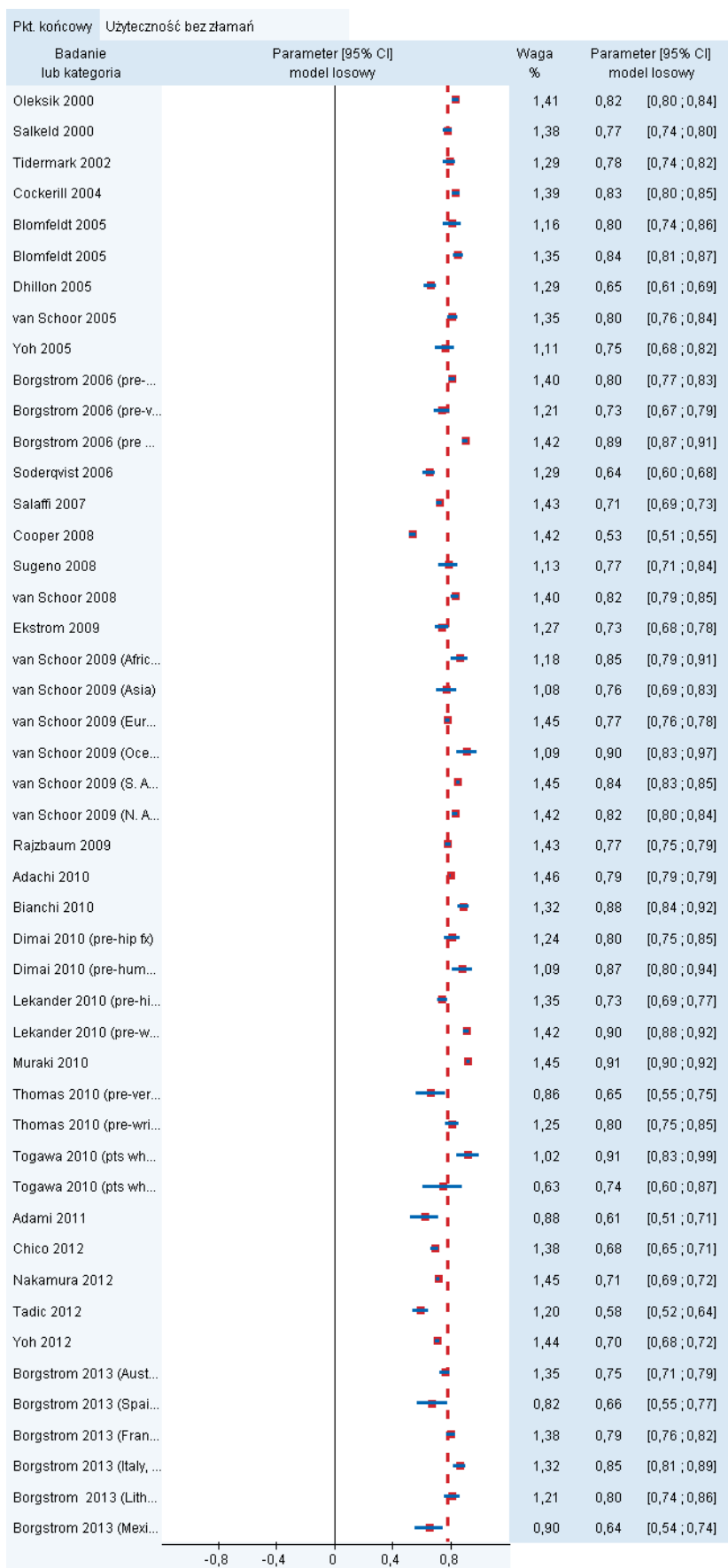
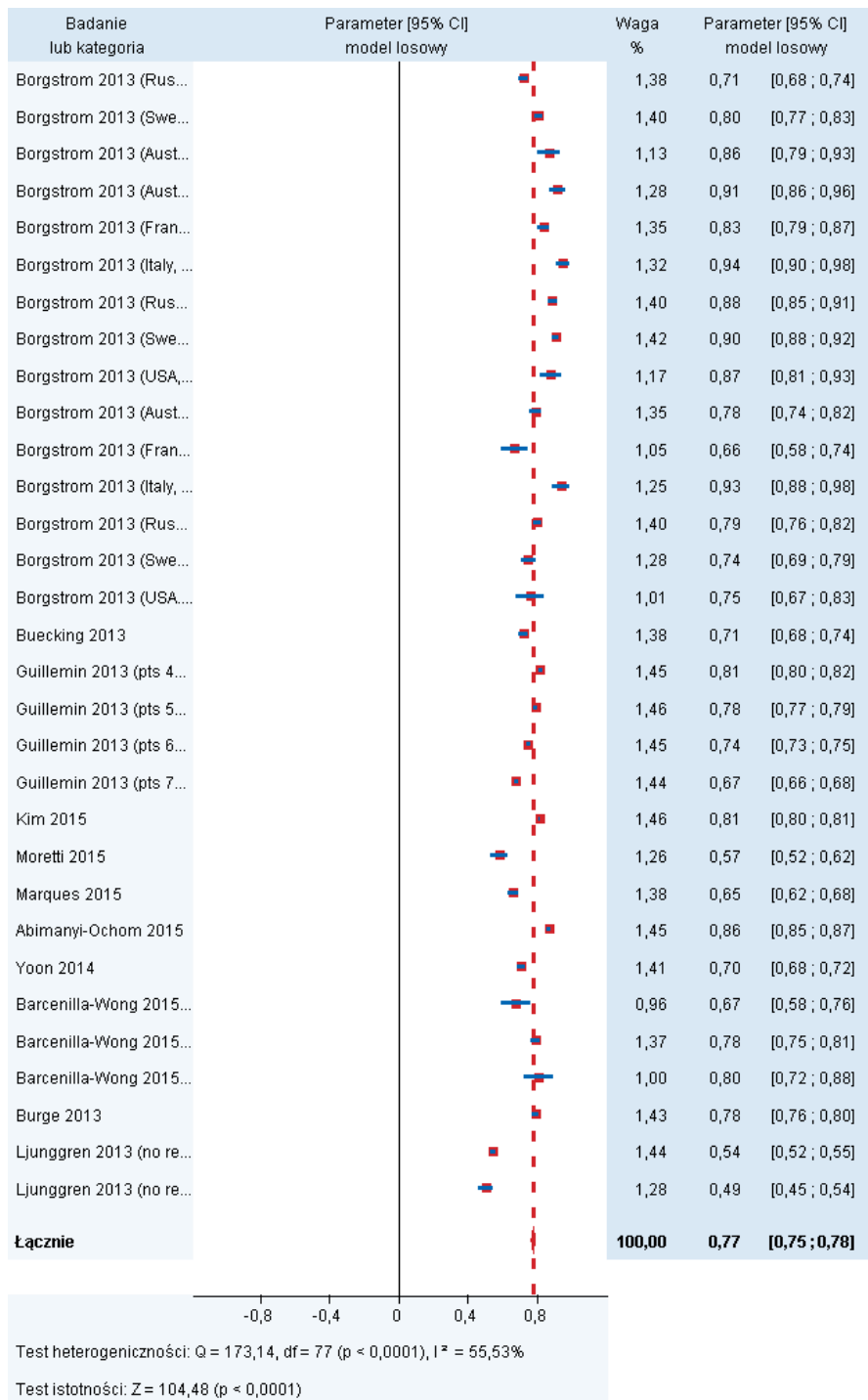


Tabela 89.
Wpływ złamania nadgarstka na jakość życia pacjentów – obliczenia uzupełniające

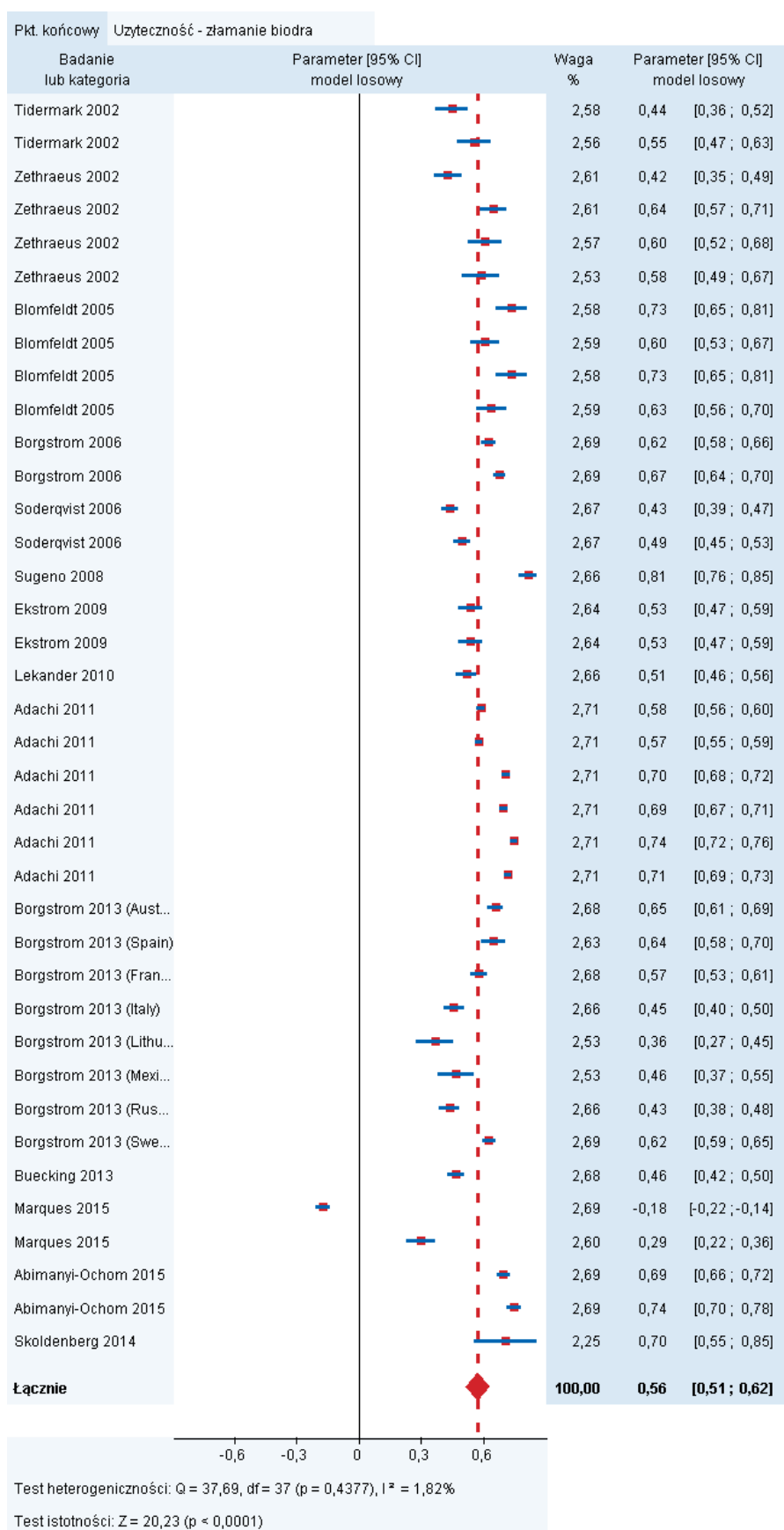
Publikacja	N	EQ-5D przed złamaniem (A)	Miesiące po złamaniu	EQ-5d po złamaniu (B)	Proporcja (B/A)
Borgstrom 2006	276	0,89	4	0,82	0,921
Borgstrom 2006	276	0,89	12	0,86	0,966
Borgstrom 2013 Austria	113	0,86	4	0,76	0,884
Borgstrom 2013 Australia	50	0,91	4	0,78	0,857
Borgstrom 2013 Francja	168	0,83	4	0,7	0,843
Borgstrom 2013 Włochy	30	0,94	4	0,78	0,830
Borgstrom 2013 Rosja	202	0,88	4	0,81	0,920
Borgstrom 2013 Szwecja	390	0,9	4	0,83	0,922
Borgstrom 2013 USA	34	0,87	4	0,68	0,782
Abimanyi-Ochom 2015	285	0,9	4	0,82	0,911
Abimanyi-Ochom 2015	263	0,9	12	0,88	0,978
Średnia ważona liczebnością populacji					0,920

Schemat 5.
Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci z populacji ogólnej z osteoporozą/ bez złamania

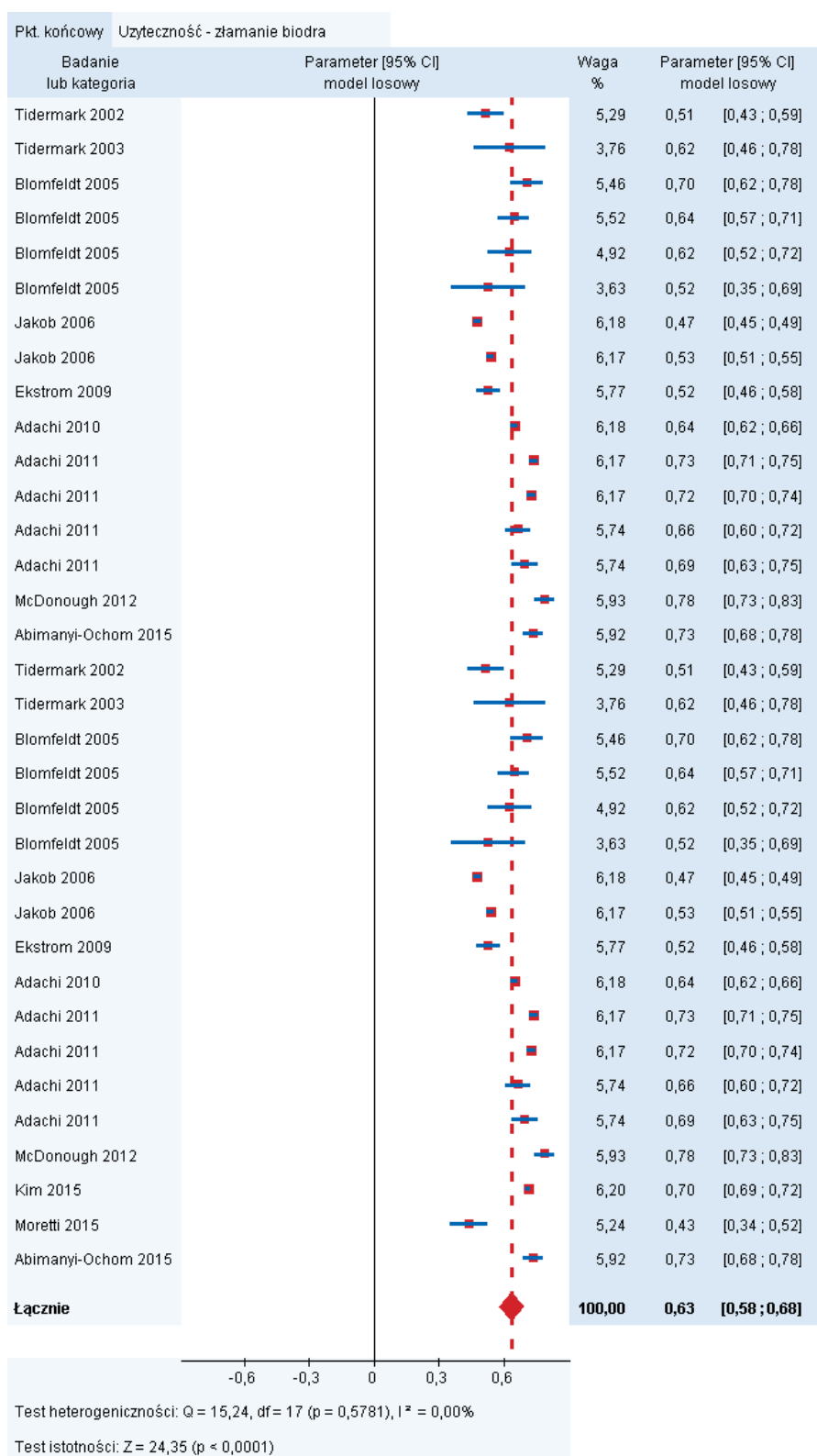




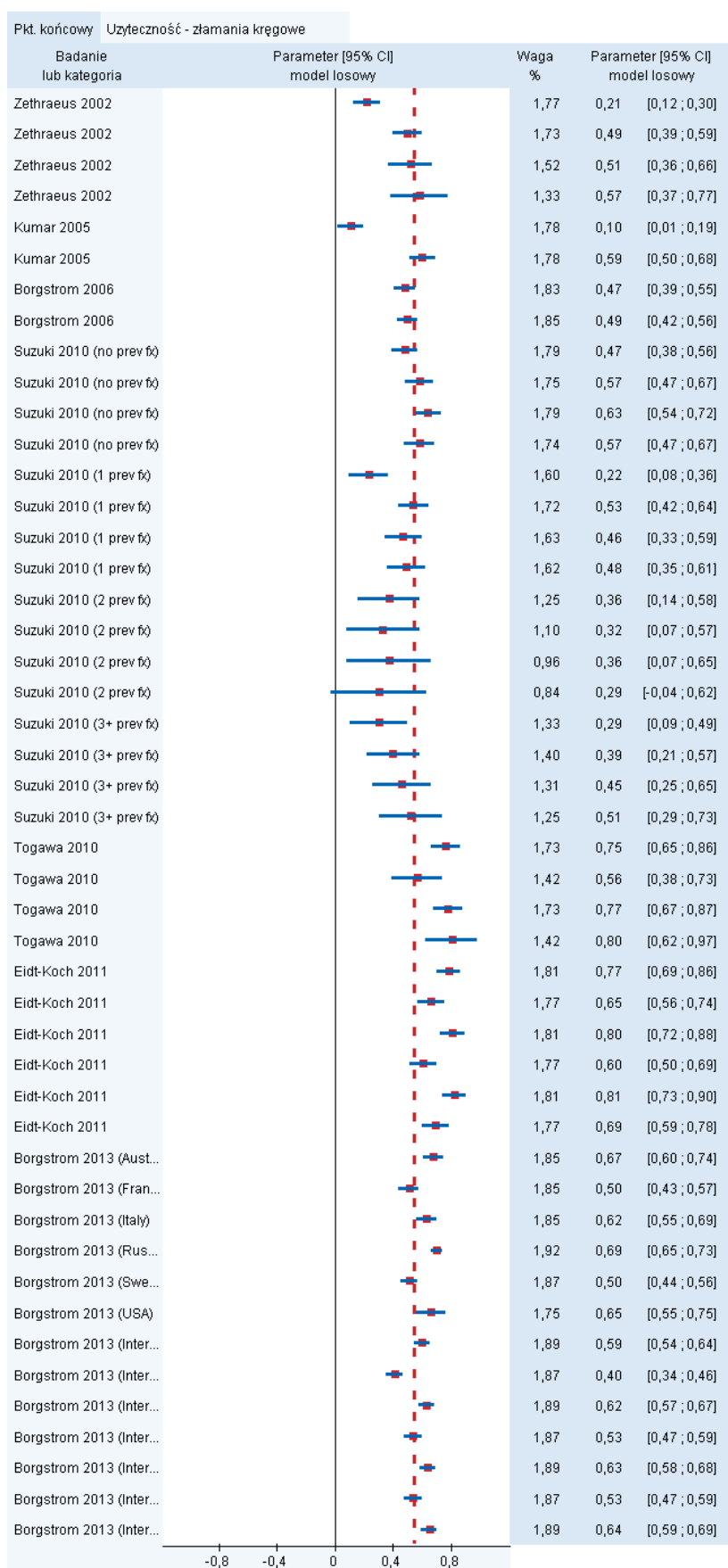
Schemat 6.
Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w pierwszym roku od złamania biodra

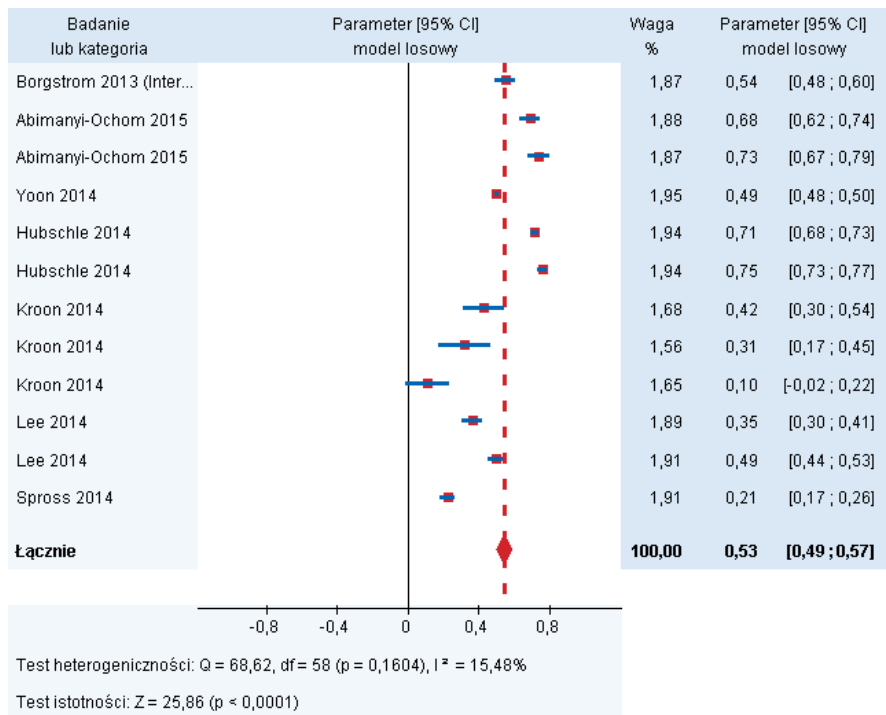


Schemat 7.
Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w drugim roku po złamaniu biodra

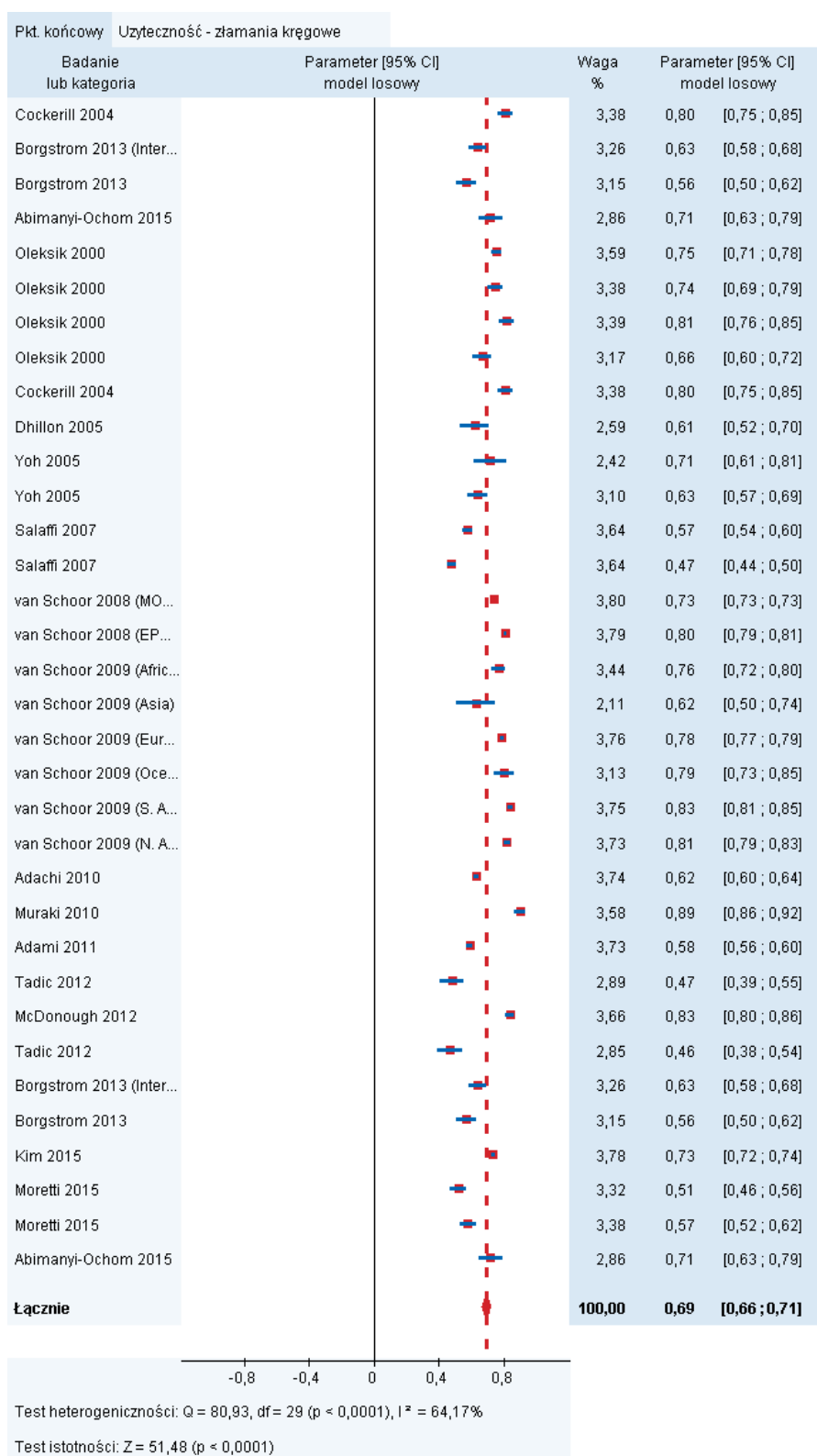


Schemat 8.
Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w pierwszym roku po złamaniu kręgowym

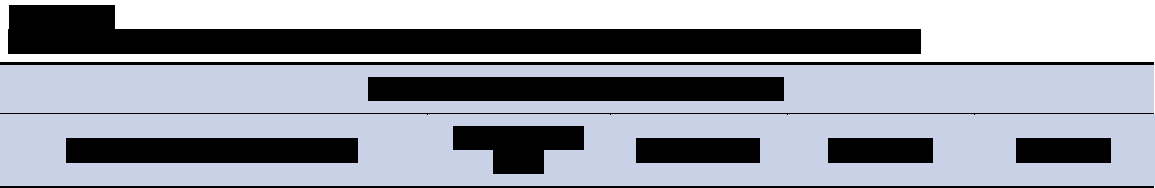
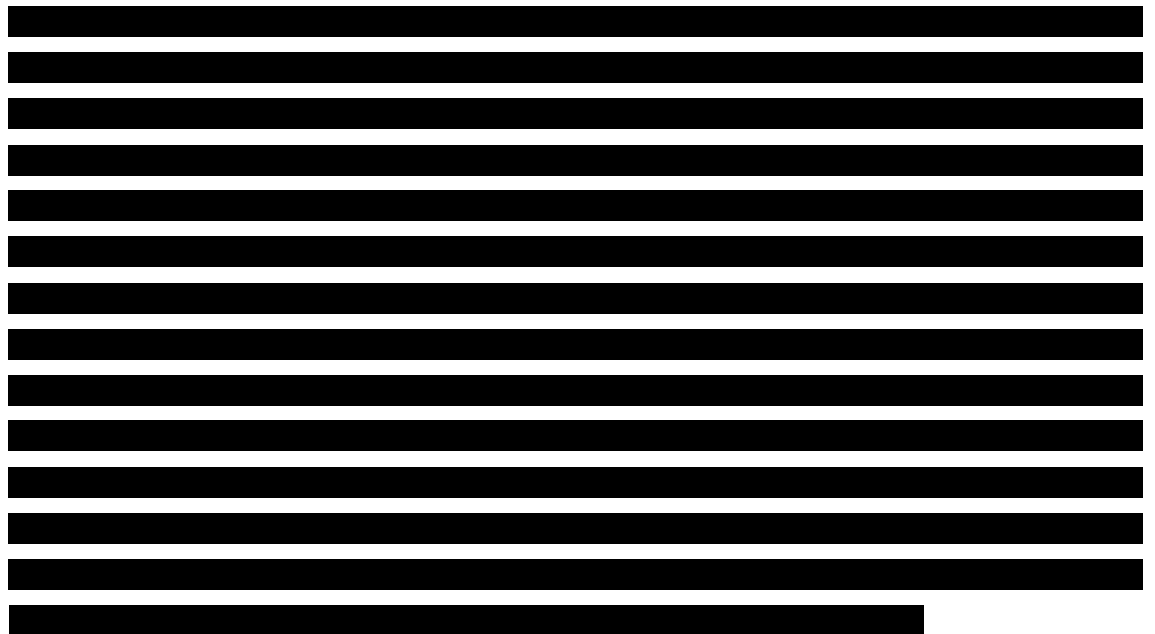
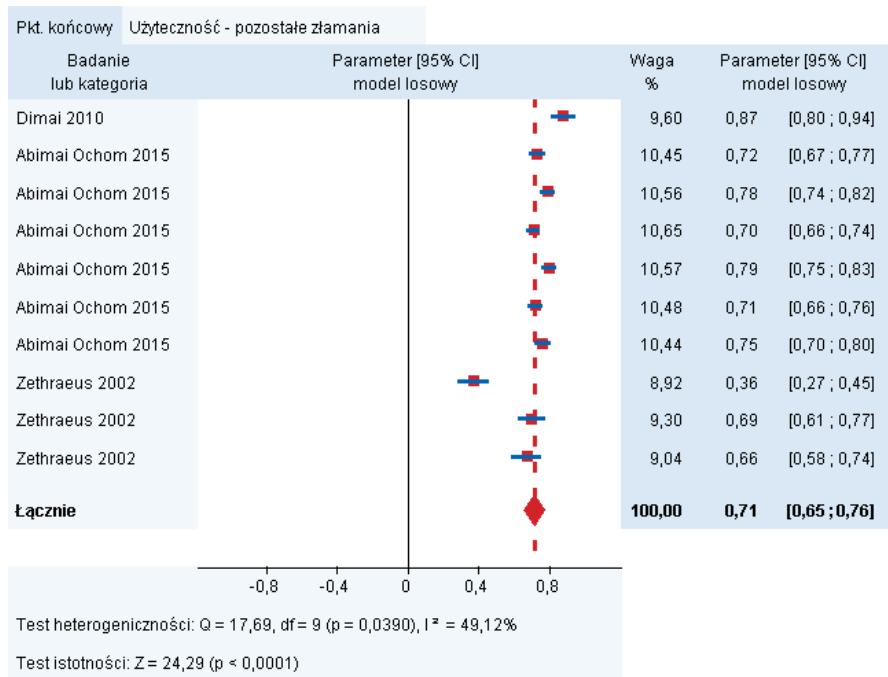




Schemat 9.
Metaanaliza wartości użyteczności – pacjenci w drugim roku po złamaniu kręgowym



Schemat 10.
Metaanaliza wartości użyteczności dla „innych złamań”



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

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Parametr	Wartość podana przez eksperta
Odsetek pacjentek wymagających MRI	0%
Odsetek pacjentek wymagających TK	0%
Średnia liczba wizyt u fizjoterapeuty	1
Średnia liczba zabiegów rehabilitacyjnych	10-15

Rodzaje preparatów przyjmowane przez pacjentki oraz czas trwania terapii zostały określone na podstawie opinii eksperta (Tabela 101).

Tabela 101.
Zużycie leków w leczeniu ambulatoryjnym pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym – opinia eksperta

Grupa leków	Złamanie kręgu		Złamanie nadgarstka	
	Odsetek pacjentek	Średni czas leczenia	Odsetek pacjentek	Średni czas leczenia
Przeciwwkrzepowe	■	■	■	■
Przeciwbólowe	■	■	■	■
Przeciwobrzękowe	■	■	■	■
Preparaty wapnia	■	■	■	■

*Koszt zaniedbano ze względu na trudności w określeniu otrzymywanej dawki oraz brak refundacji preparatów

Zgodnie z opinią eksperta leczenie złamań nadgarstka oraz kręgu niewymagające hospitalizacji nie generowało kosztów w drugim i kolejnych latach po złamaniu.