

Produkt leczniczy EVENITY[®]
(romosozumab) w leczeniu ciężkiej
osteoporozy u kobiet po
menopauzie, ze złamaniem
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, luty 2023

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY.....	5
INDEKS SKRÓTÓW.....	6
STRESZCZENIE.....	8
1. ANALIZA EKONOMICZNA.....	11
1.1. METODYKA.....	11
1.1.1. CEL ANALIZY.....	11
1.1.2. ZDEFINIOVANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	11
1.1.3. ZDEFINIOVANIE STRATEGII ANALITYCZNEJ.....	14
1.1.4. PERSPEKTYWA.....	14
1.1.5. HORYZONT CZASOWY.....	14
1.1.6. DYSKONTOWANIE.....	14
1.1.7. TECHNIKA ANALITYCZNA.....	15
1.2. MODEL DECYZYJNY.....	15
1.2.1. OPIS MODELU.....	15
1.2.2. GŁÓWNE ZAŁOŻENIA MODELU.....	18
1.2.3. WALIDACJA MODELU.....	19
1.3. PARAMETRY MODELU.....	19
1.3.1. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI W MODELU.....	19
1.3.2. RYZYKO ZŁAMAŃ.....	20
1.3.2.1. RYZYKO ZŁAMAŃ W POPULACJI OGÓLNEJ.....	20
1.3.2.2. RYZYKO ZŁAMAŃ W CIĘŻKIEJ OSTEOPOROZIE (Z BRAKIEM LECZENIA).....	22
1.3.2.3. RYZYKO ZŁAMAŃ ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM LEKÓW PRZECIWO OSTEOPOROZIE.....	26
1.3.3. ŚMIERTELNOŚĆ.....	31
1.3.4. UŻYTECZNOŚCI.....	32
1.4. KOSZTY.....	34
1.4.1. KOSZT PRODUKTU LECZNICZEGO EVENITY [®]	34
1.4.2. KOSZTY AKTUALNEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	36
1.4.3. KOSZTY PODANIA/WYDANIA LEKU W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO.....	39
1.4.4. KOSZT KWALIFIKACJI I MONITOROWANIA W PROGRAMIE LEKOWYM.....	40
1.4.5. KOSZTY PODANIA LEKÓW I MONITOROWANIA TERAPII DLA AKTUALNEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	42
1.4.6. KOSZTY LECZENIA ZŁAMAŃ.....	42
1.4.6.1. KOSZTY HOSPITALIZACJI I WIZYT AMBULATORYJNYCH.....	43
1.4.6.2. KOSZTY ZAOPATRZENIA ORTOPEDYCZNEGO.....	50
1.4.6.3. KOSZTY LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH.....	52
1.4.6.4. KOSZTY PROFILAKTYKI PRZECIWKZRZEPWEJ.....	55

1.4.6.5.	KOSZTY REHABILITACJI	56
1.4.6.6.	PODSUMOWANIE KOSZTÓW LECZENIA ZŁAMAŃ	64
1.4.7.	KOSZTY OPIEKI DŁUGOTERMINOWEJ PO ZŁAMANIU KOSCI UDOWEJ	65
1.5.	ZESTAWIENIE PARAMETRÓW MODELU.....	67
1.5.1.	PARAMETRY TESTOWANE W DETERMINISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI	67
1.5.1.	PARAMETRY TESTOWANE W PROBABILISTYCZNEJ ANALIZIE WRAŻLIWOŚCI	69
1.6.	ANALIZA PROGOWA.....	70
1.7.	WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ: PORÓWNANIE ROMOSOZUMAB VS DOUSTNE BISFOSFONIANY . 72	
1.7.1.	ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI.....	72
1.7.2.	ANALIZA PODSTAWOWA.....	73
1.7.2.1.	PERSPEKTYWA NFZ.....	73
1.7.2.2.	PERSPEKTYWA WSPÓLNA (NFZ+PACJENT).....	74
1.7.3.	DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	75
1.7.3.1.	PERSPEKTYWA NFZ.....	76
1.7.3.2.	PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PACJENT+NFZ).....	80
1.7.4.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	85
1.7.4.1.	PERSPEKTYWA NFZ.....	85
1.7.4.2.	PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PACJENT+NFZ).....	88
1.8.	WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ: PORÓWNANIE ROMOSOZUMAB VS DENOSUMAB.....	92
1.8.1.	ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI.....	92
1.8.2.	ANALIZA PODSTAWOWA.....	93
1.8.2.1.	PERSPEKTYWA NFZ.....	93
1.8.2.2.	PERSPEKTYWA WSPÓLNA (NFZ+PACJENT).....	94
1.8.3.	DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	95
1.8.3.1.	PERSPEKTYWA NFZ.....	96
1.8.3.2.	PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PACJENT+NFZ).....	100
1.8.4.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	105
1.8.4.1.	PERSPEKTYWA NFZ.....	105
1.8.4.2.	PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PACJENT+NFZ).....	108
1.9.	OGRANICZENIA.....	111
1.10.	DYSKUSJA I WNIOSKI KOŃCOWE.....	112
2.	ZAKRES UZUPEŁNIENI W ZWIĄZKU Z PISMEM AOTMIT O NIEZGODNOŚCIACH ANALIZ PRZEDŁOŻONYCH W RAMACH WNIOSKU O OBJĘCIE REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO EVENITY®.....	115
2.1.	SCENARIUSZ DODATKOWY: DYSKONTYNUACJA PO SZEŚCIU MIESIĄCACH LECZENIA (BRAK SKUTECZNOŚCI).....	115
3.	ZAŁĄCZNIKI.....	117
3.1.	PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	117

3.1.1.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH	118
3.1.2.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH	119
3.1.3.	CHARAKTERYSTYKA ANALIZ EKONOMICZNYCH WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU	120
3.2.	PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY UŻYTECZNOŚCI	123
3.2.1.	STRATEGIE WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI	123
3.2.1.	DIAGRAM WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI	124
3.2.1.	CHARAKTERYSTYKA PUBLIKACJI DOTYCZĄCYCH UŻYTECZNOŚCI WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU	126
3.2.2.	WYNIKI PRZEGLĄDU UŻYTECZNOŚCI	129
4.	PIŚMIENNICTWO.....	144
5.	SPIS TABEL.....	151
6.	SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW.....	154

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Sp. z o.o.	ul. Puławska 145, 02-715 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Marzec 2023	
UZUPEŁNIENIE DOKUMENTU	Grudzień 2023 (w związku z pismem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Eventy (Romosozumabum))	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka analizy • Wyszukiwanie i analiza danych • Zbieranie danych kosztowych • Dostosowanie modelu globalnego do warunków polskich • Wykonanie obliczeń • Opracowanie dokumentu • Kontrola poprawności danych i obliczeń • Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i analiza danych • Zbieranie danych kosztowych • Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BMD	Gęstość mineralna kości (ang. <i>Bone mineral density</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>Best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DDD	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Współczynnik hazardu (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	Populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
K-M	Kaplana-Meiera (krzywa)
LCI	Dolny przedział ufności (ang. <i>Lower Confidence Interval</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
mg	Miligram
mln	Milion
MR, MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
Op.	Opakowanie
OTC	Lek wydawany bez przepisu lekarza (ang. <i>Over-The-Counter Drug</i>)
p.o.	Doustnie (łac. <i>per os</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
r.	Rok
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SMR	Standaryzowany współczynnik śmiertelności (ang. <i>standardised mortality ratio</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>)

tys.	Tysiąc
UCI	Górny przedział ufności (ang. <i>Upper Confidence Interval</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual analogue scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	Sklonność (gotowość) do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>)
ww.	Wyżej wymienione/wyżej wymienionych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Evenity® (romosozumab), stosowanym w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań.

Wnioskuje się o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Evenity® w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”. Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c tiret 2 Ustawy o refundacji niniejsza analiza ekonomiczna wchodzi w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Evenity®.

Metodyka i założenia

Populację docelową stanowią pacjentki w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, warunki rozpoczęcia leczenia zdefiniowano zgodnie z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego:

1. Udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej.
2. T-score $\leq -2,5$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy w bliższym końcu kości udowej lub kręgosłupa oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej.

Ocenianą interwencją stanowi leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Evenity® (romosozumab, roztwór do wstrzykiwań, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG2).

W ramach analizy problemu decyzyjnego [53] zidentyfikowano dwa komparatory dla terapii romosozumabem: doustne bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian) oraz denosumab (komparator dodatkowy).

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Evenity® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem modelu globalnego (model Markowa), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne: bez złamania, ze złamaniem kręgosłupa, ze złamaniem bliższego końca kości udowej, z innymi złamaniami, stany po złamaniu kręgosłupa oraz bliższego końca kości udowej, a także zgon. Przyjęto dożywno horyzont czasowy.

Źródłem danych o skuteczności klinicznej romosozumabu (ryzyko złamań) są wyniki randomizowanego badania klinicznego fazy 3 ARCH (publikacja Saag 2017 [105]). W ramieniu interwencji przez pierwsze 12 miesięcy chore stosują romosozumab (zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [27]), następnie alendronian przez 48 miesięcy, w ramieniu komparatora doustne bisfosfoniany lub denosumab przez pełne 5 lat. Pacjentki otrzymują leczenie łącznie przez 5 lat, co jest zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych stosowanych w osteoporozie [26,28]: optymalny całkowity czas leczenia antyresorpcyjnego osteoporozy (zarówno denosumabem, jak i bisfosfonianami) nie został ustalony, a szczególnie po 5 lub więcej latach stosowania leków potrzeba kontynuacji leczenia powinna być oceniana okresowo na podstawie stosunku korzyści do ryzyka u poszczególnych pacjentów.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem romosozumabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. Dodatkowo wyniki zaprezentowano również z perspektywy wspólnej płatników (NFZ+pacjent) mając na uwadze współfinansowanie terapii przez świadczeniobiorców w przypadku komparatorów.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty romosozumabu, bisfosfonianów oraz denosumabu, koszty związane z podaniem leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leczenia złamań osteoporotycznych oraz koszty opieki długoterminowej po złamaniu bliższego końca kości udowej.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie progowej wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjęto na poziomie: 190 380 PLN/QALY.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 [104] oraz zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3].

Wyniki analizy

Porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniany

Liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w ramieniu romosozumabu wynosi [REDACTED] i jest wyższa w porównaniu do wartości uzyskanej dla doustnych bisfosfonianów [REDACTED]. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia produktem Evenity pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość o [REDACTED] QALY.

- Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka:

[REDACTED]

- Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka:

Łączne koszty z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie dożywotnim, wynikające z zastosowania romosozumabu wynoszą 63 805 PLN. W przypadku doustnych bisfosfonianów koszty te kształtują się na poziomie 36 388 PLN.

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Evenity® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do doustnych bisfosfonianów. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi 239 627 PLN/QALY.

Dla obu wariantów przyjmując perspektywę wspólną płatników (NFZ+pacjent) wartości współczynników ICER pozostają na zbliżonym poziomie do otrzymanych z perspektywy płatnika publicznego.

Porównanie romosozumab vs denosumab

Liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w ramieniu romosozumabu wynosi [REDACTED] i jest wyższa w porównaniu do wartości uzyskanej dla doustnych bisfosfonianów (5,92). Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia produktem Evenity pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość o [REDACTED] QALY.

- Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka:

[REDACTED]

➤ Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka:

Łączne koszty z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie dożywotnim, wynikające z zastosowania romosozumabu wynoszą 63 805 PLN. W przypadku doustnych bisfosfonianów koszty te kształtują się na poziomie 41 025 PLN.

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem produktu Evenity® wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość oraz wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do doustnych bisfosfonianów. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi 245 833 PLN/QALY.

Dla obu wariantów przyjmując perspektywę wspólną płatników (NFZ+pacjent) wartości współczynników ICER ulegają nieznacznemu spadkowi w porównaniu do otrzymanych z perspektywy płatnika publicznego.

Wnioski końcowe

Złamania osteoporotyczne mogą skutkować utratą niezależności przez pacjentki oraz zwiększonym obciążeniem dla nich samych i ich opiekunów. Przebyte pojedyncze złamanie może znacznie pogorszyć jakość życia pacjentek (funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne, ból), a z każdym kolejnym złamaniem poziom ten ulega dalszemu obniżeniu. Niepełnosprawność i ograniczenia funkcjonalne związane z mnogimi złamaniami prowadzą do zwiększonego korzystania z opieki zdrowotnej, i usług rehabilitacyjnych. Złamania niskoenergetyczne wiążą się także ze zwiększonym ryzykiem zgonu, który może utrzymywać się przez kilka lat od wystąpienia złamania. Jak wskazano w Raporcie „Aktualny stan reumatologii i przyszłe kierunki zmian – perspektywa Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii” [133]: „Śmiertelność w pierwszym roku po złamaniu szyjki kości udowej wynosi 20-24%, a szacunkowa liczba złamań w Europie wzrośnie aż o 27% do roku 2030, natomiast, aż 5% osób ze złamaniem szyjki kości udowej umiera w ciągu 1 miesiąca od złamania. Własna analiza na podstawie danych uzyskanych od NFZ wykazała bardzo duży odsetek zgonów po wykonanych zabiegach endoprotezoplastyki w przebiegu złamań osteoporotycznych stawu biodrowego w 2021 roku wynoszący w grupie chorych w wieku 60-69 aż 14% a w grupie chorych w wieku 80 lat i więcej 23%! Przeprowadzona analiza NFZ na podstawie kohorty z 2021 roku opublikowana w raporcie wykazała znacznie większy odsetek zgonów obserwowanych, w porównaniu do oczekiwanych. Brak wczesnego wykrywania osteoporozy w Polsce i niski procent leczonych chorych zwiększa ryzyko powtórnych złamań, co potwierdza analiza własna danych uzyskanych z NFZ.”

Pacjentki z populacji docelowej, tj. z grupy bardzo dużego ryzyka wystąpienia złamania, mają osłabiony układ szkieletowy (co wynika ze zmniejszenia gęstości mineralnej kości i zaburzenia jej struktury oraz jakości), który wymaga szybkiego wzmocnienia. Obecna praktyka kliniczna tj. stosowanie leków antyresorpcyjnych (doustne bisfosfoniany, denosumab) nie jest optymalnym sposobem leczenia takich chorych, ponieważ wykazano, że leki te generalnie zmniejszają ryzyko złamań dopiero po 2-3 latach stosowania.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Evenity® (romosozumab) wiązałoby się z poprawą wyników zdrowotnych u kobiet z ciężką osteoporozą pomenopauzalną, u których wystąpiło co najmniej jedno złamanie. W wariantach z wnioskowanym instrumentem dzielenia ryzyka uzyskane wartości współczynnika ICUR są niższe od przyjętego obecnie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, co oznacza, że terapia romosozumabem jest interwencją kosztowo-efektywną w porównaniu do obecnej praktyki klinicznej: doustnych bisfosfonianów oraz denosumabu.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Evenity® (romosozumab), stosowanym w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”.

Zgodnie z art. 25 pkt 14 lit c Ustawy o refundacji [122] niniejsza analiza ekonomiczna stanowi załącznik w zakresie uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Evenity® w programie lekowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów HTA (ocena technologii medycznych, ang. *health technology assessment*):

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 [104] (zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi);
- Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych [3] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Evenity® (romosozumab) w leczeniu osteoporozy u kobiet, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny udostępniony przez Wnioskodawcę.

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego (APD) oraz analizą efektywności klinicznej [53, 52]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową stanowią pacjentki w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, warunki rozpoczęcia leczenia zdefiniowano zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego [97]:

1. Udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej.
2. T-score $\leq -2,5$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy w bliższym końcu kości

udowej lub kręgow oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej.

Do programu mogą zostać zakwalifikowane pacjentki spełniające jedno z powyższych kryteriów [97].

Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamania takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej), złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamania trzonów kręgowych.

Ogólne kryteria kwalifikacji obejmują [97]:

- 1) wiek ≥ 60 lat;
- 2) adekwatną wydolność narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 3) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych, stanowiących przeciwwskazanie w oparciu o aktualną ChPL;
- 4) wykluczenie nadwrażliwości na *romosozumab* lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki wymagające kontynuacji leczenia, które były leczone substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki ze złamaniami osteoporotycznymi, u których (w oparciu o opinię lekarza prowadzącego, po akceptacji Zespołu Koordynacyjnego), ze względu na stan kliniczny, brak jest możliwości wyznaczenia T-score lub interpretacji wyniku. [97].

Kryteria wyłączenia z programu obejmują [97]:

- 1) brak skuteczności ocenianej zgodnie z harmonogramem monitorowania skuteczności leczenia pacjenta rozumianej jako:
 - a) spadek BMD o 4,4% dla kręgow, 5,2% dla szyjki kości udowej po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, w porównaniu z wynikami przed leczeniem;
- 2) wystąpienie chorób lub stanów, które uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 3) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 4) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą bądź toksyczności uniemożliwiającej kontynuację leczenia;
- 5) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania został zaprezentowany w analizie problemu decyzyjnego [53].

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Evenity® (romosozumab, roztwór do wstrzykiwań), humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG2 wytwarzane przy użyciu technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, produkty lecznicze wpływające na strukturę kości i mineralizację, kod ATC: M05BX06. Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych. Ponadto romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest szybki wzrost w masie kości beczkowatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości. [27].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [53].

W ramieniu interwencji przez pierwsze 12 miesięcy chore stosują romosozumab (zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [27]), następnie alendronian przez 48 miesięcy, łączny czas leczenia wynosi 5 lat. W bieżącej analizie dla interwencji, będącej terapią sekwencyjną stosowana jest upraszczająco nazwa „romosozumab”.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkt leczniczy Evenity® nie jest refundowany [90].

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [3].

Biorąc pod uwagę finansowanie leczenia osteoporozy w Polsce, aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych stanowią doustne bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian) oraz denosumab. Obwieszczenie Ministra Zdrowia nie zawęża stosowania alendronianu oraz ryzedronianu w osteoporozie, podczas gdy wskazanie refundacyjne denosumabu wymienia warunki, które muszą zostać spełnione, aby pacjentki otrzymały leczenie tą substancją czynną: wiek powyżej 60 lat, osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) oraz niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazania (nietolerancja) do ich stosowania [90]. Niepowodzenie terapii bisfosfonianami w postaci doustnej definiowane jest jako wystąpienie w okresie leczenia, trwającym dłużej niż 12 miesięcy nowego złamaniaiskoenergetycznego lub obniżenie wartości BMD w badaniu kontrolnym po 12 miesiącach terapii, w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany, mierzonej w tym samym miejscu i tą samą techniką DXA [75].

Powyższy wybór technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [90, 122], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [3] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [53].

W ramieniu komparatora chore stosują doustny bisfosfonian albo denosumab łącznie przez 5 lat.

Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem doustnych bisfosfonianów oszacowano na podstawie włączonego do analizy klinicznej [52] randomizowanego badania klinicznego ARCH [105], w którym porównywano skuteczność leczenia sekwencyjnego romosozumab (pierwsze 12 miesięcy terapii) – alendronian (kolejne 48 miesięcy) z leczeniem wyłącznie alendronianem. Wykorzystanie danych klinicznych dla alendronianu jako przedstawiciela grupy doustnych bisfosfonianów jest uzasadnione, ponieważ alendronian i ryzedronian są finansowane w ramach tej samej grupy limitowej, a więc zgodnie z ustawą o refundacji [122] posiadają podobną skuteczność w leczeniu osteoporozy, a także nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących romosozumab z ryzedronianem w populacji docelowej. W sytuacji dostępności danych wejściowych dla wspólnej grupy bisfosfonianów zostały one uwzględnione w kalkulacjach (oceniając ryzyko względne złamań doustne bisfosfoniany vs brak leczenia wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej Ayers 2023 [8], w której efekt kliniczny przedstawiony został dla wspólnej grupy bisfosfonianów).

Koszty doustnych bisfosfonianów obliczono w oparciu o koszty jednostkowe poszczególnych produktów leczniczych należących do grupy limitowej 147.0 (Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzedronowy), które zostały zważone liczbą zrefundowanych opakowań (rok 2022 [85]).

Efekty Zdrowotne (O)

Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*) oraz dodatkowo lata życia (ang. *Life Years, LY*).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [53] oraz wyniki analizy klinicznej [52], z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego udostępnionego przez Wnioskodawcę [100]. Model ten został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym. W analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej [53, 52] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz uzasadniono wybór technologii alternatywnej dla produktu Evenity®, a także zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa romosozumabu.

1.1.4. Perspektywa

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem romosozumabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. Dodatkowo wyniki zaprezentowano również z perspektywy wspólnej płatników (NFZ+pacjent) mając na uwadze współfinansowanie terapii przez świadczeniobiorców w przypadku komparatorów [90].

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który jest tożsamy dla interwencji i komparatora oraz dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Powyższe założenie jest zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [104] oraz z *Wytycznymi AOTMiT* [3].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [104] oraz z *Wytycznymi AOTMT* [3].

1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [104] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. W przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), gdzie wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów z wynikiem w postaci kosztu inkrementalnego.

We włączonym do analizy efektywności klinicznej badaniu ARCH [105] oceniano ryzyko wystąpienia złamań niskoenergetycznych. Wystąpienie złamania jest związane z pogorszeniem jakości życia pacjentów, co wpływa zatem na generowane w dożywotnym horyzoncie efekty zdrowotne wyrażone jako QALY tj. lata życia skorygowane o jakość. Dlatego analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku zastosowania w leczeniu osteoporozy romosozumabu zamiast komparatora w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności.

Wpływ kluczowych „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w deterministycznej oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości.

- deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano alternatywne wartości, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu; deterministyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić, które parametry modelu mogą istotnie wpływać na stabilność wyników;
- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*): parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa dla wartości tych parametrów; przeprowadzonych zostało 1 000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W analizie ekonomicznej w celu oceny opłacalności romosozumabu (leczenie sekwencyjne romosozumab/alendronian) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań

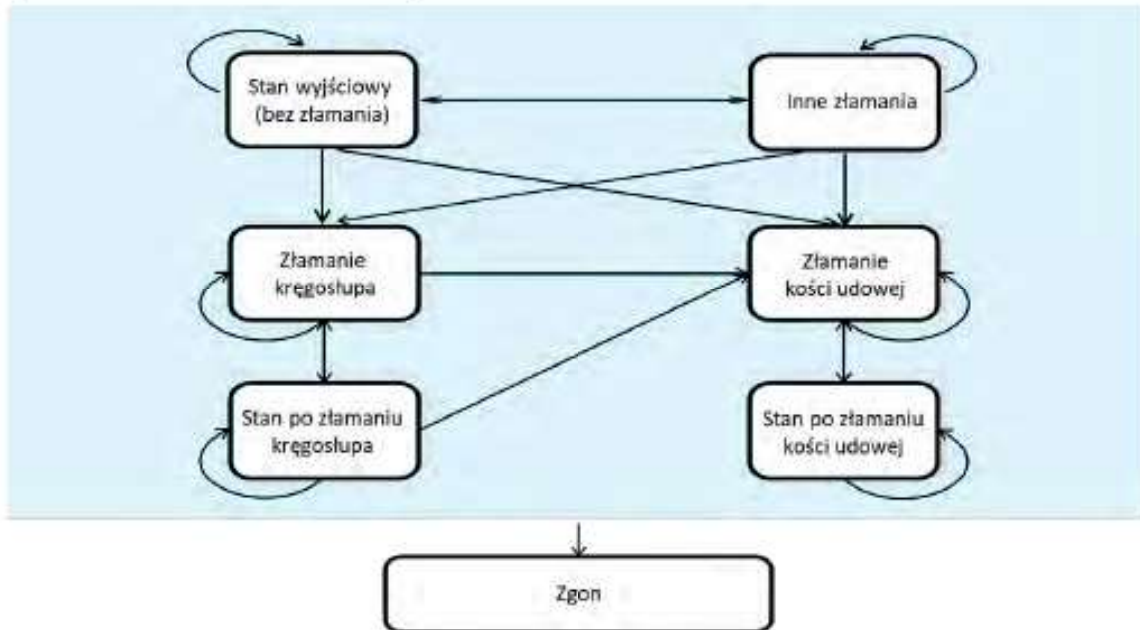
wykorzystano model kohortowy Markowa: *Romsozumab for Postmenopausal Osteoporosis: Global Cost-Effectiveness Model* [100]. Jest to globalny model ekonomiczny udostępniony przez Wnioskodawcę, który został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym.

Model został stworzony w oparciu o wcześniej opublikowany model oceniający efektywność kosztową denosumabu, który z kolei został oparty na modelu referencyjnym International Osteoporosis Foundation (IOF) [132,95,68,69,67,94].

Zastosowanie modeli Markowa jest uzasadnione, gdy problem decyzyjny obejmuje ciągłe ryzyko w czasie, zdarzenia mogą wystąpić więcej niż jeden raz oraz ważny jest czas wystąpienia zdarzeń. Okoliczności te mają miejsce w osteoporozie, dlatego w przypadku tej jednostki chorobowej oceny ekonomiczne przeprowadzane są zwykle w oparciu o modele Markowa [132,61].

W modelu przyjęto długość cyklu równą sześć miesięcy. Ponieważ osteoporoza jest chorobą przewlekłą, dłuższy czas trwania cyklu jest odpowiedni dla uchwycenia wyników zdrowotnych. Struktura modelu została przedstawiona na rysunku:

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego



W modelu można wyróżnić następujące stany zdrowotne:

- Stan wyjściowy (brak kolejnego złamania),
- Złamanie kości udowej,
- Stan po złamaniu kości udowej,
- Złamanie kręgosłupa,
- Stan po złamaniu kręgosłupa,
- Inne złamania (złamania niskoenergetyczne w lokalizacji innej niż kość udowa lub kręgosłup),
- Zgon.

Podczas każdego cyklu (tj. co sześć miesięcy) pacjentka może pozostać w stanie wyjściowym bez nowego złamania, przejść do jednego ze stanów ze złamaniem (po wystąpieniu złamania) albo do stanu zgon

(w przypadku śmierci). Zgon jest stanem absorbującym, tj. pacjentka pozostaje w nim przez resztę horyzontu czasowego modelu.

Jeśli pacjentka dozna złamania, przechodzi, w zależności od rodzaju złamania, do stanu ze złamaniem kości udowej, kręgosłupa lub innego złamania. Po roku (dwa cykle modelu) w stanie z "innym" złamaniem chore, które nie doznają kolejnego złamania, wracają do stanu wyjściowego. Po roku w stanach ze złamaniem kości udowej i kręgosłupa, pacjentki, które nie doznały kolejnego złamania przechodzą odpowiednio do stanów "po złamaniu kości udowej" i "po złamaniu kręgosłupa".

Podsumowując:

- Jeśli u pacjentki wystąpi "inne" złamanie, pozostanie w tym stanie przez sześć miesięcy, w czasie których możliwe będą: wystąpienie nowego złamania (dowolnego typu), zgon albo pozostanie w tym samym stanie modelu przez kolejny cykl. W przypadku tej ostatniej możliwości łącznie po dwóch cyklach (jeden rok) pacjentka ponownie może doznać nowego złamania (dowolnego typu), umrzeć, a także wrócić do stanu wyjściowego, zatem koszty i konsekwencje zdrowotne związane z "innymi" złamaniem, w modelu trwają maksymalnie dwa cykle.
- Jeśli u pacjentki wystąpi kliniczne złamanie kręgosłupa, pozostanie w tym stanie przez sześć miesięcy, w czasie których możliwe będą: wystąpienie kolejnego złamania kręgosłupa, wystąpienie złamania kości udowej, zgon lub pozostanie w tym samym stanie modelu przez kolejny cykl. W przypadku tej ostatniej możliwości po dwóch cyklach (jeden rok) pacjentka przechodzi do stanu po złamaniu kręgosłupa, w którym ponownie grozi jej nowe złamanie kręgosłupa, złamanie kości udowej lub zgon (w przypadku braku powyższych zdarzeń pozostaje w bieżącym stanie). Pacjentka nie może doznać "innego" złamania po złamaniu kręgosłupa. Konsekwencje zdrowotne, które są związane z klinicznymi złamaniem kręgosłupa utrzymują się do końca życia pacjentki i występują w stanie po złamaniu kręgosłupa.
- Jeśli u pacjentki wystąpi złamanie kości udowej, pozostanie w tym stanie przez sześć miesięcy, w czasie których możliwe będą: wystąpienie kolejnego złamania kości udowej, zgon albo pozostanie w tym samym stanie modelu przez kolejny cykl. Pacjentki nie są narażone na ryzyko wystąpienia innych rodzajów złamań, ponieważ są one mniej poważne niż złamania kości udowej. Po dwóch cyklach w stanie ze złamaniem kości udowej, pacjentka przechodzi do stanu po złamaniu kości udowej, w którym ponownie grozi jej nowe złamanie kości udowej lub zgon. Konsekwencje zdrowotne, które są związane ze złamaniem kości udowej, utrzymują się do końca życia pacjentki (podobnie jak w przypadku złamań kręgosłupa). Stąd też u chorej, która doznała złamania kości udowej, w modelu występuje jedynie ryzyko nowych złamań kości udowej (co oznacza, że nie ma zagrożenia innymi rodzajami złamań) oraz zgonu. Innymi słowy, jeśli pacjentka kiedykolwiek doznała złamania kości udowej lub kręgosłupa (dwa najpoważniejsze rodzaje złamań), nie może już nigdy w przyszłości doznać innych złamań osteoporotycznych.

Model wykorzystuje hierarchiczną strukturę złamań, a przejścia pacjentek pomiędzy stanami ze złamaniem oparte są na ciężkości złamania. Złamanie kości udowej jest najbardziej dotkliwe pod względem ponoszonych kosztów leczenia i spadku jakości życia związanej ze zdrowiem, kolejnym jest złamanie kręgosłupa (HRQoL). Dodatkowo oba złamania wpływają na koszty i HRQoL przez resztę życia pacjentek. Dlatego też, gdy pacjentka doznała złamania kości udowej, nie może powrócić do stanu wyjściowego, stanów z "innym" złamaniem, ze złamaniem kręgosłupa oraz stanu po złamaniu kręgosłupa. Analogicznie, gdy pacjentka doznała złamania kręgosłupa, nie może powrócić do stanu wyjściowego ani do stanu z "innym" złamaniem.

Ponieważ pacjentki w stanach ze złamaniem i po złamaniu kości udowej nie mogą doświadczyć dalszych złamań kręgosłupa lub "innych" złamań, a pacjentki w stanach ze złamaniem i po złamaniu kręgosłupa nie mogą doświadczyć "innych" złamań, hierarchiczna struktura modelu powoduje niedoszacowanie liczby niższych w hierarchii złamań ("innych" oraz kręgosłupa), co wiązałoby się z niedoszacowaniem kosztów i spadku jakości

życia. Z tego powodu w modelu zastosowano korektę dla wymienionych złamań (zamiast wprowadzania dodatkowych stanów zdrowotnych).

Aby obliczyć koszty i spadek QALYs, oszacowano liczbę dodatkowych złamań o niższej hierarchii, co uzyskano poprzez przemnożenie liczby pacjentek w każdym ze stanów ze złamaniami wyższymi w hierarchii i częstości występowania złamań niższych w hierarchii. Następnie bezwzględną liczbę złamań pomnożono przez odpowiadające im koszty złamań (koszty dla pierwszego roku po złamaniu) oraz spadki użyteczności.

Odpowiednią *disutility* uzyskano najpierw przez obliczenie podstawowego poziomu użyteczności, który został obliczony jako iloczyn użyteczności w populacji ogólnej oraz mnożnika spadku użyteczności związanego z wystąpieniem złamania wyższej hierarchii. Następnie zastosowano mnożnik *disutility* dla złamania niższej hierarchii. Różnicę w obu uzyskanych poziomach użyteczności przyjęto jako bezwzględny spadek użyteczności. Spadek ten przemnożono przez okres jednego roku, ponieważ jest to przedział czasu w modelu bezpośrednio związany ze złamaniem.

W modelu uwzględniono zwiększoną śmiertelność spowodowaną wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa i kości udowej.

Użyteczności w modelu są zależne od wieku pacjenta (użyteczności w populacji ogólnej) oraz wystąpienia złamania (przyjęto spadki użyteczności, *disutility*, związane ze złamaniami). W przypadku złamań kości udowej oraz kręgosłupa, mając na uwadze długookresowy wpływ tych zdarzeń na jakość życia pacjentek *disutility* występuje nie tylko w pierwszym roku od wystąpienia złamania, lecz także w kolejnych latach.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty romosozumabu, doustnych bisfosfonianów oraz denosumabu, koszty związane z podaniem leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leczenia złamań osteoporotycznych oraz koszty opieki długoterminowej po złamaniu bliższego końca kości udowej.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono poprzez adaptację modelu globalnego udostępnionego przez Wnioskodawcę do warunków polskich. Adaptacja ta uwzględniała wprowadzenie danych o zapadalności złamań, użyteczności i śmiertelności w populacji ogólnej a także danych kosztowych oraz dotyczących zużycia zasobów odzwierciedlających polskie realia.
- Wykorzystano model kohortowy Markowa, typ modelu, który najczęściej występuje w ocenach ekonomicznych leków stosowanych w osteoporozie [75,76].
- W modelu stany zdrowotne zostały wyróżnione w zależności od braku bądź wystąpienia złamań kości udowej, kręgosłupa oraz innych złamań niskoenergetycznych.
- Model wykorzystuje hierarchiczną strukturę złamań, a przejścia pacjentek pomiędzy stanami ze złamaniem oparte są na ciężkości złamania. Złamanie kości udowej jest najbardziej dotkliwe pod względem ponoszonych kosztów leczenia i spadku jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), kolejnym jest złamanie kręgosłupa. Dodatkowo oba złamania wpływają na koszty i HRQoL przez resztę życia pacjentek. Dlatego też, gdy pacjentka doznała złamania kości udowej, nie może powrócić do stanu wyjściowego, stanów z "innym" złamaniem, ze złamaniem kręgosłupa oraz stanu po złamaniu kręgosłupa. Analogicznie, gdy pacjentka doznała złamania kręgosłupa, nie może powrócić do stanu wyjściowego ani do stanu z "innym" złamaniem.
- Czas leczenia interwencją oraz komparatorami wynosi 5 lat.

- Założono, że utrzymywanie się efektu zdrowotnego związanego z terapią po zakończeniu leczenia, występuje w przedziale czasowym równym długości otrzymywanej wcześniej terapii (tj. 5 lat w wariantcie podstawowym analizy, tzw. „offset time”). Przyjęto, że skuteczność leczenia w tym okresie maleje liniowo, aż do powrotu do wartości charakteryzujących naturalny przebieg choroby.
- Użyteczności w modelu są zależne od wieku pacjenta (użyteczności w populacji ogólnej) oraz wystąpienia złamania (przyjęto spadki użyteczności, disutility, związane ze złamaniami). W przypadku złamań kości udowej oraz kręgosłupa, mając na uwadze długookresowy wpływ tych zdarzeń na jakość życia pacjentek disutility występuje nie tylko w pierwszym roku od wystąpienia złamania, lecz także w kolejnych latach.
- W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty romosozumabu, bisfosfonianów oraz denosumabu, koszty związane z podaniem leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leczenia złamań osteoporotycznych oraz koszty opieki długoterminowej po złamaniu bliższego końca kości udowej.
- W modelu uwzględniono zwiększoną śmiertelność spowodowaną złamaniami kręgosłupa i kości udowej.
- Długość cyklu modelu wynosi 6 miesięcy.

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Metodę oraz wyniki przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.1.1.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego populację docelową można podzielić na dwie podgrupy:

1. Subpopulacja 1: pacjentki z dokumentowanym T-score $\leq -3,0$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowanym przynajmniej jednym wcześniejszym złamaniem niskoenergetycznym w wywiadzie w lokalizacji głównej.
2. Subpopulacja 2: pacjentki z T-score $\leq -2,5$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowanym złamaniem, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy w bliższym końcu kości udowej lub kręgosłupa oraz udokumentowanym przynajmniej jednym wcześniejszym złamaniem niskoenergetycznym w wywiadzie w lokalizacji głównej.

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu z uwzględnieniem obu podgrup przedstawia poniższa tabela:

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Subpopulacja 1	Subpopulacja 2	Źródło / komentarz
Wiek początkowy pacjentek	74 lata	74 lata	Zgodnie z danymi z badania ARCH [105]
BMD T-score	≤-3,0	≤-2,5	Projektowany program lekowy [97]
Odsetek pacjentek z więcej niż jednym wcześniejszym złamaniem	36,1%*	100%**	* Zgodnie z danymi z badania ARCH [105] [†]
Odsetek pacjentek z jednym wcześniejszym złamaniem	63,9%*	0%**	** Projektowany program lekowy [97]

[†] Odsetek pacjentek z więcej niż jednym wcześniejszym złamaniem w subpopulacji 1 został oszacowany na podstawie wyników badania ARCH [105], jako iloczyn odsetków pacjentek z *prevalent vertebral fracture* (96,1%) oraz z *previous nonvertebral fracture at ≥45 yr of age* (37,6%); powyższe odsetki podano łącznie dla obu ramion badania klinicznego.

W związku z niewielką różnicą wyników uzyskanych w modelu ekonomicznym przyjmując charakterystyki wyjściowe pacjentek dla obu subpopulacji (<5% w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka), w analizie podstawowej przedstawiono wyniki dla subpopulacji 2: z T-score ≤ -2,5 oraz świeżym (<12 mies.) złamaniem (bkku lub kręgosłupa) i ≥1 wcześniejszym złamaniem niskoenergetycznym w lokalizacji głównej. Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet po osiągnięciu docelowej stabilnej wielkości liczby leczonych pacjentów subpopulacja 2 prawie dwukrotnie przewyższa subpopulację 1 (w piątym roku od uzyskania refundacji przez romosozumab leczenie rozpocznie ■■■■ pacjentek z subpopulacji 2 oraz ■■■■ z subpopulacji 1) [83]. W omawianej podgrupie uzyskano wyższe wartości współczynnika ICUR, niż w subpopulacji z dokumentowanym T-score ≤ -3,0 oraz ≥1 wcześniejszym złamaniem niskoenergetycznym w wywiadzie w lokalizacji głównej (przyjęto podejście o charakterze konserwatywnym prezentujące jako podstawowe wyniki mniej korzystne dla technologii ocenianej).

Wyniki dla subpopulacji 1 zaprezentowano w ramach analizy wrażliwości.

1.3.2. Ryzyko złamań

Ryzyko złamania w modelu zależy od trzech elementów:

- Ryzyko wystąpienia złamania w populacji ogólnej,
- Zwiększenie ryzyka złamania w związane z ciężką osteoporozą (w stosunku do populacji ogólnej),
- Zmniejszenie ryzyka złamania w związku z otrzymywaniem leczenia, w stosunku do nieleczonej populacji z osteoporozą.

1.3.2.1. Ryzyko złamań w populacji ogólnej

Ryzyko złamań w populacji ogólnej oszacowano na podstawie danych o liczbie złamań w populacji kobiet powyżej 60 roku życia w Polsce dla lat 2017-2021 otrzymanych od wojewódzkich Oddziałów Narodowego Funduszu Zdrowia [35]. Wykorzystano dane z 14 oddziałów wojewódzkich. Dane źródłowe zostały zaprezentowane w osobnym dokumencie (arkus kalkulacyjny MS Excel) dołączonym do raportu HTA.

W celu wyznaczenia rocznej zapadalności liczbę złamań odniesiono do wielkości populacji kobiet powyżej 60 roku życia w 14 rozpatrywanych województwach w kolejnych latach w rozpatrywanym okresie czasowym [44].

Mając na uwadze zmiany liczby złamań w populacji ogólnej kobiet >60 roku życia w analizie przyjęto zapadalność złamań uzyskaną w prognozie liniowej dla roku 2024 (pierwszy rok refundacji romosozumabu w analizie wpływu na budżet) na podstawie danych źródłowych (lata 2017-2021). W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano ryzyko złamań wyznaczone w oparciu o dane NFZ dla ostatniego dostępnego roku, tj. 2021.

Dane pozyskane od NFZ obejmowały złamania: bliższego końca kości udowej, kręgosłupa, bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej. W celu wyznaczenia liczby złamań dla występującej w modelu kategorii „inne złamania” oszacowano jako odsetek złamań nie będących złamaniami bliższego końca kości udowej lub kręgosłupa stanowią złamania bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej. Wykorzystano wyniki pięciu publikacji, w których zaprezentowano liczbę złamań w podziale na poszczególne lokalizacje:

Tabela 2. Odsetek złamań bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej wśród wszystkich złamań z kategorii „inne”

Publikacja	Liczba złamań bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej	Liczba wszystkich złamań niskoenergetycznych nie będącymi złamaniami bliższego końca kości udowej lub kręgosłupa	Odsetek złamań bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej wśród wszystkich złamań z kategorii „inne”
Kanis 2021 [71]	2 815	4 519	62,3%
Toth 2020 [119]	14 969	25 180	59,4%
Balasubramanian 2019 [10]	91 806	144 407	63,6%
Amarowicz 2016 [4]	749	1 173	63,9%
Raport Osteoporoza 2015 [99]	255	302	77,3%
Razem	110 594	175 581	63,0%

Całkowita liczba złamań dla kategorii „inne” złamania została wyznaczona jako suma złamań bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej skorygowana z zastosowaniem odsetka 1/63% (zwiększenie liczby złamań o 58,8% w stosunku do wartości wyjściowych).

Dane o zapadalności złamań wykorzystane w modelu ekonomicznym zaprezentowano w tabeli poniżej:

Tabela 3. Ryzyko złamań w populacji ogólnej (kobiety)

Grupa wiekowa	Złamanie kości udowej	Złamanie kręgosłupa	Inne złamania*
Analiza podstawowa (prognoza dla roku 2024 na podstawie danych NFZ z lat 2017-2021)			
60-64	0,0012	0,0013	0,0166
65-69	0,0022	0,0021	0,0205
70-74	0,0045	0,0029	0,0232
75-79	0,0072	0,0039	0,0261
80+	0,0228	0,0040	0,0270
Analiza wrażliwości (dane NFZ 2021 rok)			
60-64	0,0012	0,0013	0,0167
65-69	0,0023	0,0020	0,0206
70-74	0,0041	0,0028	0,0237
75-79	0,0073	0,0037	0,0264
80+	0,0222	0,0040	0,0273

* uwzględniono korektę danych źródłowych w celu włączenia złamań innych niż bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej

1.3.2.2. Ryzyko złamań w ciężkiej osteoporozie (z brakiem leczenia)

W celu oszacowania ryzyka złamań u nieleczonych pacjentek z ciężką osteoporozą pomenopauzalną, ryzyko złamań w populacji ogólnej zostało skorygowane mając na uwadze niższą wartość wskaźnika T-score dla gęstości mineralnej kości (BMD) i większą częstość występowania wcześniejszych złamań w modelowanej populacji.

Związek pomiędzy poziomem BMD, a ryzykiem złamania jest zwykle mierzony jako ryzyko w porównaniu z populacją ogólną. Jest to zatem względna miara ryzyka i jest ona zazwyczaj obliczana jako zwiększone ryzyko przypadające na dopasowane do wieku odchylenie standardowe BMD od średniego BMD skorygowanego wiekiem [82].

W przypadku, jeśli ryzyko osoby z dopasowanym do wieku średnim BMD byłoby równe średniemu względnemu ryzyku złamania, wzór na ryzyko względne przyjmie postać:

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

Gdzie:

Age – wiek,

BMD - gęstość mineralna kości,

$RR_{fx/sd}$ - ryzyko względne odpowiadające spadkowi o skorygowane ze względu na wiek odchylenie standardowe poniżej średniej wartości BMD dopasowanej do wieku,

$Z_{score} = \frac{BMD_{pat} - BMD_{age-matched\ mean}}{BMD_{age-matched\ sd}}$ - liczba odchyłeń standardowych dopasowanych do wieku

pacjentki poniżej średniej wartości BMD dopasowanej do wieku (tj. Z-score).

Jednakże, biorąc pod uwagę, że BMD ma w populacji rozkład normalny, ale jednocześnie względne ryzyko złamania wraz ze zmianą BMD o odchylenie standardowe wzrasta wykładniczo, osoby z BMD równym wartości średniej dopasowanej do wieku mają niższe niż średnie ryzyko złamania. W związku z powyższym samo przyjęcie eksponentu (wykładnika) względnego ryzyka przypadającego na odchylenie standardowe dla Z-score zawyżaloby względne ryzyko złamania, biorąc pod uwagę, że punkt odniesienia, tj. osoba z BMD równym średniej dopasowanej do wieku ma niższe niż średnie ryzyko złamania. Dlatego wprowadzono korektę wcześniejszego równania w postaci:

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

Aby obliczyć względne ryzyko złamania dla osoby z określonym BMD, równanie wyjściowe przyjmuje postać:

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

RR_{BMD} zależy więc od średniego Z-score dla analizowanej populacji i ryzyka względnego odpowiadającego spadkowi o jedno odchylenie standardowe dla BMD (specyficznego dla wieku). Z-score jest utrzymywany na stałym poziomie w czasie, ponieważ zakłada się, że BMD w populacji ogólnej i populacji z osteoporozą zmniejsza

się w tym samym tempie. Ryzyko względne odpowiadające spadkowi BMD o jedno odchylenie standardowe dla złamań kości udowej maleje z wiekiem, co daje w efekcie RR_{BMD} spadający z wiekiem, natomiast dla pozostałych typów złamań pozostaje ono stałe w czasie.

Wzrost ryzyka względnego złamań dla spadku BMD o jedno odchylenie standardowe

W celu obliczenia Z-score należy określić dopasowane do wieku średnie BMD oraz liczbę odchyleń standardowych BMD. W modelu wykorzystano wartości populacyjne z bazy NHANES III zgodnie z zaleceniami WHO [7]. Biorąc pod uwagę, że NHANES jest badaniem przekrojowym, w którym przedstawiono średnie BMD i standardowe odchylenia wartości BMD dla przedziałów wiekowych wynoszących dziesięć lat, korzystając z regresji liniowej uzyskano średnie wyniki BMD dla poszczególnych lat życia. Dla odchylenia standardowego użyto średniej ważonej z próby. Zastosowano wartości referencyjne dla białych kobiet.

Wartość ryzyka względnego złamań przypadającą na odchylenie standardowe BMD oszacowano w wielu badaniach klinicznych. W modelu dla złamań kości udowej dane wejściowe zaczerpnięto z metaanalizy dwunastu badań kohortowych Johnell 2005 [66], w której podano zależne od wieku ryzyko względne złamania dla spadku BMD mierzonego w kości udowej o 1 SD. Wartości te (przedstawione w tabeli poniżej) zostały liniowo interpolowane, aby zapewnić RR złamania kości udowej dla każdego roku życia. Dane wejściowe dla złamania kręgosłupa i "innych" złamań zaczerpnięto z metaanalizy Marshall 1996 [82] (przyjęto ryzyko względne przypadające na spadek BMD o jedno SD mierzony w kości udowej, ponieważ lokalizacja ta jest uważana za silny predyktor kolejnych złamań [21,72]).

Tabela 4. Wzrost ryzyka względnego złamań dla spadku BMD o jedno odchylenie standardowe

Wiek	Złamanie kości udowej	Złamanie kręgosłupa	Złamania „inne”
50	3,68 (2,61–5,19)		
55	3,35 (2,51–4,47)		
60	3,07 (2,42–3,89)		
65	2,89 (2,39–3,50)		
70	2,78 (2,39–3,23)		
75	2,58 (2,30–2,90)	1,80 (1,10–2,70)	1,60 (1,40–1,80)*
80	2,28 (2,09–2,50)		
85	1,93 (1,76–2,10)		

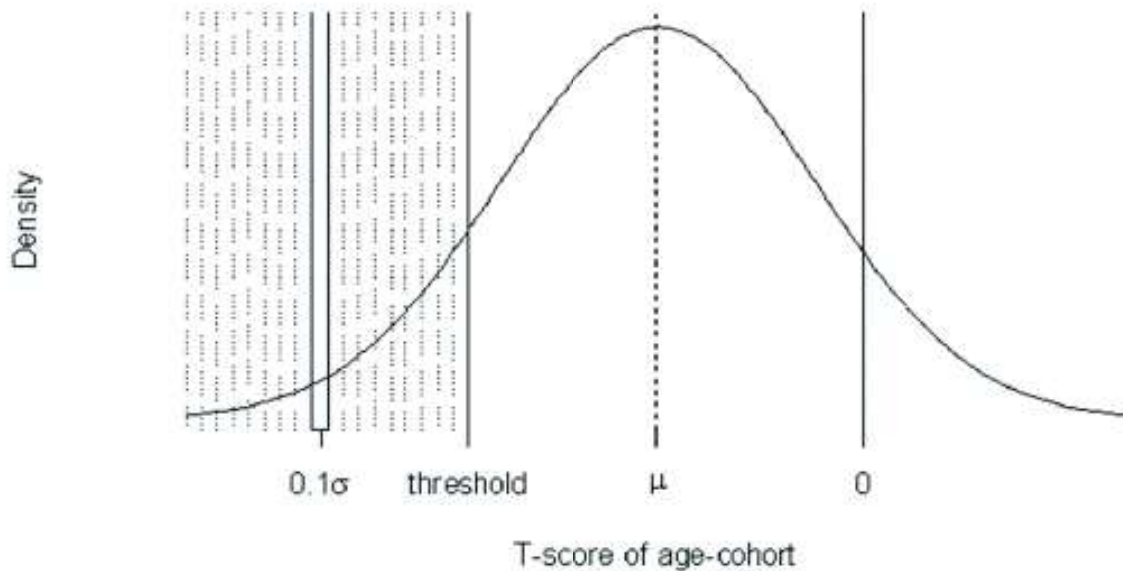
* przyjęto ryzyko dla wszystkich typów złamań

Obliczanie ryzyka złamania dla kohorty pacjentek

Powyżej opisano proces obliczania ryzyka złamania dla pacjentów z określonym T-score. Jednakże modelowana kohorta składa się z pacjentek o różnym zakresie T-score poniżej progu -2,5 SD (oraz poniżej progu -3,0 w wariancie analizy wrażliwości, w którym przyjęto charakterystykę wyjściową subpopulacji 1). Aby oszacować ogólne ryzyko złamania dla całej kohorty, przyjęto założenie, że T-score kohorty z osteoporozą ma rozkład normalny. Jest to uzasadnione faktem, że T-score w młodej, zdrowej populacji z definicji jest związane ze standardowym rozkładem normalnym.

Jednak ze względu na próg -2,5 SD BMD (lub -3,0), rozkład T-score w populacji docelowej w rzeczywistości odpowiada obciętemu rozkładowi normalnemu. Aby obliczyć średnie ryzyko względne w populacji docelowej, obcięty rozkład normalny, począwszy od przyjętego progu T-score, podzielono na przedziały o szerokości 0,1 SD. W punkcie środkowym każdego z tych przedziałów model oblicza ryzyko złamania, a masa prawdopodobieństwa tych przedziałów (tj. obszar pod krzywą w tym przedziale) jest wykorzystywana do ważenia. RR jest szacowane indywidualnie dla każdego roku dla osiągniętego przez pacjentki wieku.

Rysunek 2. Rozkład T-score w modelowanej populacji



Wcześniejsze złamanie i względne ryzyko złamania

Złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie jest ważnym czynnikiem zwiększającym ryzyko kolejnych złamań. Ponieważ w kilku badaniach klinicznych wykazano, że ryzyko kolejnego złamania jest wyższe u pacjentów z wieloma wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa, niż u pacjentów z pojedynczym wcześniejszym złamaniem [14,37,80,87,101], w analizie uwzględniono oddzielnie ryzyko dla pacjentów z jednym oraz dwoma lub więcej wcześniejszymi złamaniami.

W modelu ryzyko w populacji docelowej jest szacowane w stosunku do populacji ogólnej. Jednak dane dotyczące zwiększonego ryzyka kolejnych złamań są przedstawione jako ryzyko względem populacji bez złamań (nie względem populacji ogólnej). Dlatego konieczne było obliczenie względnego ryzyka złamania w populacji ogólnej w porównaniu z populacją osób bez złamań:

$$RR_{frac|genpop}(age) = prev_{single\ frac|genpop}(age) \times RR_{frac|single\ prev\ frac}(age) + prev_{mult\ frac|genpop}(age) \times RR_{frac|mult\ prev\ frac}(age) + (1 - (prev_{single\ frac|genpop}(age) + prev_{mult\ frac|genpop}(age)))$$

Gdzie:

- $RR_{frac|genpop}(age)$ - ryzyko względne złamania w populacji ogólnej w stosunku do populacji bez wcześniejszego złamania,
- $prev_{single\ frac|genpop}(age)$ - częstość występowania wcześniejszego pojedynczego złamania w populacji ogólnej,
- $prev_{mult\ frac|genpop}(age)$ - częstość występowania wielokrotnych wcześniejszych złamań w populacji ogólnej,
- $RR_{frac|single\ prev\ frac}(age)$ - ryzyko względne kolejnego złamania u pacjentek z pojedynczym wcześniejszym złamaniem w porównaniu z pacjentkami bez historii złamań,
- $RR_{frac|mult\ prev\ frac}(age)$ - ryzyko względne kolejnego złamania u pacjentek z wieloma wcześniejszymi złamaniami w porównaniu z pacjentkami bez historii złamań.

Następnie obliczono ryzyko względne złamania w populacji z historią złamań odpowiadającą populacji modelowanej (z ciężką osteoporozą), w porównaniu z populacją ogólną:

$$RR_{frac|osteo}(age) = \frac{prev_{single\ frac|osteo}(age) \times RR_{frac|single\ prev\ frac}(age) + prev_{mult\ frac|osteo}(age) \times RR_{frac|mult\ prev\ frac}(age)}{RR_{frac|genpop}(age)}$$

Gdzie:

- $RR_{frac|osteo}(age)$ - ryzyko złamania u pacjentek z historią złamań (równoważne ryzyku w populacji z ciężką osteoporozą w stosunku do populacji ogólnej),
- $prev_{single\ frac|osteo}(age)$ - częstość występowania wcześniejszego pojedynczego złamania w populacji pacjentek z ciężką osteoporozą,
- $prev_{mult\ frac|osteo}(age)$ - częstość występowania wielokrotnych wcześniejszych złamań w populacji pacjentek z ciężką osteoporozą.

Ryzyko względne złamania u pacjentek z częstością występowania złamań kręgosłupa odpowiadającą populacji z ciężką osteoporozą w porównaniu z populacją ogólną zależy zatem od:

- RR związanych z wystąpieniem pojedynczego i wielokrotnego wcześniejszego złamania,
- Częstości występowania pojedynczego i wielokrotnego wcześniejszego złamania w populacji ogólnej,
- Częstości występowania pojedynczego i wielokrotnego wcześniejszego złamania w populacji z ciężką osteoporozą.

Ryzyko względne złamania u pacjentek z jednym lub wieloma wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa w porównaniu z pacjentkami bez wcześniejszych złamań zostało zaczerpnięte z prospektywnego, wieloośrodkowego badania Black 1999 [14], opisującego związek pomiędzy deformacjami kręgów a złamaniami osteoporotycznymi. W badaniu tym raportowano ryzyko względne kolejnego złamania u pacjentek z 1, 2 i ≥ 3 deformacjami kręgów oddzielnie. Dlatego, aby przedstawić ryzyko względne dla pacjentek z wieloma złamaniami kręgosłupa (tj. ≥ 2), ryzyko względne u pacjentek z 2 i ≥ 3 deformacjami kręgów zostało zważone przez liczbę uczestników badania z każdą liczbą deformacji. Ponieważ w badaniu nie podano ryzyka względnego dla "innych" złamań, dla tego typu złamań przyjęto wartości raportowane dla złamań niekręgowych. Aby uwzględnić fakt, że ryzyko względne z Black 1999 [14] nie było skorygowane o BMD, wartości zostały skorygowane w dół o 10% [18]. Względne ryzyko kolejnego złamania u pacjentek z pojedynczym lub wielokrotnym wcześniejszym złamaniem kręgosłupa, w porównaniu z osobami bez historii złamań, przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 5. Ryzyko względne złamania u pacjentek z pojedynczym i wielokrotnym wcześniejszym złamaniem kręgow, w porównaniu z osobami bez wcześniejszego złamania (Black 1999 [14] skorygowane o 10%)

Lokalizacja złamania	Jedno wcześniejsze złamanie kręgosłupa	Wielokrotne wcześniejsze złamanie kręgosłupa
Kość udowa	1,82	2,24
Kręgosłup	2,87	7,13
Inna	1,42	1,87

Częstość występowania wcześniejszych morfometrycznych złamań kręgosłupa w populacji ogólnej oszacowano w oparciu o wyniki badania EPOS [42] (dane pozyskano z ośrodków z 19 krajów europejskich, w tym z Polski). Ponieważ źródło to nie określało odsetka osób z pojedynczymi i wielokrotnymi złamaniami, wartości te oszacowano na podstawie ogólnej chorobowości, przyjmując, że częstość występowania złamań ma rozkład Poissona.

Tabela 6. Częstość występowania wcześniejszych złamań kręgosłupa w populacji ogólnej

Grupa wiekowa	Chorobowość złamań kręgosłupa
50-54	0,3%
55-59	1,6%
60-64	3,5%
65-69	6,5%
70-74	10,2%
75-79	14,5%
80-84	20,8%
85-89	28,6%
90+	36,9%

Zgodnie z definicją ciężkiej osteoporozy i projektowanym programem lekowym [97] u wszystkich pacjentek z populacji docelowej wystąpiło wcześniejsze złamanie, przy czym więcej niż jedno złamanie w subpopulacji 2 100% miało chorych, a w subpopulacji 1 36,1% (por. rozdział 1.3.1).

Podsumowując, ryzyko względne wystąpienia złamania, dla populacji z ciężką osteoporozą, skorygowane o BMD i historię złamań, w porównaniu z populacją ogólną, jest szacowane zgodnie ze wzorem:

$$RR_{fracture}(age) = RR_{BMD}(age) \times RR_{prev\ frac|osteo}(age)$$

1.3.2.3. Ryzyko złamań związane ze stosowaniem leków przeciw osteoporozie

W przypadku pacjentek otrzymujących leczenie, dane dotyczące skuteczności leczenia (w postaci ryzyka względnego złamań) są odnoszone do ryzyka złamań u nieleczonych pacjentek z populacji docelowej (osteoporoza postmenopauzalna z wysokim ryzykiem). Efekt danej strategii leczenia w zakresie redukcji ryzyka złamań zależy od następujących czynników:

- Skuteczność leczenia w czasie - wpływ leczenia na ryzyko złamania w zależności od czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia,
- Ramy czasowe, które określają utrzymywanie się efektu leczenia po zakończeniu terapii.

Dane dotyczące skuteczności interwencji uwzględnionych w modelu obejmują z ryzyka względne złamania kości udowej, kręgosłupa oraz złamania innego niż kości udowej i kręgosłupa.

Porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary

Do analizy klinicznej włączono badanie ARCH [105], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo romosozumabu w porównaniu z alendronianem. Wyniki tego badania uwzględniono w modelu ekonomicznym jako reprezentatywne dla porównania z komparatorem definiowanym jako doustne bisfosfoniary.

W badaniu ARCH [105] nie przeprowadzono porównania romosozumabu z brakiem leczenia. Z kolei badanie FRAME [31], w którym bezpośrednio porównywano romosozumab z brakiem leczenia nie zostało włączone do analizy klinicznej, ze względu na niezgodność populacji z wnioskowaną [52].

Mając na uwadze powyższe ograniczenie, w celu wyznaczenia ryzyka względnego złamań romosozumab vs brak leczenia (nieleczona populacja z ciężką osteoporozą) przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem dwóch źródeł:

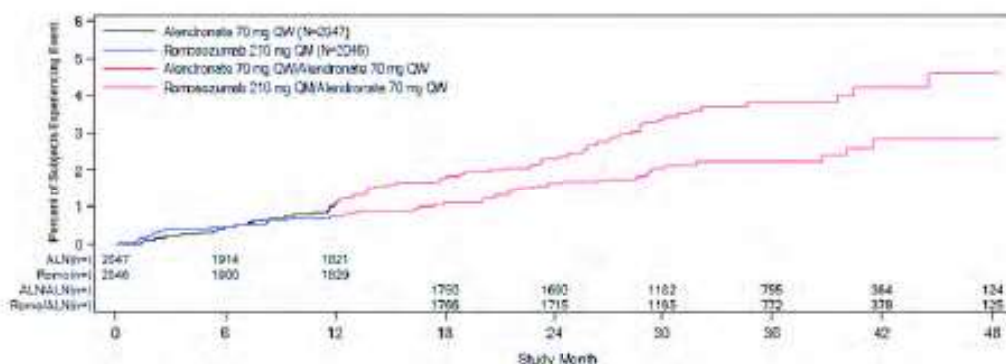
- Porównania bezpośredniego romosozumabu z bisfosfonianem (alendronian) w oparciu o badanie ARCH [105,5],
- Porównania bisfosfonianów z brakiem leczenia na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Ayers 2023 [8].

W ten sposób, wychodząc od częstości złamań w populacji ogólnej, skorygowanych następnie tak, aby oszacować częstość złamań w populacji docelowej bez leczenia aktywnego, otrzymano częstości złamań w populacji docelowej leczonej romosozumabem (interwencja) oraz doustnymi bisfosfonianami (komparator).

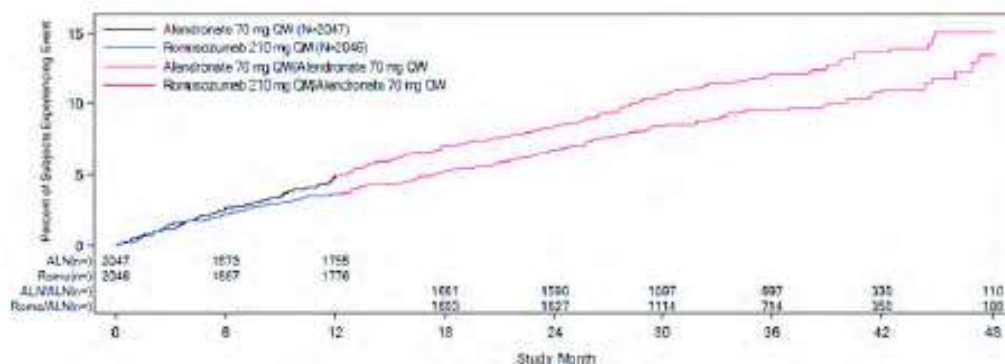
Romosozumab vs bisfosfoniany

W celu kalkulacji RR do danych źródłowych z publikacji ARCH [5], dotyczących czasu do zdarzenia dla złamań kości udowej i złamań w lokalizacji pozakręgowej (przyjęto jako źródło danych dla kategorii „inne” złamania), dopasowano parametryczne krzywe przeżycia. Krzywe Kaplan-Meiera z badania ARCH zostały zaprezentowane poniżej:

Rysunek 3. Czas do pierwszego złamania kości udowej: dane źródłowe z badania ARCH [5]



Rysunek 4. Czas do pierwszego złamania w lokalizacji pozakręgowej: dane źródłowe z badania ARCH [5]



W celu uwzględnienia zmiany względnej skuteczności analizowanych interwencji w czasie, do danych wejściowych dopasowano standardowe funkcje parametryczne (wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną i log-normalną). Dla każdego rodzaju złamania wybrano parametryczną krzywą przeżycia o najlepszym dopasowaniu, zdefiniowaną na podstawie najniższej wartości sumy kryteriów informacyjnych Akaike (AIC) dla obu ramion z badania ARCH [5]. Dopasowane parametry regresji przedstawiono w tabeli

Tabela 7. Parametryczne krzywe czas do pierwszego złamania: wartości parametrów

Interwencja	Krzywa parametryczna	Intercept (SE)	Scale (SE)	AIC	Suma AIC dla obu ramion
Złamanie kości udowej					
alendronian	wykładnicza			684,68	1172,06
	log-logistyczna			684,76	1173,74
	log-normalna			682,98	1172,65
	Weibulla			684,92	1173,88
romosozumab	wykładnicza			487,38	1172,06
	log-logistyczna			488,98	1173,74
	log-normalna			489,67	1172,65
	Weibulla			488,96	1173,88
Złamanie w lokalizacji pozakręgowej					
alendronian	wykładnicza			1840,97	3421,49
	log-logistyczna			1840,21	3421,38
	log-normalna			1843,06	3429,38
	Weibulla			1840,64	3421,31
romosozumab	wykładnicza			1580,52	3421,49
	log-logistyczna			1581,17	3421,38
	log-normalna			1586,32	3429,38
	Weibulla			1580,67	3421,31

W oparciu o przyjęte parametryczne funkcje przeżycia została wyznaczona częstość występowania złamań w każdym sześciomiesięcznym cyklu modelu (dla 5 lat terapii) dla obu interwencji. Uzyskane wartości wykorzystano do obliczenia względnych ryzyk złamań kości udowej i złamań w lokalizacji pozakręgowej dla porównania romosozumab vs bisfosfoniary w kolejnych cyklach.

Wartości ryzyk względnych romosozumab vs bisfosfoniary dla złamania kości udowej oraz złamania w lokalizacji pozakręgowej przedstawiono w kolejnej tabeli:

Tabela 8. Ryzyko względne złamań: romosozumab vs bisfosfoniary

Lokalizacja złamania	Ryzyko względne złamania
Kość udowa	0,62
Inne*	0,81

Model dopuszcza scenariusze, w których ryzyko względne złamań romosozumab vs bisfosfoniary jest zmienne w czasie - na przykład w przypadku przyjęcia odmiennych krzywych parametrycznych na ramieniu interwencji i komparatora (wariant testowany w ramach analizy wrażliwości).

W przypadku złamań kręgosłupa dane w postaci czasu do wystąpienia zdarzenia nie były dostępne w badaniu ARCH [5], dane raportowano tylko dla rocznych okresów obserwacji. Ma to związek z faktem, że nowe złamania kręgosłupa nie zawsze są identyfikowane natychmiast. W badaniu klinicznym możliwość wystąpienia tego typu złamań była systematycznie sprawdzana w określonych punktach czasowych. W związku z powyższym ryzyko względne złamań dla miesięcy 1-12 i 13-24 obliczono na podstawie danych o częstości występowania złamań kręgosłupa w miesiącu 12 oraz 24, przedstawionych poniżej. Oszacowane RR zostały wykorzystane do określenia

względnej częstości złamań romosozumab vs bisfosfoniary odpowiednio w pierwszym roku i kolejnych latach modelu.

Tabela 9. Kalkulacja ryzyka względnego złamań kręgosłupa: romosozumab vs bisfosfoniary

Miesiąc	Liczba złamań kręgosłupa		Ryzyko względne	95% CI
	Alendronian (N=2 047)*	Romosozumab (N=2 046)*		
12	128	82	0,64 (82/2046) / (128/2047)	0,489 – 0,840
24	243	127	0,38 ((127-82)/(2046-82))/((243-128)/(2047-128))	0,273 – 0,537

* liczba pacjentek w badaniu

Bisfosfoniary vs brak leczenia

Ryzyka względne dla poszczególnych lokalizacji złamań dla porównania bisfosfoniary vs brak leczenia zostały zaprezentowane w tabeli:

Tabela 10. Ryzyko względne złamań: bisfosfoniary vs brak leczenia (Ayers 2023 [8])

Lokalizacja złamania	Ryzyko względne złamania (95% CI)
Kość udowa	0,64 (0,50 to 0,82)
Kręgosłup	0,38 (0,24 to 0,62)
Inne*	0,83 (0,74 to 0,93)

* przyjęto wartości raportowane dla kategorii *nonvertebral fractures* w metaanalizie Ayers 2023 [8]

Założono, że redukcja ryzyka złamań w grupie leczonej bisfosfoniarami w porównaniu do braku leczenia będzie występowała przez cały okres leczenia (5 lat; w modelu istnieje możliwość zróżnicowania w poszczególnych cyklach ryzyka względnego złamań związanego z leczeniem).

Romosozumab vs brak leczenia

Aby oszacować skuteczność romosozumabu w porównaniu z brakiem leczenia, obliczone ryzyko względne romosozumab vs bisfosfoniary (ARCH [5]) przemnożono przez ryzyko względne bisfosfoniary vs brak leczenia (z metaanalizy sieciowej Ayers 2023 [8]):

$$RR_{\text{romosozumab vs brak leczenia}} = RR_{\text{romosozumab vs bisfosfoniary}} * RR_{\text{bisfosfoniary vs brak leczenia}}$$

Zestawienie ryzyk względnych romosozumab vs brak leczenia dla poszczególnych rodzajów złamań przedstawiono w tabeli:

Tabela 11. Ryzyko względne złamań: romosozumab vs brak leczenia

Lokalizacja złamania	Ryzyko względne złamania
Kość udowa	0,39
Kręgosłup	0,24
Kręgosłup – rok 2+	0,15
Inne	0,67

Porównanie romosozumab vs denosumab

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w analizie klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu w populacji pacjentek z pierwotną osteoporozą po menopauzie, leczonych uprzednio bisfosfonianami. Przeprowadzono analizę pośrednią (wykorzystując wspólny komparator teryparatyd) w oparciu o dane dla punktów końcowych gęstość mineralna kości (BMD) – 12 miesięcy: pomiar w biodrze, pomiar w szyjce kości udowej oraz pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [52]. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu BMD mierzonego w obrębie biodra ($p=0,03$) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa ($p<0,001$) dla 12 miesięcy leczenia [52].

Jednak analiza pośrednia nie obejmuje wyników dla punktu końcowego ryzyko złamań, w oparciu o który w modelu ekonomicznym oszacowano skuteczność romosozumabu w porównaniu z doustnymi bisfosfonianami oraz doustnych bisfosfonianów w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego. Mając na uwadze ograniczenia związane z dostępnością danych klinicznych, skuteczność denosumabu w populacji leczonej (w porównaniu z grupą pozostającą bez leczenia aktywnego) oszacowano niezależnie od romosozumabu, na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Ayers 2023 [8].

Tabela 12. Ryzyko względne złamań: denosumab vs brak leczenia (Ayers 2023 [8])

Lokalizacja złamania	Ryzyko względne złamania (95% CI)
Kość udowa	0,61 (0,37 to 0,98)
Kręgosłup	0,32 (0,14 to 0,70)
Inne*	0,81 (0,65 to 1,02)

* przyjęto wartości raportowane dla kategorii *nonvertebral fractures* w metaanalizie Ayers 2023 [8]

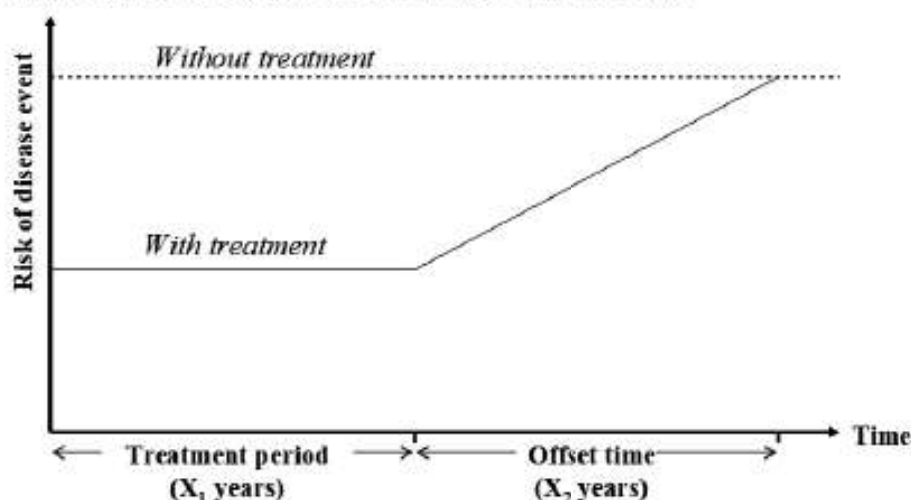
Efekt zdrowotny związany z leczeniem po zakończeniu terapii

Utrzymywanie się efektu zdrowotnego po zakończeniu leczenia wpływa na liczbę doświadczonych złamań i śmiertelność (w przypadku wybranych złamań), a zatem na koszty i jakość życia pacjentek.

Korzyść w zakresie redukcji ryzyka złamań wynikająca z leczenia farmakologicznego osteoporozy nie znika natychmiast po zakończeniu terapii, ale utrzymuje się przez pewien czas („*offset time*”). Przyjęto, że skuteczność leczenia w tym okresie maleje liniowo, aż do osiągnięcia poziomu ryzyka złamań odpowiadającemu naturalnemu przebiegowi choroby.

Utrzymywanie się efektu zdrowotnego po zakończeniu leczenia w modelu zgodnie z przedstawionymi powyżej założeniami schematycznie przedstawiono na poniższym rysunku:

Rysunek 5. Efekt zdrowotny związany z leczeniem po zakończeniu terapii



W modelu przyjęto utrzymywanie się efektu zdrowotnego po zakończeniu leczenia przez okres 5 lat (tj. równy długości leczenia), zgodnie z badaniem klinicznym Black 2006 [13], które wykazało, że po 5 latach leczenia alendronianem oraz po kolejnych 5 latach z brakiem leczenia (placebo), BMD pacjentów pozostało na poziomie sprzed leczenia lub wyższym.

1.3.3. Śmiertelność

W celu oszacowania długości życia pacjentów wykorzystano tablice trwania życia GUS dla populacji polskiej [48].

Model uwzględnia śmiertelność związaną ze złamaniem, przyjmując następujące założenia dotyczące zgonów po złamaniachiskoenergetycznych:

- Jedynie część zwiększonej śmiertelności (w stosunku do śmiertelności w populacji ogólnej) po złamaniu jest związana z samym złamaniem. W analizie przyjęto, że jest to 30%, zgodnie z innymi analizami ekonomicznymi [67,92,88,110]. Alternatywne wartości testowano w analizie wrażliwości.
- Zwiększone ryzyko zgonu w następstwie złamania występuje przez ograniczony czas, ponieważ nie jest do końca pewne, aby ryzyko to utrzymywało się przez całe życie. W analizie przyjęto okres 8 lat po złamaniu kości udowej oraz kręgosłupa. Alternatywne wartości testowano w analizie wrażliwości, mając na uwadze założenia przyjęte w innych analizach ekonomicznych (różny czas zwiększonego ryzyka zgonu od trzech lat [43], poprzez pięć lat [65], aż do dziesięciu lat [15,92,120]).
- Czas trwania nadmiernej śmiertelności przekracza rok w przypadku złamań kości udowej i kręgosłupa, inne złamania mają wpływ na śmiertelność tylko w pierwszym roku od wystąpienia złamania.

Ryzyko względne zgonu dla poszczególnych typów złamań uwzględnionych w modelu przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla denosumabu [67]:

Tabela 13. Ryzyko względne zgonu po wystąpieniu złamania

Wiek	Złamanie kości udowej – 1 rok	Złamanie kości udowej – kolejne lata	Złamanie kręgosłupa – 1 rok	Złamanie kręgosłupa – kolejne lata	Inne złamania
60	7,69	3,11	9,04	5,94	1,22
61	7,39	3,02	10,00	6,57	1,22
62	6,80	2,80	8,18	5,38	1,22
63	6,85	2,85	8,26	5,43	1,22
64	6,63	2,78	7,44	4,89	1,22

Wiek	Złamanie kości udowej – 1 rok	Złamanie kości udowej – kolejne lata	Złamanie kręgosłupa – 1 rok	Złamanie kręgosłupa – kolejne lata	Inne złamania
65	6,39	2,70	7,43	4,88	1,22
66	6,04	2,58	7,82	5,14	1,22
67	6,22	2,68	7,01	4,61	1,22
68	6,00	2,60	6,51	4,28	1,22
69	5,62	2,46	6,27	4,12	1,22
70	5,54	2,44	5,98	3,93	1,22
71	5,14	2,29	5,49	3,61	1,22
72	4,87	2,18	5,03	3,31	1,22
73	4,55	2,06	4,93	3,24	1,22
74	4,28	1,95	4,33	2,84	1,22
75	4,16	1,91	4,39	2,88	1,22
76	3,79	1,76	3,97	2,61	1,22
77	3,72	1,73	3,77	2,48	1,22
78	3,54	1,66	3,39	2,23	1,22
79	3,21	1,52	2,98	1,96	1,22
80	2,92	1,39	2,75	1,81	1,22
81	2,80	1,34	2,60	1,71	1,22
82	2,62	1,27	2,44	1,61	1,22
83	2,46	1,20	2,20	1,44	1,22
84	2,30	1,13	1,96	1,29	1,22
85	2,15	1,06	1,98	1,30	1,22
86	2,03	1,01	1,72	1,13	1,22
87	1,89	1,00	1,61	1,06	1,22
88	1,79	1,00	1,55	1,02	1,22
89	1,70	1,00	1,41	1,00	1,22
90	1,63	1,00	1,36	1,00	1,22
91	1,53	1,00	1,27	1,00	1,22
92	1,50	1,00	1,23	1,00	1,22
93	1,47	1,00	1,18	1,00	1,22
94	1,44	1,00	1,14	1,00	1,22
95	1,42	1,00	1,06	1,00	1,22
96	1,40	1,00	1,03	1,00	1,22
97	1,38	1,00	1,00	1,00	1,22
98	1,37	1,00	1,00	1,00	1,22
99	1,36	1,00	1,00	1,00	1,22
100	1,36	1,00	1,00	1,00	1,22

1.3.4. Użyteczności

W celu uwzględnienia w analizie spadku użyteczności związanego z wiekiem, użyteczności w populacji ogólnej, z podziałem na przedziały wiekowe, zaczerpnięto z publikacji Golicki 2015 [51], w której wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L.

Tabela 14. Wartości użyteczności w populacji ogólnej

Grupa wiekowa (lata)	Użyteczności w populacji ogólnej (kobiety)	Błąd standardowy (SE)
60-64	0,870	0,007
65-74	0,802	0,012
≥75	0,712	0,019

W celu odnalezienia wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowotnych ze złamaniem oraz po złamaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych *Medline* (przez *PubMed*) oraz *CRD*. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 42 publikacje prezentujące spadek użyteczności związany z wystąpieniem złamania. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3.2.

W analizie podstawowej uwzględniono wyniki prezentowane w publikacji Svedbom 2018 [114] mając na uwadze następujące argumenty:

- Publikacja przedstawia wyniki międzynarodowego badania ICUROS (*International Costs and Utilities Related to Osteoporotic fractures Study*), przeprowadzonego w 11 krajach (w tym w 9 krajach europejskich),
- Duża próba: wielkość kohorty, dla której raportowano wyniki wynosi 3 021 pacjentów (z czego 1 415 dla złamania kości udowej, 559 dla złamania kręgosłupa oraz 1 047 dla złamania kości przedramienia),
- Użyteczności uzyskano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D preferowanego przez Wytyczne HTA [3],
- Populacja obejmowała pacjentów w wieku ≥ 50 lat ze złamaniem osteoporotycznym, które nie zostało spowodowane przez inne choroby (np. nowotwór), odsetek kobiet wynosi 84%,
- Wyniki przedstawiono w podziale na poszczególne złamania,
- Wyniki przedstawiono dla różnych punktów czasowych w stosunku do wystąpienia złamania,
- Wyniki obejmują okres powyżej roku od wystąpienia złamania (co w modelu odpowiada stanom zdrowotnym po złamaniu kości udowej oraz po złamaniu kręgosłupa),
- Wyniki przedstawiono nie tylko w postaci średnich wartości użyteczności w danych punktach czasowych, ale również zaprezentowano spadek jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D (w tym w postaci mnożnika).

W publikacji Svedbom 2018 [114] wyniki przedstawiono osobno dla złamania kości udowej, kręgosłupa oraz kości przedramienia. W modelu założono, że spadek użyteczności w pierwszym roku po „innym” złamaniu odpowiada spadkowi użyteczności po złamaniu kości przedramienia z publikacji Svedbom 2018 [114].

Przyjęty w modelu spadek użyteczności (*disutility*) związany z poszczególnymi złamaniem, w formie mnożnika (który zostaje uwzględniony w stosunku do wyjściowej użyteczności sprzed wystąpienia danego złamania), zaprezentowano w tabeli poniżej:

Tabela 15. Spadki użyteczności (mnożniki) w stosunku do użyteczności w stanie bez złamania

Złamanie	Spadek użyteczności (mnożnik)		
	Średnia	LCI	UCI
Kość udowa, 1 rok	0,55	0,53	0,57
Kość udowa, rok 1+	0,86	0,84	0,89
Kręgosłup, 1 rok	0,68	0,65	0,70
Kręgosłup, rok 1+	0,85	0,82	0,87
Inne złamania, 1 rok*	0,83	0,82	0,84

* przyjęto wartość raportowaną dla złamania kości przedramienia z publikacji Svedbom 2018 [114]

W ramach analizy wrażliwości testowano:

- Dolne i górne granice przedziału ufności dla mnożników z publikacji Svedbom 2018 [114],
- Spadek użyteczności związany ze złamaniem z innych publikacji włączonych do przeglądu użyteczności

- Ström 2008 [109],
- Bae 2020 [9].

Tabela 16. Spadki użyteczności w stosunku do użyteczności w stanie bez złamania: analiza wrażliwości, wartości źródłowe

Złamanie	Spadek użyteczności	
	Ström 2008 [109] ¹	Bae 2020 [9] ²
Kość udowa, 1 rok	0,190	0,298
Kość udowa, rok 1+	0,080	0,446
Kręgosłup, 1 rok	0,330	0,298
Kręgosłup, rok 1+	0,200	0,455
Inne złamania, 1 rok ³	0,000	0,656

¹ Average annual loss of QoL (dla roku 1 - population-based utility values as proxy for QoL before fracture; dla roku 2 - linear extrapolation), aby uzyskać mnożniki wartości podane w tabeli odniesiono do wyjściowych użyteczności z badania („before fracture”: 0,81 dla kości udowej, 0,74 dla kręgosłupa oraz 0,90 dla innych złamań)

² wartości średnie; aby uzyskać mnożniki wartości podane w tabeli odniesiono do wyjściowej użyteczności z badania („osteoporosis”, 0,669),

³ Ström 2008 [109]: wartości raportowane dla wrist; Bae 2020 [9]: średnia z wartości raportowanych dla wrist (-0,013) i humerus (-0,060).

1.4. Koszty

W celu obliczenia kosztów rozważanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). Dodatkowo wyniki zaprezentowano również z perspektywy wspólnej płatników (NFZ+pacjent) mając na uwadze współfinansowanie terapii przez świadczeniobiorców w przypadku komparatorów [90].

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnej romosozumab (produkt Evenity®),
- koszty komparatorów (doustne bisfosfoniany, denosumab),
- koszty porad ambulatoryjnych związanych z podaniem leku,
- koszty monitorowania terapii oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty leczenia złamań osteoporotycznych,
- koszty opieki długoterminowej po złamaniu bliższego końca kości udowej.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegóły oszacowania kosztów jednostkowych przyjętych w modelu.

W analizie nie uwzględniono kosztu suplementacji wapnia i witaminy D, przyjmując, że jest to składowa leczenia osteoporozy, która jest stosowana standardowo u wszystkich pacjentek [32,34], niezależnie od stanu klinicznego (ciężkość choroby, grupa ryzyka) oraz historii złamań.

1.4.1. Koszt produktu leczniczego Evenity®

W analizie przyjęto, iż produkt leczniczy Evenity® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu osteoporozy. Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Evenity® w ramach programu lekowego z ceną zbytu netto na poziomie odpowiednio [REDACTED] za opakowanie jednostkowe. Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową [97].

Tabela 18. Kalkulacja kosztu jednostkowego romosozumabu

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Cena efektywna z RSS [PLN]
EVENITY®, roztwór do wstrzykiwań; 2 amp.-strz. zawierające po 105 mg romosozumabu	██████	██████	██████	██████	██████

Wnioskowany program lekowy wskazuje, że produkt Evenity® należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce produktu leczniczego [27]: zalecana dawka to 210 mg romosozumabu (podawana w dwóch podskórnych wstrzyknięciach po 105 mg) raz w miesiącu, przez 12 miesięcy. Wykorzystując dane dotyczące kosztu jednostkowego oszacowano roczny koszt terapii romosozumabem:

Tabela 19. Roczny koszt terapii romosozumabem

Wariant	Zawartość opakowania jednostkowego	Cena hurtowa brutto /cena efektywna zRSS opak. [PLN]	Liczba dawek / opak.	Roczna liczba dawek	Koszt roczny [PLN]
Bez uwzględnienia RSS	2 amp.-strz. zawierające po 105 mg	██████	1	12	██████
Z uwzględnieniem RSS	romosozumabu	██████			██████

Po zakończeniu terapii romosozumabem pacjentka w latach 2-5 kontynuuje terapię otrzymując doustne bisfosfoniary. Roczny koszt terapii tą grupą substancji czynnych został oszacowany w kolejnym rozdziale.

1.4.2. Koszty aktualnej praktyki klinicznej

Aktualną praktykę kliniczną dla rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej stanowią doustne bisfosfoniary (alendronian, ryzedronian) oraz denosumab [53]. Leki te znajdują się w wykazie leków refundowanych na liście A (refundacja apteczna) oraz liście D2 („leki65+”) [90]. W Tabeli 20 poniżej zestawiono informacje na temat aktualnej praktyki klinicznej leczenia osteoporozy pomenopauzalnej w Polsce. Koszty zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych [53]. Uwzględniono przytym także następujące zalecenia dotyczące dawkowania, zgodne z charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych:

- Alendronian (70 mg), ryzedronian (35 mg) – 1 tabletkę raz tygodniowo [26, 25],
- Denosumab (60 mg) – 1 iniekcja podskórna raz na 6 miesięcy [28].

Tabela 20. Dawkowanie i koszty stosowania aktualnej praktyki klinicznej w osteoporozie

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać leku	Zawartość opakowania jednostkowego	Cena detaliczna / opak. [PLN]	Dopłata świadczeniobiorcy (60-64 lata) / opak. [PLN]	Dopłata płatnika publicznego / opak. [PLN]	Liczba dawek / opak.	Roczna liczba dawek	Dopłata świadczeniobiorcy (60-64 lata) / rok [PLN]	Koszty płatnika publicznego (60-64 lata) / rok [PLN]	Koszty płatnika publicznego (z 65 lat) / rok [PLN]
	Alendran 70, tabl., 70 mg	4 szt. (1 blister po 4 szt.)	12,30	3,69	8,61	4	52	47,97	111,93	159,90
	Alendrogen, tabl., 70 mg	4 szt.	10,63	3,19	7,44	4	52	41,47	96,72	138,19
	Alendronat Bluefish, tabl., 70 mg	4 szt.	9,44	2,83	6,61	4	52	36,79	85,93	122,72
	Ostemax 70 comfort, tabl., 70 mg	4 szt.	12,50	3,75	8,75	4	52	48,75	113,75	162,50
	Osteril 70, tabl., 70 mg	4 szt.	12,52	3,77	8,75	4	52	49,01	113,75	162,76
	Osteril 70, tabl., 70 mg	6 szt.	18,21	5,46	12,75	6	52	47,32	110,5	157,82
	Ostolek, tabl. powł., 70 mg	4 szt. (1 blister po 4 szt.)	12,39	3,72	8,67	4	52	48,36	112,71	161,07
Ryzedronian [25]	Rise ndros 35, tabl. powł., 35 mg	4 szt.	14,87	6,12	8,75	4	52	79,56	113,75	193,31
Denosumab [28]	Prolia, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml	1 amp.-strz. po 1 ml	630,66	189,20	441,46	1	2	378,4	882,92	1 261,32

W wariancie analizy z RSS uwzględniono instrument dzielenia ryzyka dla denosumabu

Poniżej podsumowano roczne koszty stosowania leków w osteoporozie z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. W przypadku doustnych bisfosfonianów uwzględniono średni roczny koszt dla wszystkich refundowanych prezentacji (opakowań) zawierających alendronian oraz ryzedronian ważony ich udziałami w kwocie refundacji od stycznia do grudnia 2022 roku [85]. Szczegóły kalkulacji znajdują się w modelu dla analizy wpływu na budżet.

Mając na uwadze różnice w kosztach ponoszonych przez płatnika publicznego na refundację bisfosfonianów i denosumabu w zależności od wieku pacjentek (60-64 lata oraz 65 lat i więcej), przyjęty w analizie ekonomicznej koszt oszacowano wykorzystując dane o łącznej liczbie złamań bliższego końca kości udowej, kręgosłupa, bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej, otrzymane od oddziałów wojewódzkich NFZ (ekstrapolacja wyników z 14 województw dla całej Polski). W latach 2017-2021 złamania w grupie wiekowej ≥65 lat odpowiadały 85-87% wszystkich złamań w populacji 60+, przy czym odsetek ten rósł w kolejnych latach. Wyniki prognozy liniowej wskazują, że dla pierwszego roku horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (2024) 88,27% złamań wystąpi w grupie wiekowej ≥65 lat i wartość ta została przyjęta w kalkulacjach rocznego kosztu terapii bisfosfonianami i denosumabem:

$$(\text{koszt} \cdot \text{odsetek złamań})_{\text{w populacji 60-64 lata}} + (\text{koszt} \cdot \text{odsetek złamań})_{\text{w populacji ≥65 lat}}$$

Tabela 21. Liczba złamań w podziale na grupy wiekowe 60-64 oraz 65+

Rok	Grupa wiekowa 60-64		Grupa wiekowa 65+	
	Liczba złamań	Odsetek	Liczba złamań	Odsetek
2017 (NFZ)	17 013	14,96%	96 726	85,04%
2018 (NFZ)	16 656	14,26%	100 104	85,74%
2019 (NFZ)	16 865	13,81%	105 248	86,19%
2020 (NFZ)	14 575	12,90%	98 451	87,10%
2021 (NFZ)*	17 654	13,22%	115 877	86,78%
2022 (prognoza)	16 313	12,49%	114 276	87,51%
2023 (prognoza)	16 233	12,10%	117 941	87,90%
2024 (prognoza)**	16 154	11,73%	121 605	88,27%
2025 (prognoza)	16 073	11,37%	125 272	88,63%
2026 (prognoza)	15 995	11,04%	128 935	88,96%
2027 (prognoza)	15 914	10,72%	132 601	89,28%
2028 (prognoza)	15 834	10,41%	136 265	89,59%

* - ostatni rok z dostępnymi danymi NFZ.

** - pierwszy rok horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

Podsumowanie rocznych kosztów stosowania aktualnej praktyki klinicznej w osteoporozie zaprezentowano poniżej:

Tabela 22. Podsumowanie rocznych kosztów stosowania aktualnej praktyki klinicznej w osteoporozie

Substancja czynna	Grupa wiekowa pacjentek	Bisfosfoniary	Denosumab	Denosumab z RSS
Koszt roczny – perspektywa płatnika publicznego [PLN]	60-64 lata	112,35	882,92	██████
	65 lat i więcej	164,88	1 261,32	██████
	Ogółem*	158,72	1 216,95	██████
Koszt roczny – perspektywa wspólna [PLN]	Ogółem	164,88	1 261,32	██████

* Średnia z kosztów dla przedziałów wiekowych 60-64 lata oraz 65 lat i więcej ważona liczbą złamań w obu grupach wiekowych

W analizie wrażliwości przyjęto alternatywne wielkości rocznych kosztów komparatorów:

- Wariant minimalny – doustne bisfosfoniary na podstawie kosztów produktu Alendronat Bluefish, tabl. 70 mg (perspektywa NFZ zgodnie z wydatkami płatnika publicznego dla grupy wiekowej <65 roku życia 85,93 PLN, perspektywa wspólna 122,72 PLN); denosumab zgodnie z wydatkami płatnika publicznego dla grupy wiekowej <65 roku życia (perspektywa NFZ: 882,92 PLN bez RSS ██████);
- Wariant maksymalny – doustne bisfosfoniary na podstawie kosztów produktu Risendros 35, tabl. powł. 35 mg (perspektywa NFZ 183,98 PLN, perspektywa wspólna 193,31 PLN); denosumab zgodnie z wydatkami płatnika publicznego dla grupy wiekowej ≥65 roku życia (perspektywa NFZ równa perspektywie wspólnej, tj. 1 261,32 PLN bez RSS ██████).

1.4.3. Koszty podania/wydania leku w ramach programu lekowego

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego, leczenie produktem Evenity® należy rozpoczynać i nadzorować przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu osteoporozy. Produkt jest przeznaczony do podawania podskórnego. W celu podania dawki 210 mg należy wykonać 2 podskórne wstrzyknięcia romosozumabu w brzuch, udo lub górną część ramienia. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po pierwszym, ale w innym miejscu podania. Lek powinna podawać osoba przeszkolona w sposobach wykonywania wstrzyknięć [27].

W analizie przyjęto, że pacjentka (lub jej opiekun) zostanie przeszkolona w zakresie wykonywania wstrzyknięć w ramach pierwszej wizyty ambulatoryjnej po włączeniu do programu lekowego, a kolejne podania leków nie będą wymagały obecności lekarza lub pielęgniarki (podobnie jak ma to miejsce w przypadku innych leków wymagających iniekcji podskórnych, na przykład przeciwciepłotylnych) i chore będą stosować lek samodzielnie w domu. Wydanie leku nastąpi średnio 4 razy w roku (na pierwszej wizycie, a następnie standardowo co 3 miesiące).

Założono, że koszty podania i wydania leków w programie lekowym zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [130].

Tabela 23. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z wydaniem leku

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy świadczenia [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	108,16	1,73*	187,11	[130]

* przyjęto w oparciu o analizę wyceny punktowej świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (02.1580.001.02) w leczeniu szpitalnym w 2023 w woj. małopolskim

Średni roczny koszt związany z podaniem/wydaniem romosozumabu wynosi 748,47 PLN (koszt półroczny wynosi 374,23 PLN).

1.4.4. Koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym

Zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego kwalifikacja i monitorowanie leczenia romosozumabem obejmuje [97]:

- **Badania przy kwalifikacji do leczenia:**
 - 1) badanie densytometryczne zlecone przez lekarza kwalifikującego;
 - 2) badanie RTG w wywiadzie potwierdzające złamania opisane w kryteriach kwalifikacji, na podstawie którego lekarz prowadzący potwierdza charakter i lokalizację złamania;
 - 3) stężenie wapnia i fosforu w surowicy;
 - 4) oznaczenie stężenia 25-hydroksy witaminy D w surowicy;
 - 5) morfologia krwi;
 - 6) odczyn Biernackiego (OB);
 - 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);
 - 8) aminotransferaza alaninowa (AlAT);
 - 9) stężenie kreatyniny;
 - 10) badanie ogólne moczu.
- **Monitorowanie leczenia:**
 - 1) co 3 miesiące lub wg wskazań klinicznych:
 - a) stężenie wapnia w surowicy (w przypadku objawów wskazujących na hipokalcemię oraz u chorych z czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu hipokalcemii zalecane są dodatkowe pomiary wapnia oraz uzupełnienie jego niedoborów);
 - 2) w 6 i 12 miesiącu od rozpoczęcia terapii:
 - a) badanie densytometryczne i ocena T-score,
 - b) wywiad w kierunku występowania złamań.

W tabeli poniżej zestawiono pomocniczo wykaz badań realizowanych przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia romosozumabem w ramach proponowanego programu lekowego wraz z częstotliwością ich wykonywania.

Tabela 24. Charakterystyka badań realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego dla romosozumabu

Kod ICD-9	Analiza podstawowa	Lista	Częstotliwość wykonywania
88.981	Dwufotonowa absorpcjometria (densytometria z kości udowej lub kręgosłupa)	W2 Badania dodatkowe - grupa1	Przy kwalifikacji x 1 Monitorowanie x 2
87.241	Rtg kręgosłupa odcinka lędźwiowo-krzyżowego – przeglądowe	W2 Badania dodatkowe - grupa1	
87.242	Rtg kręgosłupa odcinka lędźwiowo-krzyżowego – celowane lub czynnościowe	W2 Badania dodatkowe - grupa1	W wywiadzie przy kwalifikacji
88.241	Rtg kości kończyny górnej - celowane lub czynnościowe	W2 Badania dodatkowe - grupa1	

Kod ICD-9	Analiza podstawowa	Lista	Częstotliwość wykonywania
88.291	Rtg kości kończyny dolnej - celowane lub czynnościowe	W2 Badania dodatkowe - grupa1	
O77	Wapń całkowity (Ca)	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji Monitorowanie x 4
L23	Fosforan nieorganiczny	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji
O91	Witamina D-25 OH	W2 Badania dodatkowe - grupa1	Przy kwalifikacji
C53	Morfologia krwi 8-parametrowa	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji
C55	Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji
C59	Odczyn opadania krwinek czerwonych (OB)	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji
I17	Aminotransferaza alaninowa (ALT,GPT)	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji
I19	Aminotransferaza asparaginianowa (AST)	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji
M37	Kreatynina	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji
A01	Badanie ogólne moczu (profil)	W1 Lista podstawowa	Przy kwalifikacji

Program lekowy wymaga przy kwalifikacji do leczenia badania RTG w wywiadzie potwierdzającego złamanie. W analizie przyjęto, że badanie RTG wykonywane jest bezpośrednio po wystąpieniu złamania (w celu prawidłowej diagnozy przed rozpoczęciem leczenia), niezależnie od późniejszej kwalifikacji pacjentki do programu, zatem w kalkulacji kosztu kwalifikacji i monitorowania w programie nie zostało uwzględnione.

Koszty badań wykonywanych w ramach kwalifikacji rozliczone zostaną w ramach jednej porady ambulatoryjnej (Świadczenie specjalistyczne 3-go typu – spełniony warunek: „konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2”). Koszty monitorowania obejmują z kolei wykonanie Świadczeń specjalistycznych 1-go typu (dwie porady ambulatoryjne, w ramach których badany jest poziom stężenia wapnia) oraz 2-go typu (dwie porady ambulatoryjne, w ramach których wykonywana jest densytometria oraz badany poziom stężenia wapnia).

W kolejnej tabeli zaprezentowano kalkulację kosztów kwalifikacji i monitorowania do wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 25. Kalkulacja kosztów kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego

Kategoria	Nazwa świadczenia	Liczba badań	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Kwalifikacja do programu	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	1	133	1,58*	210,14	210,14
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	2	44	1,58*	69,52	139,04
Monitorowanie	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	2	75	1,58*	118,5	237,00

* przyjęto w oparciu o analizę wyceny punktowej świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (02.1580.001.02) w leczeniu ambulatoryjnym w 2023 w woj. małopolskim

Całkowity koszt kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym wynosi 586,18 PLN (210,14 PLN + 2 x (139,04 PLN + 237,00 PLN)).

1.4.5. Koszty podania leków i monitorowania terapii dla aktualnej praktyki klinicznej

W analizie przyjęto, że pacjentki otrzymujące leczenie doustnymi bisfosfonianami oraz denosumabem w ciągu roku odbędą cztery wizyty kontrolne (raz na kwartał). Raz w roku wykonywane jest kontrolne badanie densytometryczne oraz inne badania diagnostyczne, w ramach pozostałych porad w razie potrzeby wykonywane są również podstawowe badania kontrolne.

Podczas powyższych wizyt ambulatoryjnych jednocześnie wypisywane są recepty na leki (bisfosfoniany), lub następuje podanie leku (denosumab).

Kalkulację kosztów podania leków i monitorowania dla aktualnej praktyki klinicznej zaprezentowano w kolejnej tabeli.

Tabela 26. Kalkulacja kosztów podania leków i monitorowania dla aktualnej praktyki klinicznej

Zakres	Nazwa świadczenia	Liczba badań	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Wypisanie recepty na lek	W11					
Badania laboratoryjne (jeśli konieczne)	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3	44	1,58*	69,52	208,56
Densytometria	W12					
Badania laboratoryjne	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1	75	1,58*	118,5	118,5
Wypisanie recepty na lek						

* przyjęto w oparciu o analizę wyceny punktowej świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (02.1580.001.02) w leczeniu ambulatoryjnym w 2023 w woj. małopolskim

Całkowity koszt podania leków i monitorowania dla aktualnej praktyki klinicznej wynosi 327,06 PLN.

1.4.6. Koszty leczenia złamań

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem i rehabilitacją złamań występującymi u chorych na osteoporozę. Obejmują one koszty hospitalizacji i leczenia ambulatoryjnego, leczenia przeciwbólowego, profilaktyki przeciwzakrzepowej, zaopatrzenia ortopedycznego oraz fizjoterapii. Model ekonomiczny uwzględnił trzy kategorie złamań niskoenergetycznych:

- Bliższego końca kości udowej,
- Kręgosłupa,
- Inne złamania (tj. złamania osteoporotyczne nie będące złamaniem bliższego końca kości udowej ani kręgosłupa).

Koszty dla kategorii „inne złamania” wyznaczono jako średnie kosztów dla złamań dalszej nasady kości promieniowej, bliższej nasady kości ramiennej, żeber, obojczyka i miednicy, ważone ich częstością występowania obliczoną na podstawie danych z raportu Osteoporoza 2015 [99]. Przyjęte w obliczeniach wagi poszczególnych lokalizacji złamań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Rozkład liczby złamań w lokalizacjach innych niż bliższy koniec kości udowej lub kręgosłup [99]

Lokalizacja złamania	Liczba złamań	Odsetek (waga)
Kość promieniowa	225	79,79%
Kość ramienna	30	10,64%

Lokalizacja złamania	Liczba złamań	Odsetek (waga)
Żebra	18	6,38%
Obojczyk	7	2,48%
Miednica	2	0,71%
Suma	282	100,00%

1.4.6.1. Koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych

Złamania bliższego końca kości udowej

W analizie przyjęto, że wszyscy chorzy po złamaniu bliższego końca kości udowej będą leczeni w warunkach szpitalnych (złamanie to traktowane jest jako zagrożenie życia, a leczenie operacyjne jest metodą z wyboru [32,34]). Na podstawie publikacji Dudko 2017 [40] przyjęto, że złamania krętarzowe (*trochanteric*) występują u 51% pacjentek, a złamania szyjki kości udowej (*femoral neck*) u 49%. Powyższe odsetki są spójne z wynikami badania szacującego zapadalność złamań kości udowej w Polsce Czerwiński 2008 [33] (złamania krętarzowe 49,5%, złamania szyjki kości udowej 50,5%).

Rozkład metod leczenia w zależności od lokalizacji złamania kości udowej również oszacowano w oparciu o badanie Dudko 2017 [40]:

Tabela 28. Metody leczenia złamań kości udowej

Metoda leczenia	Odsetek pacjentów	
	Złamanie szyjki kości udowej	Złamanie krętarzowe
Zespołenia	8,7%	95,5%
Całkowita endoproteza	65,6%	1,1%
Półowicza endoproteza	20,0%	
Leczenie nieoperacyjne	5,7%	3,4%

Po wypisaniu ze szpitala pacjentki odbywają w ciągu roku dwie wizyty kontrolne w poradni urazowo – ortopedycznej.

Złamania kręgosłupa

W przypadku złamań kręgosłupa przyjęto, że [REDACTED] pacjentek z objawowymi złamaniami kręgow będzie leczone ambulatoryjnie, a [REDACTED] w szpitalu. W ramach leczenia ambulatoryjnego pacjentki odbędą [REDACTED] konsultacje w poradni urazowo – ortopedycznej:

- [REDACTED] poradę rozliczoną jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu, w ramach której zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne: RTG kręgosłupa lędźwiowego i/lub piersiowego oraz badanie densytometryczne
- [REDACTED] porady kontrolne; w ramach jednej z nich wykonane zostanie kontrolne RTG kręgosłupa (świadczenie specjalistyczne 2-go typu), [REDACTED] pozostałe zostaną rozliczone jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu.

[REDACTED] Zastosowanie wertebroplastyki i kyfoplastyki w leczeniu złamań kręgosłupa było i jest przedmiotem kontrowersji. Obecnie odradza się wykonywanie wertebroplastyki pacjentkom, u których w badaniu obrazowym wystąpiło osteoporotyczne, kompresyjne złamanie kręgosłupa z powiązanymi klinicznymi

cechami i objawami oraz bez uszkodzeń neurologicznych (ilość powikłań, takich jak wycieki cementu i ponowne złamania, jest zbyt duża). Jedynym wskazaniem pozostaje przewlekły ból po złamaniu, którego nie daje się opanować metodami zachowawczymi [34].

W ramach kontroli ambulatoryjnej po leczeniu szpitalnym chore odbędą konsultacje w poradni urazowo – ortopedycznej (porada w ramach której wykonane zostaną RTG, densytometria oraz badania analityczne, rozliczana jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu oraz porady kontrole należące do świadczeń specjalistycznych 1-go typu).

Złamania kości promieniowej

Złamanie dalszego końca kości promieniowej może być leczone zachowawczo (unieruchomieniem w opatrunku gipsowym) lub operacyjnie z zastosowaniem: drutów Kirschnera, płytki blokowanej czy fiksatora zewnętrznego [32,34]. W analizie przyjęto, że ten rodzaj złamania będzie leczony ambulatoryjnie u pacjentek, a u w warunkach szpitalnych. Leczenie ambulatoryjne obejmuje porady w poradni urazowo – ortopedycznej:

- Nastawienie złamania (świadczenie: Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kość promieniowa/ łokciowa (ramię - inne), wraz ze wstępnym badaniem radiologicznym),
- Usunięcie opatrunku gipsowego,
- porady kontrolne (w tym z kontrolnymi badaniami RTG i gęstości kości): W13 oraz W11.

Leczenie szpitalne złamania dalszego końca kości promieniowej związane jest z wykonaniem zabiegu operacyjnego w znieczuleniu (procedura „zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kość promieniowa/łokciowa (ramię – inne)”). W ramach kontroli ambulatoryjnej po leczeniu szpitalnym chore odbędą konsultacje w poradni urazowo – ortopedycznej (porada w ramach której wykonane zostaną RTG, densytometria oraz badania analityczne, rozliczana jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu oraz dodatkowe porady kontrole należące do świadczeń specjalistycznych 1-go typu).

Złamania kości ramiennej

Większość złamań bliższego końca kości ramiennej leczy się zachowawczo. Tylko wymaga leczenia operacyjnego, które jest wskazane w złamaniach ze znacznym przemieszczeniem oraz w złamaniach niestabilnych (stosuje się: płytki blokujące, gwoździe śródszpikowe, a w szczególnych przypadkach hemiarthroplastykę lub odwrotną totalną alloplastykę) [32,34].

W ramach leczenia ambulatoryjnego pacjentki odbędą konsultacje w poradni urazowo – ortopedycznej (poradę rozliczaną jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu, w ramach której zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne: RTG kończyny górnej w odcinku kości ramiennej, badanie densytometryczne oraz zestaw badań laboratoryjnych oraz porady kontrolne; w ramach jednej z nich wykonane zostanie kontrolne RTG kończyny górnej).

Leczenie szpitalne złamania kości ramiennej polega przede wszystkim na przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego w znieczuleniu (grupa JGP H63: „Złamanie lub zwichnięcie kończyny górnej”). Po pobycie w szpitalu pacjentki zostają objęte kontrolą ambulatoryjną w postaci wizyt w poradni urazowo – ortopedycznej (porada w ramach której wykonane zostaną RTG, densytometria oraz badania analityczne, rozliczana jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu oraz porady kontrole należące do świadczeń specjalistycznych 1-go typu).

Złamania żeber

W analizie przyjęto, że złamanie żeber leczone będzie ambulatoryjnie u pacjentek i obejmie porady w poradni urazowo-ortopedycznej, w tym:

- [] poradę kompleksową, w ramach której zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne: RTG klatki piersiowej, badanie densytometryczne i zestaw badań laboratoryjnych,
- [] porady specjalistyczne o charakterze kontrolnym [20].

Złamania obojczyka

Złamanie obojczyka będzie u [] pacjentek leczone ambulatoryjnie, a u [] – w szpitalu.

W ramach leczenia ambulatoryjnego pacjentki odbędą [] konsultacje w poradni urazowo-ortopedycznej:

- [] poradę kompleksową, w ramach której zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne: RTG, badanie densytometryczne i zestaw badań laboratoryjnych,
- [] porady specjalistyczne (w tym [] z kontrolnym badaniem RTG).

Natomiast leczenie szpitalne złamania obojczyka związane jest z wykonaniem zabiegu operacyjnego w znieczuleniu (grupa JGP „Złamanie lub zwichnięcie kończyny górnej”). Po pobycie w szpitalu pacjentki zostaną objęte kontrolą ambulatoryjną w postaci [] wizyt w poradni urazowo-ortopedycznej:

- [] poradę kompleksową,
- [] poradami specjalistycznymi wraz z badaniami diagnostycznymi: [] RTG kończyny górnej, densytometrią oraz zestawem badań laboratoryjnych [20].

Złamania miednicy

Złamanie miednicy będzie leczone u [] pacjentek ambulatoryjnie, a u [] – w szpitalu.

W ramach leczenia ambulatoryjnego pacjentki odbędą [] konsultacje w poradni urazowo-ortopedycznej:

- [] poradę kompleksową, w ramach której zostaną przeprowadzone badania diagnostyczne: RTG miednicy, badanie densytometryczne i zestaw badań laboratoryjnych,
- [] kontrolne porady specjalistyczne.

Z kolei leczenie szpitalne złamania miednicy związane jest z wykonaniem zabiegu operacyjnego w znieczuleniu (grupa JGP „Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej”). Po pobycie w szpitalu pacjentki zostaną objęte kontrolą ambulatoryjną w postaci [] wizyt w poradni urazowo-ortopedycznej:

- [] poradę kompleksową,
- [] poradami specjalistycznymi wraz z badaniami diagnostycznymi: [] RTG miednicy, densytometrią oraz zestawem badań laboratoryjnych [20].

Założenia dotyczące odsetków pacjentek leczonych w warunkach ambulatoryjnych oraz szpitalnych zostały zaakceptowane przez ekspertów klinicznych [76].

Koszty jednostkowe świadczeń oszacowano w oparciu o następujące źródła:

- Katalog grup [129] – koszty hospitalizacji,
- Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [127] oraz Charakterystykę grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [127] - koszty wizyt w poradni urazowo-ortopedycznej,
- Analizę wyceny punktowej świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (02.1580.001.02) w leczeniu ambulatoryjnym oraz w leczeniu szpitalnym w 2023 w woj. małopolskim.

Tabela 29. Kalkulacja kosztów jednostkowych porad ambulatoryjnych

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,58*	69,52
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,58*	118,50
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	1,58*	210,14
Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kość promieniowa/ łokciowa (ramię - inne)	289	1,58*	456,62
Usunięcie gipsu	41	1,58*	64,78

* przyjęto w oparciu o analizę wyceny punktowej świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (02.1580.001.02) w leczeniu ambulatoryjnym w 2023 w woj. małopolskim

Tabela 30. Kalkulacja kosztów jednostkowych hospitalizacji

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
H02	Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego *	5 626,00	1,73	9 732,98
H13	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra *	11 124,00	1,73	19 244,52
H62E	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż. *	8 563,00	1,73	14 813,99
H62F	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż. *	5 485,00	1,73	9 489,05
H63	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej *	3 957,00	1,73	6 845,61
H43	Średnie zabiegi na kończynie górnej *	2 474,00	1,73	4 280,02
H52	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów *	15 040,00	1,73	26 019,20
H67	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa	4 906,00	1,73	8 487,38
H64	Mniejsze złamania lub zwichnięcia *	1 743,00	1,73	3 015,39

* przyjęto w oparciu o analizę wyceny punktowej świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (02.1580.001.02) w leczeniu szpitalnym w 2023 w woj. małopolskim

W trzech kolejnych tabelach oszacowano koszty hospitalizacji oraz porad ambulatoryjnych związanych z leczeniem złamań.

Tabela 31. Kalkulacja kosztu hospitalizacji związanego z leczeniem złamań

Metoda leczenia	Kod grupy JGP	Grupa JGP	Koszt jednostkowy [PLN]	Odsetek pacjentek	Koszt ważony odsetkiem pacjentek [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Złamanie szyjki kości udowej						
Zespoleńia	H62E	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż.	13 768,87*	8,7%	1 201,53	16 549,95
	H62F	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.				
Całkowita endoproteza	H13	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra	19 244,52	65,6%	12 617,87	
Połowicza endoproteza	H02	Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego	9 732,98	20,0%	1 951,19	

Metoda leczenia	Kod grupy JGP	Grupa JGP	Koszt jednostkowy [PLN]	Odsetek pacjentek	Koszt ważony odsetkiem pacjentek [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Leczenie nieoperacyjne	H62E	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż.	13 768,87*	5,7%	779,37	
	H62F	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.				
Złamanie krętarzowe						
Zespolenia	H62E	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż.	13 768,87*	95,5%	13 145,84	
	H62E	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.				
Całkowita endoproteza	H13	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra	14 488,75**	1,1%	163,90	13 777,01
Połowiczka endoproteza	H02	Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego				
Leczenie nieoperacyjne	H62E	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż.	13 768,87*	3,4%	467,27	
	H62F	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.				
Złamanie kręgosłupa						
Wyciąg kręgosłupa – inne	H67	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa				9 363,97
Werteброplastyka	H52	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów				
Złamanie dalszego końca kości promieniowej						
Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kość promieniowa/łokciowa (ramię – inne)	H64	Mniejsze złamania lub zwichnięcia	3 015,39	100,0%	3 015,39	3 015,39
Złamanie bliższej nasady kości ramiennej						
Zabieg operacyjny w znieczuleniu	H63	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej	6 845,61	100,0%	6 845,61	11 125,63
Zabieg usunięcia stabilizatora wewnętrznego ramienia	H43	Średnie zabiegi na kończynie górnej	4 280,02	100,0%	4 280,02	
Złamanie obojczyka						
Zabieg operacyjny w znieczuleniu	H63	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej	6 845,61	100,0%	6 845,61	7 915,62

Metoda leczenia	Kod grupy JGP	Grupa JGP	Koszt jednostkowy [PLN]	Odsetek pacjentek	Koszt ważony odsetkiem pacjentek [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Zabieg usunięcia stabilizatora wewnętrznego obojczyka	H43	Średnie zabiegi na kończynie górnej	4 280,02	25,0%	1 070,01	
Złamanie miednicy						
Zabieg operacyjny w znieczuleniu	H62E	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż.	13 768,87*	100,0%	13 768,87	13 768,87
	H62F	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.				

* Uwzględniono średni koszt planowanych hospitalizacji rozliczanych w ramach grup JGP H62E (8 563,00) i H62F (5 485,00) ważony odsetkami pacjentek > 65 r.ż. (80,37%) oraz < 66 r.ż. (19,63%) spośród wszystkich pacjentek.

** W publikacji przedstawiono odsetek (1,1%) dla wspólnej kategorii „Całkowita lub połowicza endoproteza biodra”; w obliczeniach przyjęto, że po 50% pacjentek z tej grupy przejdzie endoprotezoplastykę całkowitą oraz częściową.

Tabela 32. Kalkulacja kosztu kontrolnych wizyt ambulatoryjnych po hospitalizacji związanej z leczeniem złamań

Lokalizacja złamania	Rodzaj świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba porad	Łączny koszt całkowity [PLN]
Blizszy koniec kości udowej	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	118,50	█	█
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	69,52	█	
Kręgosłup; Dalszy koniec kości promieniowej; Blizsza nasada kości ramiennej; Obojczyk; Miednica	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	210,14	█	█
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	69,52	█	

Tabela 33. Kalkulacja całkowitego kosztu leczenia ambulatoryjnego (pacjentki nieleczone w warunkach szpitalnych)

Lokalizacja złamania	Rodzaj świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba porad	Łączny koszt całkowity [PLN]
Kręgosłup	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	210,14	█	█
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	118,50	█	
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	69,52	█	
Dalszy koniec kości promieniowej	Z39 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kość promieniowa/ łokciowa (ramię - inne)	456,62	█	█
	Z100 Usunięcie gipsu	64,78	█	
	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	210,14	█	
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	69,52	█	
Blizsza nasada kości ramiennej; Obojczyk	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	210,14	█	█
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	118,50	█	

Lokalizacja złamania	Rodzaj świadczenia	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba porad	Łączny koszt całkowity [PLN]
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	69,52	█	
Żebra, Miednica	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	210,14	█	█
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	69,52	█	

Kalkulacja łącznego kosztu hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem złamań została przedstawiona w tabeli podsumowującej.

Tabela 34. Kalkulacja całkowitego kosztu hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych dla poszczególnych typów złamań

Lokalizacja złamania	Rodzaj leczenia	Koszt całkowity [PLN]	Odsetek pacjentek	Łączny koszt całkowity dla danej lokalizacji złamania [PLN]
Bliższy koniec kości udowej	Leczenie szpitalne – szyjka kości udowej	16 549,95	49%	15 322,68
	Leczenie szpitalne – krętarz	13 777,01	51%	
	Kontrolne wizyty ambulatoryjne po zakończeniu hospitalizacji	█	█	
Kręgosłup	Leczenie szpitalne	9 363,97	█	2 316,77
	Kontrolne wizyty ambulatoryjne po zakończeniu hospitalizacji	█	█	
	Leczenie ambulatoryjne	█	█	
Dalszy koniec kości promieniowej	Leczenie szpitalne	3 015,39	█	1 057,41
	Kontrolne wizyty ambulatoryjne po zakończeniu hospitalizacji	█	█	
	Leczenie ambulatoryjne	█	█	
Bliższa nasada kości ramiennej	Leczenie szpitalne	11 125,63	█	2 118,75
	Kontrolne wizyty ambulatoryjne po zakończeniu hospitalizacji	█	█	
	Leczenie ambulatoryjne	█	█	
Żebra	Leczenie ambulatoryjne	418,70	100%	418,70
Obojczyk	Leczenie szpitalne	7 915,62	█	2 416,96
	Kontrolne wizyty ambulatoryjne po zakończeniu hospitalizacji	█	█	
	Leczenie ambulatoryjne	█	█	
Miednica	Leczenie szpitalne	13 768,87	█	6 195,99
	Kontrolne wizyty ambulatoryjne po zakończeniu hospitalizacji	█	█	
	Leczenie ambulatoryjne	█	█	

Średni koszt ważony odsetkiem pacjentek ze złamaniem w danej lokalizacji dla kategorii „inne złamania” wynosi 1 199,74 PLN.

1.4.6.2. Koszty zaopatrzenia ortopedycznego

Pacjentki po złamaniach osteoporotycznych wykorzystują sprzęt ortopedyczny, który częściowo podlega finansowaniu przez NFZ. Informacje na temat wyrobów medycznych wydawanych chorym z osteoporozą po złamaniach wg ich lokalizacji uzyskano w ramach konsultacji z ekspertami klinicznymi [76]. Poza wyrobami medycznymi stosowanymi po złamaniu kości ramiennej, dla pozostałych lokalizacji złamań uwzględniono łączne koszty wszystkich wskazanych przez ekspertów wyrobów ortopedycznych, gdyż w praktyce dobór zaopatrzenia w wyroby medyczne zależy od indywidualnych potrzeb i preferencji pacjentek. Przyjęte założenie jest konserwatywne, uwzględniające maksymalne wydatki płatnika publicznego.

Oszacowanie kosztów zaopatrzenia ortopedycznego jest obarczone pewną niepewnością – NFZ refunduje poszczególne wyroby medyczne do określonej kwoty limitu finansowania, przy czym dla każdego z nich określony jest procentowy udział własny świadczeniobiorcy [89,103]. Zależnie od dostępności rynkowej poszczególnych wyrobów medycznych, rzeczywisty wkład finansowy pacjentek jak i NFZ może się różnić. W szczególności, świadczeniobiorcy mogą decydować się na zakup droższego zaopatrzenia ortopedycznego (z powodu wyższej jakości, komfortu korzystania lub ograniczenia w dostępie do tańszych produktów), natomiast w wypadku decyzji o zakupie tańszego niż limit finansowania NFZ sprzętu, faktyczna kwota refundacji także ulega zmniejszeniu.

W związku z powyższymi ograniczeniami, podjęto dwie próby oszacowania kosztów zaopatrzenia ortopedycznego stosowanego po złamaniach osteoporotycznych:

- Na podstawie analizy rynkowej cen najtańszych dostępnych produktów w trzech spośród najwyższej pozycjonowanych w wyszukiwarce internetowej Google sklepów internetowych z zaopatrzeniem ortopedycznym (*Medyczny.store*, *MediPlus.pl*, *TaniSklepMedyczny.pl*) – w obliczeniach uwzględniono najniższe ceny poszczególnych wyrobów medycznych dostępnych w sprzedaży;
- W oparciu o maksymalne limity finansowania NFZ (jako scenariusz maksymalizujący wydatki po stronie płatnika publicznego).

Z uwagi na to, że obliczenia na podstawie limitów finansowania NFZ są obarczone większą niepewnością (w rzeczywistości trudne jest znalezienie dostępnych w sprzedaży produktów o cenach wyczerpujących w całości ww. limity, przy jednoczesnym ograniczeniu nadmiernych wydatków świadczeniobiorcy), w analizie przyjęto koszty oparte na najniższych cenach wyrobów medycznych zgodnie z przeprowadzoną analizą rynkową.

W tabelach poniżej zestawiono koszty limitów finansowania NFZ, dopłat świadczeniobiorców oraz rynkowych cen poszczególnych wyrobów medycznych, a także podsumowanie kosztów zaopatrzenia ortopedycznego po złamaniach wg ich lokalizacji, które zostały wykorzystane w analizie.

Tabela 35. Ceny wyrobów medycznych stosowanych po złamaniach osteoporotycznych

Wyrób medyczny	Limit finansowania NFZ [PLN]	Procentowy udział własny świadczeniobiorcy	Analiza rynkowa* [PLN]		
			Minimalna cena rynkowa – koszt rzeczywisty z perspektywy wspólnej	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt rzeczywisty z perspektywy płatnika publicznego
Pas biodrowy z szyną lub szynami	280	10%	137,00	13,70	123,30
Orteza na ramię i bark (z wyłączeniem temblaków i ortez typu „Dessault”)	250	10%	81,00	8,10	72,90
Orteza na ramię i bark typu „Dessault”	150	10%	120,00	12,00	108,00
Gorset stabilizująco-unieruchamiający	260	10%	85,00	8,50	76,50

Wyrób medyczny	Limit finansowania NFZ [PLN]	Procentowy udział własny świadczeniobiorcy	Analiza rynkowa* [PLN]		
			Minimalna cena rynkowa – koszt rzeczywisty z perspektywy wspólnej	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Koszt rzeczywisty z perspektywy płatnika publicznego
Orteza (sznurówka) tułowia sztywna wysoka ze stawkami lub fiszbiniami	400	10%	157,99	15,80	142,19
Orteza (sznurówka) lędźwiowo-krzyżowa ze stawkami lub fiszbiniami	200	10%	89,00	8,90	80,10
Kula łokciowa ze stopniową regulacją	30	30%	35,90	10,77	25,13
Trójnóg albo czworonóg	75	30%	55,00	16,50	38,50
Balkonik albo podpórka ułatwiająca chodzenie	240	30%	145,90	43,77	102,13
Wózek inwalidzki standardowy dla dorosłych	650	0%	599,00	0,00	599,00
Laska inwalidzka**	0	100%	32,00	32,00	0,00
Gorset typu Jevetta**	0	100%	219,00	219,00	0,00
Stabilizator nadgarstka**	0	100%	29,00	29,00	0,00
Prostotrzymacz**	0	100%	49,50	49,50	0,00

* Najniższa spośród zidentyfikowanych cen wyrobów medycznych w trzech najwyższej pozycjonowanych w wyszukiwarce internetowej Google sklepach internetowych z zaopatrzeniem ortopedycznym (Medyczny.store, MediPlus.pl, TaniSklepMedyczny.pl). Data przeprowadzonego wyszukiwania: 1.02.2023 r.

** Wyrób medyczny nie jest objęty refundacją NFZ. W związku z tym w analizie uwzględniono tylko ich najniższe ceny rynkowe w perspektywie wspólnej (koszty z perspektywy płatnika publicznego wynoszą 0 zł).

Tabela 36. Całkowite koszty zaopatrzenia ortopedycznego wg lokalizacji złamań

Lokalizacja złamania	Wyrób medyczny	Odsetek pacjentek	Koszty wg cen rynkowych (analiza podstawowa) [PLN]		Koszty wg limitów finansowania NFZ [PLN]	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Bliższy koniec kości udowej	Kule łokciowe	■	25,13	35,90	30,00	39,00
	Balkonik	■	102,13	145,90	240,00	312,00
	Podpórka trójkołowa	■	38,50	55,00	75,00	97,50
	Laska	■	0,00	32,00	0,00*	32,00*
	Wózek inwalidzki	■	599,00	599,00	650,00	650,00
	Łączny koszt	-	764,76	867,80	995,00	1 130,50
Kręgi	Po leczeniu szpitalnym	■				
	Gorset Jewetta	■	0,00	219,00	0,00*	219,00*
	Kule łokciowe	■	25,13	35,90	30,00	39,00
	Sznurówka półgorsetowa	■	80,10	89,00	200,00	220,00
	Po leczeniu ambulatoryjnym	■				
	Kule łokciowe	■	25,13	35,90	30,00	39,00

Lokalizacja złamania	Wyrób medyczny	Odsetek pacjentek	Koszty wg cen rynkowych (analiza podstawowa) [PLN]		Koszty wg limitów finansowania NFZ [PLN]	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	Balkonik	■	102,13	145,90	240,00	312,00
	Prostotrzymacz	■	0,00	49,50	0,00*	49,50*
	Stabilizator obojczykowy	■	142,19	157,99	400,00	440,00
	Stabilizator w obrębie kończyn dolnych	■	123,30	137,00	280,00	308,00
	Gorset	■	76,50	85,00	260,00	286,00
	Łączny koszt	-	396,45	557,81	1 014,00	1 243,20
Dalszy koniec kości promieniowej	Stabilizator nadgarstka	■	0,00	29,00	0,00*	29,00*
Bliższa nasada kości ramiennej	Orteza na ramię i bark	■	72,90	81,00	250,00	275,00
	Orteza na ramię i bark typu "Dessault"	■	108,00	120,00	150,00	165,00
	Podwieszak ramienia	■	0,00	31,00	0,00*	31,00*
Obojczyk	Orteza na ramię i bark	■	72,90	81,00	250,00	275,00
Miednica	Kule łokciowe	■	25,13	35,90	30,00	39,00
	Balkonik	■	102,13	145,90	240,00	312,00
"Inne złamania"	Łączny koszt	-	10,41	35,65	25,14	51,84

* Dla wyrobów medycznych nieobjętych refundacją NFZ podano koszty jak według analizy rynkowej.

1.4.6.3. Koszty leków przeciwbólowych

W leczeniu przeciwbólowym złamań stosowane mogą być różne substancje czynne o odmiennej charakterystyce działania: ketoprofen w dawce dziennej 100 mg, paracetamol w dawce dziennej 1 g oraz tramadol w dawce dziennej 100 mg. Chore mogą przyjmować jeden z trzech leków pojedynczo lub wszystkie równocześnie w zależności od nasilenia bólu.

Na rynku dostępne są leki o różnych wielkościach opakowań, zawierające substancje czynne w różnych dawkach. W celu uproszczenia obliczeń, jako koszt leków przeciwbólowych w modelu przyjęto średni koszt opakowań leków zawierających ketoprofen lub tramadol, lub tramadol z paracetamolem, stanowiących zapotrzebowanie pacjentek na leki przeciwbólowe na określony czas. Każdorazowo uwzględniano te opakowania leków, które pozwalają na przyjęcie dawki substancji czynnych pokrywających wskazane powyżej dawki dzienne lub dawki maksymalnie do nich zbliżone, bez dzielenia tabletek oraz bez potrzeby zakupu ich nadmiarowej liczby. Koszty zaczerpnięto z aktualnego wykazu leków refundowanych [90]. W obliczeniach uwzględniono koszty tych opakowań leków, które na podstawie raportu refundacyjnego NFZ za okres I-XII 2022 r. [85] miały najwyższą sprzedaż. Długość przyjmowania leków przeciwbólowych przez pacjentki po złamaniach w określonych lokalizacjach została uzgodniona na podstawie przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi [76].

W tabelach poniżej zestawiono przyjęte w obliczeniach koszty poszczególnych opakowań leków, a także zaprezentowano obliczenia całkowitych kosztów leczenia przeciwbólowego po złamaniach w rozważanych lokalizacjach.

Tabla 37. Koszty leków przeciwbólowych stosowanych po złamaniach ościeporotycznych [90]

Substancja czynna	Moc	Wielkość opakowania	Produkt leczniczy	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt / opak. [PLN]	
								Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
ketoprofen	100 mg	30 tabl.	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	14,93	10,22	50%	9,82	5,11	14,93
		20 tabl.	Poltram Combo Forte, tabl. powł., 75+650 mg	10,68	9,46	30%	4,06	6,62	10,68
tramadol + paracetamol	75 + 650 mg	30 tabl.	Palgotal, tabl. powł., 75+650 mg	15,36	14,20	30%	5,42	9,94	15,36
		60 tabl.	Doreta, tabl. powł., 75+650 mg	29,63	28,39	30%	9,76	19,87	29,63
		90 tabl.	Doreta, tabl. powł., 75+650 mg	42,59	42,59	30%	12,78	29,81	42,59
		10 tabl.	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	8,01	6,31	30%	3,59	4,42	8,01
tramadol	100 mg	30 tabl.	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	22,77	18,93	30%	9,52	13,25	22,77
		50 tabl.	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	36,53	31,55	30%	14,45	22,08	36,53

Tabla 38. Całkowity koszt leczenia przeciwbólowego po złamaniach ościeporotycznych

Lokalizacja złamania	Odszetek pacjentek	Długość leczenia [dni]	Uwzględnione opalowania leków	Koszt całkowity [PLN]	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	
Blizszy koniec kości udowej	100%	90	Ketoprofen: 3 * 30 tabl., tramadol + paracetamol: 1 * 90 tabl., tramadol: 50 tabl. + 30 tabl. + 10 tabl.	28,30	51,56
Kręgosłup	50%	60	Ketoprofen: 2 * 30 tabl., tramadol + paracetamol: 1 * 60 tabl., tramadol: 50 tabl. + 10 tabl.	9,43	17,34
Dalzy koniec kości promieniowej	30%	60	Ketoprofen: 2 * 30 tabl., tramadol + paracetamol: 1 * 60 tabl., tramadol: 50 tabl. + 10 tabl.	5,66	10,40

Lokalizacja złamania	Odsetek pacjentek	Długość leczenia [dni]	Uwzględnione opakowania leków	Koszt całkowity [PLN]	
				Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Bliźsza nasada kości ramiennej	100%	60	Ketoprofen: 2 * 30 tabl., tramadol + paracetamol: 1 * 60 tabl., tramadol: 50 tabl. + 10 tabl.	18,86	34,68
Żebra	80%	20	Ketoprofen: 30 tabl., tramadol + paracetamol: 1 * 20 tabl., tramadol: 2 * 10 tabl.	5,49	11,10
Obojczyk	100%	60	Ketoprofen: 2 * 30 tabl., tramadol + paracetamol: 1 * 60 tabl., tramadol: 50 tabl. + 10 tabl.	18,86	34,68
Miednica	100%	90	Ketoprofen: 3 * 30 tabl., tramadol + paracetamol: 1 * 90 tabl., tramadol: 50 tabl. + 30 tabl. + 10 tabl.	28,30	51,56

Średni koszt ważony odsetkiem pacjentek ze złamaniem w danej lokalizacji dla kategorii „Inne złamania” wynosi 4,31 PLN (perspektywa płatnika publicznego) / 7,97 PLN (perspektywa wspólna).

1.4.6.4. Koszty profilaktyki przeciwzakrzepowej

W analizie przyjęto, że w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej stosuje się enoksaparynę w dawce dziennej 0,04 g/0,4 ml. Koszty jednostkowe enoksaparyny oszacowano w oparciu o koszt opakowania z największą sprzedażą raportowaną w komunikacie refundacyjnym NFZ za okres I-XII 2022 r. [85] (umożliwiającego podanie dawki dziennej bez *wastage*).

Tabela 39. Koszty jednostkowe enoksaparyny stosowanej w profilaktyce przeciwzakrzepowej po złamaniach

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania ze środków publicznych [PLN]	Poziom odpłatności pacjenta	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt / opak. [PLN]	
						Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
enoksaparyna	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml (10 amp. - szt. 00,0,4 ml)	87,45	68,72	ryczałt	21,93	85,02*	87,45

* Enoksaparyna znajduje się w wykazie leków refundowanych na liście D, co oznacza, że świadczeniobiorcy powyżej 65 roku życia otrzymują lek bezpłatnie – cały koszt ponoszony jest przez płatnika publicznego. Przyjęto, że 88,9% pacjentek będzie korzystało z enoksaparyny bezpłatnie (koszt za opakowanie z perspektywy płatnika publicznego wynosi 85,02 PLN = 11,1% * 65,52 PLN + 88,9% * 87,45 PLN).

Poniżej zestawiono koszty profilaktyki przeciwzakrzepowej dla pacjentek po złamaniach w wybranych lokalizacjach. Odsetki pacjentek stosujących profilaktykę przeciwzakrzepową oraz długość leczenia zostały uzgodnione w ramach konsultacji z ekspertami klinicznymi [76]. Zgodnie ze wskazaniami ekspertów, leczenie przeciwzakrzepowe zwykle nie jest wdrażane po złamaniach żeber lub obojczyka.

Tabela 40. Całkowity koszt profilaktyki przeciwzakrzepowej po złamaniach

Lokalizacja złamania	Odsetek pacjentek	Długość leczenia [dni]	Koszt całkowity [PLN]	
			Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Blizszy koniec kości udowej	■	■	255,05	262,35
Kręgosłup	■	■	127,52	131,18
Dalszy koniec kości promieniowej	■	■	127,52	131,18
Blizsza nasada kości ramiennej	■	■	255,05	262,35
Żebra	■		0,00	0,00
Obojczyk	■		0,00	0,00
Miednica	■	■	255,05	262,35

Średni koszt ważony odsetkiem pacjentek ze złamaniem w danej lokalizacji dla kategorii „inne złamania” wynosi 79,82 PLN (perspektywa płatnika publicznego) / 82,10 PLN (perspektywa wspólna).

1.4.6.5. Koszty rehabilitacji

Rehabilitacja po złamaniach stanowi istotny element ścieżki leczenia pacjentek z osteoporozą i jest zalecanym postępowaniem m.in. przez polskie wytyczne [34]. Charakterystyka rehabilitacji jak i jej faktyczne rozpowszechnienie różni się w zależności od lokalizacji złamania. Informacje na temat odsetka pacjentek korzystających z leczenia fizjoterapeutycznego, uśrednionego czasu trwania rehabilitacji oraz rodzaju wykonywanych zabiegów uzyskano w ramach konsultacji z ekspertami klinicznymi [76]. Oszacowanie kosztów fizjoterapii prowadzonej w warunkach szpitalnych lub w zakładach rehabilitacji leczniczej przeprowadzono w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie warunków zawierania i realizacji umów – rehabilitacja lecznicza [128], zaś wycenę rehabilitacji w warunkach domowych lub ambulatoryjnych – na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej [91]. Wyceny punktowej poszczególnych produktów rozliczeniowych dokonano poprzez analizę umów zawartych przez świadczeniodawców z różnymi oddziałami wojewódzkimi NFZ [86]. W tym celu wybrano umowy zawarte na 2023 rok przez 20 świadczeniodawców realizujących umowy z zakresu rehabilitacji leczniczej, którzy w zestawieniach dla poszczególnych oddziałów wojewódzkich NFZ mieli najwyższe sumaryczne kwoty zobowiązań (jako reprezentatywne dla analizowanych regionów Polski). W analizie uwzględniono średnie ceny produktów ważne sumaryczną liczbą kontraktów. Zestawienie cen produktów rozliczeniowych w fizjoterapii w 2023 roku zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wycena punktowa produktów rozliczeniowych w fizjoterapii wg umów z NFZ w 2023 roku

Kod produktu	Nazwa produktu	Cena produktu [PLN]		
		Minimalna	Maksymalna	Średnia ważona sumaryczną liczbą kontraktu dla produktu
05.1300.20702	Lekarska ambulatoryjna opieka rehabilitacyjna	1,43	1,61	1,48
05.1310.20802	Fizjoterapia ambulatoryjna	1,43	1,69	1,45
05.1310.20902	Fizjoterapia domowa	1,15	1,32	1,23
05.2300.02202	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku / oddziale dziennym	1,43	1,75	1,66
05.4300.30002	Rehabilitacja ogólnoustrojowa w warunkach stacjonarnych	1,89	1,92	1,89
05.1310.20802	Fizjoterapia ambulatoryjna	1,43	1,43	1,45

Poniżej zaprezentowano wycenę poszczególnych procedur i zabiegów fizjoterapeutycznych, uwzględnioną w dalszych kalkulacjach. Przedstawione koszty są tożsame z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej (koszty ponosi NFZ, bez współpłacenia pacjentek).

Tabela 42. Koszt produktów rozliczeniowych w fizjoterapii uwzględnione w analizie podstawowej

Kod produktu	Nazwa produktu	Waga punktowa produktu	Średnia ważona cena / punkt [PLN]	Koszt produktu [PLN]
5.11.00.0000003	Wizyta fizjoterapeutyczna	26,35	1,45	38,22
5.11.01.0000084	Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1	36,49	1,45	52,93
5.11.01.0000085	Zabiegi kinezyterapii	8,55	1,45	12,40
5.11.01.0000088	Zabiegi fizykalne	5,27	1,45	7,64
5.11.01.0000090	Zabiegi realizowane z wykorzystaniem wody	10,24	1,45	14,85
5.11.00.0000004	Wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych	41,11	1,23	50,66
5.11.01.0000093	Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych pierwsze 30 minut	55	1,23	67,78
5.11.01.0000094	Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych kolejne 30 minut	29,52	1,23	36,38
5.11.01.0000095	Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych kolejne 15 minut	14,76	1,23	18,19
5.11.02.9000020	Osobodzeń w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	77	1,66	127,58
5.11.02.9100066	Rehabilitacja ogólnoustrojowa przewlekła w zakładzie rehabilitacji leczniczej	70	1,66	115,98
5.11.02.9100060	Rehabilitacja ogólnoustrojowa narządu ruchu po leczeniu operacyjnym bez chorób współistniejących w szpitalu	176	1,89	332,95
5.11.02.9100078	Rehabilitacja ogólnoustrojowa po leczeniu operacyjnym	220	1,89	416,18

Fizjoterapia prowadzona w warunkach ambulatoryjnych lub domowych rozliczana jest zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ [128] w zależności od prowadzonych zabiegów, czasu niezbędnego na ich wykonanie (określonego w obwieszczeniu MZ w sprawie rehabilitacji leczniczej [91]) oraz z zachowaniem warunku raportowania dopięciu zabiegów (produktów statystycznych) jednego dnia na rzecz jednego pacjenta [74].

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie zabiegów fizjoterapeutycznych wskazanych po złamaniach w poszczególnych lokalizacjach wraz z odsetkami pacjentek stosujących poszczególne rodzaje rehabilitacji (zgodnie z przeprowadzonymi konsultacjami eksperckimi [76]) oraz ich wycenę w oparciu o koszty produktów rozliczeniowych z Tabela 42.

Tabela 43. Charakterystyka leczenia fizjoterapeutycznego po złamaniach osteoporotycznych

Lokalizacja złamania	Odsetek pacjentek korzystających z rehabilitacji po złamaniu	Charakterystyka leczenia	Rodzaj i czas trwania rehabilitacji	Odsetek pacjentek korzystających z danego rodzaju rehabilitacji
Blizszy koniec kości udowej	■	Zabiegi: ćwiczenia bierne, czynno-bierne w odciążeniu, ćwiczenia z częściowym obciążeniem oraz wolne, nauka czynności lokomocji, inne formy usprawniania.	■	■
		Zabiegi: ćwiczenia bierne, czynno-bierne w odciążeniu, ćwiczenia z częściowym obciążeniem oraz wolne, inne formy usprawniania, laseroterapia punktowa i krioterapia miejscowa		■
Kręgosłup	■	Zabiegi: ćwiczenia izometryczne, wolne (mięśni pleców), nauka czynności lokomocji oraz inne formy kinezyterapii, laseroterapia – skaner i pionizacja	■	■
		Zabiegi: ćwiczenia izometryczne, wolne (mięśni pleców), nauka czynności lokomocji, inne formy kinezyterapii, prądy interferencyjne, prądy TENS, impulsowe pole magnetyczne o niskiej częstotliwości, laseroterapia punktowa, jonoforeza, krioterapia miejscowa oraz prądy diadynamiczne		■
Dalszy koniec kości promieniowej	■	Zabiegi: ćwiczenia izometryczne, ćwiczenia wolne i wolne z oporem, krioterapia miejscowa, magnetoterapia o niskiej częstotliwości, jonoforeza, kąpiel wirowa kończyn oraz laseroterapia punktowa	■	■

Tabela 44. Koszt fizjoterapii prowadzonej w warunkach domowych

Lokalizacja złamania	Zabiegi	Produkty statystyczne	Koszt [PLN]	Łączny koszt jednego dnia fizjoterapii [PLN]
Bliższy koniec kości udowej (I rok)	5.11.01.0000093 Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych pierwsze 30 minut	5.11.05.0000013 (Nauka czynności lokomocji; 15 min), 5.11.05.0000016 (Inne formy usprawniania; 15 min)	67,78	122,34
	5.11.01.0000094 Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych kolejne 30 minut	5.11.05.0000073 (Indywidualna praca z pacjentem – ćwiczenia bierne, czynno-bierne; 30 min)	36,38	
	5.11.01.0000095 Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych kolejne 15 minut	5.11.05.0000069 (Ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem; 15 min)	18,19	
Kręgosłup (I rok)	5.11.01.0000093 Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych pierwsze 30 minut	5.11.05.0000013 (Nauka czynności lokomocji; 15 min), 5.11.05.0000016 (Inne formy usprawniania; 15 min)	67,78	122,34
	5.11.01.0000094 Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych kolejne 30 minut	5.11.05.0000070 (Ćwiczenia izometryczne; 15 min), 5.11.05.0000069 (Ćwiczenia czynne wolne, 15 min)	36,38	
	5.11.01.0000095 Fizjoterapia realizowana w warunkach domowych kolejne 15 minut	5.11.05.0000067 (Pionizacja)	18,19	

Tabela 45. Koszt fizjoterapii prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych

Lokalizacja złamania	Zabiegi	Produkty statystyczne	Koszt [PLN]	Łączny koszt jednego dnia fizjoterapii [PLN]
Bliższy koniec kości udowej (II rok)	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000016 (Inne formy usprawniania; 15 min), 5.11.05.0000069 (Ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem; 15 min)	52,93	121,15
	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000073 (Indywidualna praca z pacjentem – ćwiczenia bierne, czynno-bierne; 30 min)	52,93	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000043 (Laseroterapia punktowa)	7,64	
Kręgosłup (II rok)	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000074 (Krioterapia miejscowa – pary azotu)	7,64	75,87*
	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000070 (Ćwiczenia izometryczne; 15 min), 5.11.05.0000069 (Ćwiczenia czynne wolne i wolne z oporem; 15 min)	52,93	
	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000013 (Nauka czynności lokomocji; 15 min), 5.11.05.0000016 (Inne formy usprawniania; 15 min)	52,93	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000031 (Prądy interferencyjne)	7,64	

Lokalizacja złamania	Zabiegi	Produkty statystyczne	Koszt [PLN]	Łączny koszt jednego dnia fizjoterapii [PLN]
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000032 (Prądy TENS)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000039 (Impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000043 (Laseroterapia punktowa)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000025 (Jonoforeza)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000074 (Krioterapia miejscowa – pary azotu)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000030 (Prądy diadynamiczne)	7,64	
	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000070 (Ćwiczenia izometryczne; 15 min), 5.11.05.0000069 (Ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem, 15 min)	52,93	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000043 (Laseroterapia punktowa)	7,64	
Dalszy koniec kości promieniowej	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000074 (Krioterapia miejscowa – pary azotu)	7,64	83,08**
	5.11.01.0000090 Zabiegi realizowane z wykorzystaniem wody	5.11.05.0000049 (Kąpiel wirowa kończyn)	14,85	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000025 (Jonoforeza)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000039 (Impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości)	7,64	
	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000073 (Indywidualna praca z pacjentem – ćwiczenia bierne, czynno-bierne, mobilizacje i manipulacje; 30 min)	52,93	
	5.11.01.0000085 Zabiegi kinezyterapii	5.11.05.0000069 (Ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem; 15 min)	12,40	88,27
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000043 (Laseroterapia punktowa)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000074 (Krioterapia miejscowa – pary azotu)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000039 (Impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000043 (Laseroterapia punktowa)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000074 (Krioterapia miejscowa – pary azotu)	7,64	22,93
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000039 (Impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości)	7,64	
	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000073 (Indywidualna praca z pacjentem – ćwiczenia bierne, czynno-bierne, mobilizacje i manipulacje; 30 min)	52,93	88,27
	5.11.01.0000085 Zabiegi kinezyterapii	5.11.05.0000075 (Ćwiczenia wspomagane; 15 min)	12,40	

Lokalizacja złamania	Zabiegi	Produkty statystyczne	Koszt [PLN]	Łączny koszt jednego dnia fizjoterapii [PLN]
Miednica	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000043 (Laseroterapia punktowa)	7,64	121,15***
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000074 (Krioterapia miejscowa – pary azotu)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000039 (Impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości)	7,64	
	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000073 (Indywidualna praca z pacjentem – ćwiczenia bierne, mobilizacje i manipulacje; 30 min)	52,93	
	5.11.01.0000084 Zabiegi realizowane z bezpośrednim zaangażowaniem fizjoterapeuty 1:1 (30 minut)	5.11.05.0000068 (Ćwiczenia czynne w odciążeniu i czynne w odciążeniu z oporem; 15 min), 5.11.05.0000069 (Ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem; 15 min) lub 5.11.05.000013 (Nauka czynności lokomocji; 15 min) – wybrane 2 spośród wymienionych 3 produktów statystycznych	52,93	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000043 (Laseroterapia punktowa)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000074 (Krioterapia miejscowa – pary azotu)	7,64	
	5.11.01.0000088 Zabiegi fizykalne	5.11.05.0000039 (Impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości)	7,64	

* Przyjęto, że podczas jednej wizyty realizowane są: ćwiczenia (2 produkty statystyczne) i 3 zabiegi fizykalne (możliwość rozliczenia do 5 produktów statystycznych podczas 1 wizyty).

** Przyjęto, że podczas jednej wizyty realizowane są: ćwiczenia, zabieg kąpień wirowej kończyn i dwa spośród zabiegów fizykalnych (możliwość rozliczenia do 5 produktów statystycznych podczas 1 wizyty).

*** Przyjęto, że podczas wizyty realizowane są: ćwiczenia (4 spośród 5 produktów statystycznych) i 2 spośród 3 zabiegów fizykalnych (możliwość rozliczenia do 5 produktów statystycznych podczas 1 wizyty).

Tabela 46. Podsumowanie kosztów rehabilitacji w osteoporozie

Lokalizacja złamania	Odsetek pacjentek stosujących rehabilitację	Rodzaj rehabilitacji (odsetek pacjentek)	Koszt jednostkowy (wizyty lub jednego dnia rehabilitacji) [PLN]	Długość rehabilitacji (w dniach) [PLN]	Całkowity koszt danego rodzaju rehabilitacji [PLN]	Łączny koszt rehabilitacji [PLN]
Bliższy koniec kości udowej	■	■	332,95	■	■	Złamania BKKU łącznie: 13 639,42
		■	127,58	■	■	
		■	122,34	■	■	
		■	50,66	■	■	

Lokalizacja złamania	Odsetek pacjentek stosujących rehabilitację	Rodzaj rehabilitacji (odsetek pacjentek)	Koszt jednostkowy (wizyty lub jednego dnia rehabilitacji) [PLN]	Długość rehabilitacji (w dniach) [PLN]	Całkowity koszt danego rodzaju rehabilitacji [PLN]	Łączny koszt rehabilitacji [PLN]
II rok			121,15	■	■	
			38,22	■	■	
I rok			127,58	■	■	
			122,34	■	■	
Kregosłup	■		50,66	■	■	Złamania kręgosłupa łącznie: 2 159,80
			75,87	■	■	
II rok			38,22	■	■	
			83,08	■	■	
Dalszy koniec kości promieniowej	■		38,22	■	■	
			88,27	■	■	„Inne złamania” łącznie: 1 487,17
Bliższa nasada kości ramiennej	■		38,22	■	■	
			127,58	■	■	

Lokalizacja złamania	Odsetek pacjentek stosujących rehabilitację	Rodzaj rehabilitacji (odsetek pacjentek)	Koszt jednostkowy (wizyty lub jednego dnia rehabilitacji) [PLN]	Długość rehabilitacji (w dniach) [PLN]	Całkowity koszt danego rodzaju rehabilitacji [PLN]	Łączny koszt rehabilitacji [PLN]
Żebra	■	W warunkach ambulatoryjnych – fizjoterapia (100%)	22,93	■	■	
		W warunkach ambulatoryjnych – wizyty początkowa i końcowa (100%)	38,22	■	■	
Obojczyk	■	W warunkach ambulatoryjnych – fizjoterapia (100%)	88,27	■	■	
		W warunkach ambulatoryjnych – wizyty początkowa i końcowa (100%)	38,22	■	■	
Miednica	■	W warunkach ambulatoryjnych – fizjoterapia (100%)	121,15	■	■	
		W warunkach ambulatoryjnych – wizyty początkowa i końcowa (100%)	38,22	■	■	

1.4.6.6. Podsumowanie kosztów leczenia złamań

Poniżej podsumowano koszty leczenia złamań uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 47. Podsumowanie łącznych kosztów leczenia złamań

Kategoria kosztów [PLN]	Złamania bliższego końca kości udowej		Złamania kręgosłupa		„Inne” złamania	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Hospitalizacja i leczenie ambulatoryjne	15 322,68	15 322,68	2 316,77	2 316,77	1 199,74	1 199,74
Leczenie przeciwbólowe	28,30	51,56	9,43	17,34	4,31	7,97
Profilaktyka przeciwzakrzepowa	255,05	262,35	127,52	131,18	79,82	82,10
Zaopatrzenie ortopedyczne	764,76	867,80	396,45	557,81	10,41	35,65
Fizjoterapia	13 639,42	13 639,42	2 159,80	2 159,80	1 487,17	1 487,17
Suma kosztów	30 010,21	30 143,82	5 009,98	5 182,90	2 781,45	2 812,64

Jako parametry modelu uwzględniono osobno koszty leczenia złamań w pierwszym roku oraz w kolejnym roku po złamaniu. Wartości te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Podsumowanie kosztów leczenia złamań w pierwszym i kolejnym roku po złamaniu – parametry modelu

Łączne koszty złamań [PLN]		Pierwszy rok	Kolejny rok po złamaniu
Złamania bliższego końca kości udowej	Perspektywa płatnika publicznego	27 760,63	2 249,58
	Perspektywa wspólna	27 894,24	2 249,58
Złamania kręgow	Perspektywa płatnika publicznego	4 691,22	318,76
	Perspektywa wspólna	4 864,15	318,76
„Inne” złamania	Perspektywa płatnika publicznego	2 781,45	Nie dotyczy
	Perspektywa wspólna	2 812,64	Nie dotyczy

1.4.7. Koszty opieki długoterminowej po złamaniu kości udowej

Złamania bliższego końca kości udowej obarczone są znacznym ryzykiem powikłań, w tym długotrwałego ograniczenia sprawności ruchowej części chorych z ciężką osteoporozą. W modelu uwzględniono koszty związane z opieką długoterminową w zakładach opiekuńczo-leczniczych lub zakładach pielęgnacyjno-opiekuńczych.

Koszty opieki długoterminowej oszacowano na podstawie Katalogu świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych [131]. Wycenę punktową świadczenia „osobodzeń pobytu w ZPO/ZOL pacjenta z liczbą punktów 0–40 w skali Barthel” oszacowano jako średnią cenę na podstawie umów na 2023 rok zawartych przez NFZ z 25 świadczeniodawcami z różnych województw, ważoną sumarycznymi wielkościami kontraktów. Dla poszczególnych oddziałów wojewódzkich NFZ wybierano umowy ze świadczeniodawcami o najwyższych wielkościach kontraktów, tak aby były one możliwie najbardziej reprezentatywne dla danych regionów.

Tabela 49. Wycena punktowa wg umów z NFZ na 2023 rok

Kod produktu	Nazwa produktu	Cena produktu [PLN]		
		Minimalna	Maksymalna	Średnia ważona sumaryczną liczbą kontraktu dla produktu
14.5160.02604	Osobodzeń pobytu w ZPO/ZOL pacjenta z liczbą punktów 0–40 w skali Barthel	44,69	48,45	45,52

Koszt całkowity jednego osobodnia opieki długoterminowej użyty w modelu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Koszty opieki długoterminowej po złamaniu kości udowej

Świadczenie	Taryfa	Wycena punktowa [PLN]	Koszt całkowity / osobodzeń [PLN]
Osobodzeń pobytu w ZPO/ZOL pacjenta z liczbą punktów 0–40 w skali Barthel	4,29	45,52	195,28

W analizie założono konserwatywnie, że opieka trwa cały rok, a pacjentki rozpoczynające korzystanie z niej pozostają w ZPO/ZOL aż do zgonu.

Zidentyfikowano publikacje, które podają odsetki pacjentek po złamaniu kości udowej korzystających z opieki długoterminowej:

- Söreskog 2021 [108] (Szwecja) – 4-34% (w zależności od grupy wiekowej),
- Mori 2018 [84] (Japonia) – 26,6%,

- Hopkins 2016 [62] (Kanada) – 37%,
- Dane Kongersu USA [121] (skorygowane odsetkiem pacjentek przebywających w zakładach opieki powyżej 6 miesięcy [12]) – 13,8-36,7% (w zależności od grupy wiekowej).

W analizie przyjęto wartości dla USA, mając na uwadze, że zostały one przedstawione w podziale na poszczególne grupy wiekowe (publikacja Söreskog 2021 [108] podaje jedynie przedział, bez wartości przyporządkowanym poszczególnym grupom) i są również wykorzystywane w modelu globalnym.

Tabela 51. Odsetek pacjentek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bliższego końca kości udowej

Grupa wiekowa	Odsetek pacjentek korzystających długoterminowo z opieki pielęgnacyjnej po złamaniach BKKU
60-69 lat	13,77%
70-79 lat	17,85%
80-89 lata	24,48%
90+ lat	36,72%

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości minimalne (13,8%) i maksymalne (36,7%) przyjęte dla wszystkich przedziałów wiekowych.

1.5. Zestawienie parametrów modelu

1.5.1. Parametry testowane w deterministycznej analizie wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Zestawienie alternatywnych wartości parametrów testowanych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Dane kliniczne			
Charakterystyka wyjściowa populacji	Subpopulacja 2	Subpopulacja 1	Szczegółowy opis wraz z przyjętymi parametrami oraz uzasadnieniem wariantu przyjętego w analizie podstawowej i wrażliwości zawiera rozdział 1.3.1
Ryzyko złamań w populacji ogólnej	Prognoza dla roku 2024 na podstawie danych NFZ z lat 2017-2021 (Tabela 3)	Dane NFZ 2021 rok (Tabela 3)	W analizie podstawowej przyjęto zapadalność złamań uzyskaną w prognozie liniowej dla roku 2024 (pierwszy rok refundacji romosozumabu w analizie wpływu na budżet) na podstawie danych źródłowych (lata 2017-2021). W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano ryzyko złamań wyznaczone w oparciu o dane NFZ dla ostatniego dostępnego roku, tj. 2021.
Parametryczne krzywe czasu do pierwszego złamania	Bkku: Wykładnicza Inne złamania: Weibulla	Bkku: log-normalna Inne złamania: log-logistyczna	Testowano rozkłady o drugim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę sumę kryteriów statystycznych AIC dla obu ramion
		Bkku: wykładnicza (romosozumab), log-normalna (alendronian) Inne złamania: wykładnicza (romosozumab), log-logistyczna (alendronian)	Testowano rozkłady o najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne AIC niezależnie dla każdego z ramion
		Bkku: Weibulla (romosozumab), wykładnicza (alendronian) Inne złamania: Weibulla (romosozumab), Weibulla (alendronian)	Testowano rozkłady o drugim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne AIC niezależnie dla każdego z ramion
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian	0,64: 1 rok 0,38: kolejne lata	0,49: 1 rok 0,27: kolejne lata 0,84: 1 rok 0,54: kolejne lata	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla RR [5] Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla RR [5]
Część zwiększonej śmiertelności (w stosunku do śmiertelności w populacji ogólnej) po złamaniu związana z samym złamaniem	30%	20% 40%	W analizie podstawowej przyjęto 30% zgodnie z opublikowanymi analizami ekonomicznymi [67,92,88,110], w analizie wrażliwości arbitralnie testowano alternatywne wartości parametru.
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania	8 lat	3 lata	Przyjęto wariant minimalny na podstawie [43]
		10 lat	Przyjęto wariant maksymalny na podstawie [15,92,120]

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Użyteczności			
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości minimalne	Tabela 15 (średnia)	Tabela 15 (LCI)	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości dolnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości maksymalne		Tabela 15 (UCI)	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych
Spadek użyteczności po złamaniach: Ström 2008 [109]	Tabela 15	Tabela 16	Testowano alternatywny zbiór parametrów wyznaczony poprzez wartości z publikacji włączonej do przeglądu użyteczności (skorygowane zgodnie z przypisaniami pod tabelą)
Spadek użyteczności po złamaniach: Bae 2020 [9]			
Koszty i zużycie zasobów			
Czas leczenia	5 lat	3 lata 4 lata	Pacjentki otrzymują leczenie łącznie przez 5 lat, co jest zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych stosowanych w osteoporozie [26,28]. W analizie wrażliwości testowano krótsze przedziały czasowe.
Koszty komparatorów		Perspektywa NFZ: Bisfosfoniary: 85,93 PLN Denosumab: 882,92 PLN	
	Perspektywa NFZ: Bisfosfoniary: 158,72 PLN Denosumab: 1 216,95 PLN	Perspektywa wspólna: Bisfosfoniary: 122,72 PLN Denosumab: 1 216,95 PLN	
	Perspektywa wspólna: Bisfosfoniary: 164,88 PLN Denosumab: 1 261,32 PLN	Perspektywa NFZ: Bisfosfoniary: 183,98 PLN Denosumab: 1 261,32 PLN	Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 1.4.2
		Perspektywa wspólna: Bisfosfoniary: 193,31 PLN Denosumab: 1 261,32 PLN	
Koszty leczenia złamań	Tabela 48	-15% +15%	W związku z dużą liczbą parametrów wpływających na całkowite koszty leczenia złamań, w ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których koszty te zostały zmniejszone bądź zwiększone o 15%.

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Odsetek pacjentek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bliższego końca kości udowej	Tabela 51	13,8%	W analizie podstawowej przyjęto różne wartości w podziale na poszczególne grupy wiekowe, w ramach analizy wrażliwości testowano jednakowe wartości minimalne i maksymalne przyjęte dla wszystkich przedziałów wiekowych.
		36,7%	
Parametry ogólne			
Horyzont czasowy	Dożywotni	10 lat	Testowano warianty z krótszym horyzontem czasowym analizy
		20 lat	
Dyskontowanie	5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Wytycznymi HTA [3]

1.5.1. Parametry testowane w probabilistycznej analizie wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Dla każdej symulacji obliczane są oczekiwane koszty i efekty zdrowotne dla każdej z ocenianych technologii medycznych (oraz różnice interwencja vs komparatory). Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Rozrzut i przypisane rozkłady dla zmiennych uwzględnionych w ramach analizy PSA przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości wyjściowe (średnie) parametrów zostały zestawione w modelu ekonomicznym („*Model parameters*”; w bieżącym dokumencie nie przedstawiono wartości średnich mając na uwadze dużą liczbę testowanych parametrów, wynikającą z podziału niektórych zmiennych w zależności od lat pacjentek lub grup wiekowych).

Tabela 53. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości

Parametr	Rozkład PSA	Rozrzut
Częstość złamań w populacji ogólnej	Gamma	SE = 0,1 wartości wyjściowej
Śmiertelność w populacji ogólnej	Beta	SE = 0,1 wartości wyjściowej
Zwiększone ryzyko zgonu w następstwie złamania (RR)	Log-normalny	SE = 0,1 zlogarytmizowanej wartości wyjściowej
Wzrost ryzyka względnego złamań dla spadku BMD o jedno odchylenie standardowe	Log-normalny	SE lub przedział ufności z publikacji źródłowej
Wzrost ryzyka względnego złamań u pacjentek z wcześniejszym złamaniem kręgosłupa	Log-normalny	SE lub przedział ufności z publikacji źródłowej
Wzrost ryzyka względnego złamań u pacjentek z wcześniejszymi wielokrotnymi złamaniami kręgosłupa	Log-normalny	SE = 0,1 wartości wyjściowej

Parametr	Rozkład PSA	Rozrzut
Chorobowość wcześniejszych złamań kręgosłupa w populacji ogólnej	Beta	SE = 0,1 wartości wyjściowej
Ryzyko złamań bkku i innych romosozumab vs alendronian: parametryczne krzywe przeżycia	Normalny	Wyznaczone w oparciu o parametry rozkładów i dekompozycję Cholesky'ego (dostępną w modelu)
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian	Log-normalny	SE lub przedział ufności z publikacji źródłowej
Ryzyko względne złamań alendronian vs brak leczenia	Log-normalny	SE lub przedział ufności z publikacji źródłowej
Ryzyko względne złamań denosumab vs brak leczenia	Log-normalny	SE lub przedział ufności z publikacji źródłowej
Koszty badań diagnostycznych i monitorowania terapii romosozumabem	Gamma	SE = 0,1 wartości wyjściowej
Koszty wizyt ambulatoryjnych	Gamma	SE = 0,1 wartości wyjściowej
Koszty leczenia złamań	Gamma	SE = 0,1 wartości wyjściowej
Koszty opieki długoterminowej po złamaniu kości udowej	Gamma	SE = 0,1 wartości wyjściowej
Odsetek pacjentek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach kości udowej	Beta	SE = 0,1 wartości wyjściowej
Użyteczności w populacji ogólnej	Beta	SE lub przedział ufności z publikacji źródłowej
Spadek użyteczności po złamaniu	Gamma	SE lub przedział ufności z publikacji źródłowej

1.6. Analiza progowa

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [40] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczowej wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 [47] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 63 460 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 PLN).

W analizie progowej wyznaczono cenę progową opakowań jednostkowych produktu leczniczego Evenity®. Przez cenę progową rozumie się cenę zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu romosozumabu zamiast BSC, jest równy wysokości progu opłacalności. Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [104] wyniki analizy progowej przedstawiono względem analizy podstawowej oraz każdego wariantu deterministycznej analizy wrażliwości.

Analiza kliniczna wykazała istnienie dodatkowego efektu zdrowotnego wynikającego ze stosowania romosozumabu w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej leczenia ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej w Polsce: przedstawiciela grupy doustnych bisfosfonianów - alendronianu [52]. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy progowej wskazanej w par. 5 ust. 6 Wymagań minimalnych [104] (nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [122]).

1.7. Wyniki analizy ekonomicznej: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary

1.7.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (romosozumab, doustne bisfosfoniary). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednej „uśrednionej” pacjentki w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 54. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Konsekwencje zdrowotne		Romosozumab	Doustne bisfosfoniary
Lata życia skorygowane o jakość (QALY): niezdykontowane		■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY): zdykontowane		■	■
Lata życia (LYG): niezdykontowane		■	■
Lata życia (LYG): zdykontowane		■	■
Liczba złamań: po 1 roku	Kość udowa	0,01	0,02
	Kręgosłup	0,01	0,01
	Inne złamania	0,05	0,06
Liczba złamań: po 2 latach	Kość udowa	0,02	0,03
	Kręgosłup	0,01	0,03
	Inne złamania	0,10	0,12
Liczba złamań: po 3 latach	Kość udowa	0,03	0,05
	Kręgosłup	0,02	0,04
	Inne złamania	0,14	0,18
Liczba złamań: po 4 latach	Kość udowa	0,04	0,07
	Kręgosłup	0,02	0,05
	Inne złamania	0,19	0,24
Liczba złamań: po 5 latach	Kość udowa	0,06	0,10
	Kręgosłup	0,03	0,07
	Inne złamania	0,24	0,30
Liczba złamań: po 10 latach	Kość udowa	0,25	0,32
	Kręgosłup	0,11	0,17
	Inne złamania	0,51	0,61
Liczba złamań: horyzont dożywotni	Kość udowa	0,54	0,60
	Kręgosłup	0,27	0,33
	Inne złamania	0,93	1,05

Tabela 55. Zestawienie kosztów

Koszty [PLN]	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Romosozumab	Doustne bisfosfoniary	Romosozumab	Doustne bisfosfoniary
Koszty leków – z RSS	█	662	█	687
Koszty leków – bez RSS	31 499	662	31 519	687
Koszty monitorowania terapii i podania leków	2 353	494	2 353	494
Koszty związane ze złamaniami	29 953	35 233	30 029	35 324
Razem – z RSS	█	█	█	█
Razem – bez RSS	63 805	36 388	63 900	36 506

1.7.2. Analiza podstawowa

1.7.2.1. Perspektywa NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Evenity®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 56. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant z RSS

Parametr	Romosozumab	Doustne bisfosfoniary	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	█	36 388	█
Całkowite QALY	█	█	█
ICUR (Romosozumab vs doustne bisfosfoniary) [PLN/QALY]		█	
Cena progowa produktu Evenity® [PLN]		█	

W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie z udziałem romosozumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem – doustnych bisfosfoniarów. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi █.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Evenity®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 57. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant bez RSS

Parametr	Romosozumab	Doustne bisfosfoniary	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	63 805	36 388	27 416
Całkowite QALY	█	█	█
ICUR (Romosozumab vs doustne bisfosfoniary) [PLN/QALY]		239 627	
Cena progowa produktu Evenity® [PLN]		█	

W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie z udziałem romosozumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem – doustnych bisfosfonianów. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność wynosi 239 627 PLN/QALY.

1.7.2.2. Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Evenity®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 58. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniany: wariant z RSS

Parametr	Romosozumab	Doustne bisfosfoniany	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	■	36 506	■
Całkowite QALY	■	■	■
ICUR (Romosozumab vs doustne bisfosfoniany) [PLN/QALY]		■	
Cena progowa produktu Evenity® [PLN]		■	

W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie z udziałem romosozumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem – doustnych bisfosfonianów. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność wynosi ■.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Evenity®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 59. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniany: wariant bez RSS

Parametr	Romosozumab	Doustne bisfosfoniany	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	63 900	36 506	27 395
Całkowite QALY	■	■	■
ICUR (Romosozumab vs doustne bisfosfoniany) [PLN/QALY]		239 440	
Cena progowa produktu Evenity® [PLN]		■	

W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie z udziałem romosozumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem – doustnych bisfosfonianów. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność wynosi 239 440 PLN/QALY.

1.7.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.

1.7.3.1. Perspektywa NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfony: wariant z RSS

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bisfosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCB [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	█	█	36 388	█	█	█	█	█
Charakterystyka wyjściowa populacji: subpopulacja 1	█	█	40 481	█	█	█	█	█
Ryzyko złamań w populacji ogólnej: dane NFZ (2021)	█	█	35 951	█	█	█	█	█
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie	█	█	36 388	█	█	█	█	█
Krzywe parametryczne: pierwsze najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	█	█	36 388	█	█	█	█	█
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	█	█	36 388	█	█	█	█	█
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: minimum	█	█	36 388	█	█	█	█	█
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: maksimum	█	█	36 388	█	█	█	█	█
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: minimum	█	█	37 135	█	█	█	█	█
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: maksimum	█	█	35 652	█	█	█	█	█
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: minimum	█	█	36 642	█	█	█	█	█

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bifosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCBR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa			36 388					
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: maksimum			36 369					
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości minimalne			36 388					
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości maksymalne			36 388					
Spadek użyteczności po złamaniach: Ström 2008 [109]			36 388					
Spadek użyteczności po złamaniach: Bae 2020 [9]			36 388					
Czas leczenia: 4 lata			37 812					
Czas leczenia: 3 lata			39 209					
Koszty komparatorów: minimum			36 085					
Koszty komparatorów: maksimum			36 494					
Koszty leczenia złamań: minimum			34 138					
Koszty leczenia złamań: maksimum			38 639					
Odszetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: minimum			28 072					
Odszetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: maksimum			47 923					
Horyzont czasowy: 10 lat			16 859					
Horyzont czasowy: 20 lat			34 541					
Brak dyskontowania			64 250					

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto długość leczenia równą 3 i 4 lata oraz horyzont czasowy 10 lat. Z kolei największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej odnotowano dla spadków użyteczności po złamaniach na podstawie publikacji Bae 2020 [9], braku dyskontowania oraz scenariusza z alternatywnymi parametrycznymi czasami do pierwszego złamania.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfony: wariant bez RSS

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bisfosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy* [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 805	█	36 388	█	27 416	█	239 627	█
Charakterystyka wyjściowa populacji: subpopulacja 1	67 178	█	40 481	█	26 697	█	236 970	█
Ryzyko złamań w populacji ogólnej: dane NFZ [2021]	63 397	█	35 951	█	27 447	█	244 364	█
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie	62 349	█	36 388	█	25 960	█	201 246	█
Krzywe parametryczne: pierwsze najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	64 002	█	36 388	█	27 613	█	253 697	█
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	63 152	█	36 388	█	26 764	█	221 015	█
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: minimum	63 782	█	36 388	█	27 393	█	217 993	█
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: maksimum	63 836	█	36 388	█	27 448	█	277 207	█
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: minimum	64 372	█	37 135	█	27 237	█	257 597	█
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: maksimum	63 244	█	35 652	█	27 593	█	224 469	█

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bifosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCBR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy* [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 805		36 388		27 416		239 627	
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: minimum	63 956		36 642		27 315		249 963	
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: maksimum	63 793		36 369		27 424		239 003	
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości minimalne	63 805		36 388		27 416		220 700	
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości maksymalne	63 805		36 388		27 416		261 475	
Spadek użyteczności po złamaniach: Ström 2008 [109]	63 805		36 388		27 416		263 026	
Spadek użyteczności po złamaniach: Bae 2020 [9]	63 805		36 388		27 416		157 100	
Czas leczenia: 4 lata	66 336		37 812		28 524		302 865	
Czas leczenia: 3 lata	68 765		39 209		29 557		410 542	
Koszty komparatorów: minimum	63 572		36 085		27 487		240 249	
Koszty komparatorów: maksimum	63 885		36 494		27 392		239 412	
Koszty leczenia złamań: minimum	61 895		34 138		27 757		242 606	
Koszty leczenia złamań: maksimum	65 715		38 639		27 076		236 649	
Odszetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: minimum	56 464		28 072		28 393		248 161	
Odszetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: maksimum	72 929		47 923		25 007		218 565	
Horyzont czasowy: 10 lat	45 341		16 859		28 481		341 155	

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bifosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	K.CER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 805		36 388		27 416		239 627	
Horyzont czasowy: 20 lat	61 974		34 541		27 433		242 983	
Brak dyskontowania	89 751		64 250		25 501		167 189	

Wyniki analizy w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostają spójne w rezultatach uzyskanymi przy przyjęciu RSS.

1.7.3.2. Perspektywa wspólna (pacjent+NFZ)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne bifosfony: wariant z RSS

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bifosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	K.CER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa			36 506					
Charakterystyka wyjściowa populacji: subpopulacja 1			40 599					
Ryzyko złamań w populacji ogólnej: dane NFZ (2021)			36 067					
Krzywe parametryczne: drugie najniższe dopasowanie			36 506					
Krzywe parametryczne: pierwsze najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion			36 506					
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion			36 506					

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bifosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCBR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	36 506	██████████	██████████	██████████	██████████	
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian; minimum	██████████	██████████	36 506	██████████	██████████	██████████	██████████	
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian; maksimum	██████████	██████████	36 506	██████████	██████████	██████████	██████████	
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem; minimum	██████████	██████████	37 253	██████████	██████████	██████████	██████████	
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem; maksimum	██████████	██████████	35 768	██████████	██████████	██████████	██████████	
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania; minimum	██████████	██████████	36 759	██████████	██████████	██████████	██████████	
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania; maksimum	██████████	██████████	36 486	██████████	██████████	██████████	██████████	
Spadek użyteczności po złamaniach; wartości minimalne	██████████	██████████	36 506	██████████	██████████	██████████	██████████	
Spadek użyteczności po złamaniach; wartości maksymalne	██████████	██████████	36 506	██████████	██████████	██████████	██████████	
Spadek użyteczności po złamaniach; Ström 2008 [109]	██████████	██████████	36 506	██████████	██████████	██████████	██████████	
Spadek użyteczności po złamaniach; Bae 2020 [9]	██████████	██████████	36 506	██████████	██████████	██████████	██████████	
Czas leczenia: 4 lata	██████████	██████████	37 930	██████████	██████████	██████████	██████████	
Czas leczenia: 3 lata	██████████	██████████	39 329	██████████	██████████	██████████	██████████	
Koszty komparatorów; minimum	██████████	██████████	36 330	██████████	██████████	██████████	██████████	
Koszty komparatorów; maksimum	██████████	██████████	36 624	██████████	██████████	██████████	██████████	

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bifosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy* [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa			36 506					
Koszty leczenia złamań: minimum			34 241					
Koszty leczenia złamań: maksimum			38 770					
Odsiatek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach boku: minimum			28 189					
Odsiatek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach boku: maksimum			48 040					
Horyzont czasowy: 10 lat			16 945					
Horyzont czasowy: 20 lat			34 656					
Brak dyskontowania			64 421					

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto długość leczenia równą 3 i 4 lata oraz horyzont czasowy 10 lat. Z kolei największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej odnotowano dla spadków użyteczności po złamaniach na podstawie publikacji Bae 2020 [9], braku dyskontowania oraz scenariusza z alternatywnymi krzywymi parametrycznymi czasu do pierwszego złamania.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne bifosfony: wariant bez RS5

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bifosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy* [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 900		36 506		27 395		239 440	
Charakterystyka wyjściowa populacji: subpopulacja 1	67 275		40 599		26 676		236 782	

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bisfosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCBR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 900		36 506		27 395		239 440	
Ryzyko złamań w populacji ogólnej: dane NFZ (2021)	63 492		36 067		27 425		244 176	
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie	62 442		36 506		25 937		201 063	
Krzywe parametryczne: pierwsze najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	64 098		36 506		27 593		253 509	
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	63 247		36 506		26 741		220 830	
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: minimum	63 876		36 506		27 371		217 811	
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: maksimum	63 934		36 506		27 428		277 010	
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: minimum	64 469		37 253		27 215		257 391	
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: maksimum	63 339		35 768		27 571		224 297	
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: minimum	64 052		36 759		27 293		249 765	
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: maksimum	63 888		36 486		27 403		238 816	
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości minimalne	63 900		36 506		27 395		220 528	
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości maksymalne	63 900		36 506		27 395		261 270	

Wariant analizy	Romoszumab		Doustne bifosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCBR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 900		36 506		27 395		239 440	
Spadek użyteczności po złamaniach: Ström 2008 [109]	63 900		36 506		27 395		262 820	
Spadek użyteczności po złamaniach: Bae 2020 [9]	63 900		36 506		27 395		156 977	
Czas leczenia: 4 lata	66 436		37 930		28 506		302 669	
Czas leczenia: 3 lata	68 870		39 329		29 541		410 330	
Koszty komparatorów: minimum	63 766		36 330		27 436		239 800	
Koszty komparatorów: maksimum	63 991		36 624		27 367		239 197	
Koszty leczenia złamań: minimum	61 979		34 241		27 738		242 438	
Koszty leczenia złamań: maksimum	65 822		38 770		27 052		236 441	
Odszetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: minimum	56 560		28 189		28 371		247 973	
Odszetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: maksimum	73 025		48 040		24 985		218 378	
Horyzont czasowy: 10 lat	45 404		16 945		28 460		340 894	
Horyzont czasowy: 20 lat	62 068		34 656		27 412		242 792	
Brak dyskontowania	89 897		64 421		25 476		167 025	

Wyniki analizy w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielnia ryzyka pozostają spójne w rezultatach uzyskanymi przy przyjęciu RSS.

1.7.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- Wykresu (*incremental*) *scatter plot* przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na oś odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

1.7.4.1. Perspektywa NFZ

Tabela 64. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Romosozumab	Doustne bisfosfoniany	Romosozumab	Doustne bisfosfoniany			
Średnia	■	■	■	■	■	■	■
SD	■	■	■	■	■	■	
Percentyl 2,5%	■	■	■	■	■	■	
Percentyl 97,5%	■	■	■	■	■	■	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do doustnych bisfosfonianów. Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi ■.

[Redacted content]

[Redacted content]

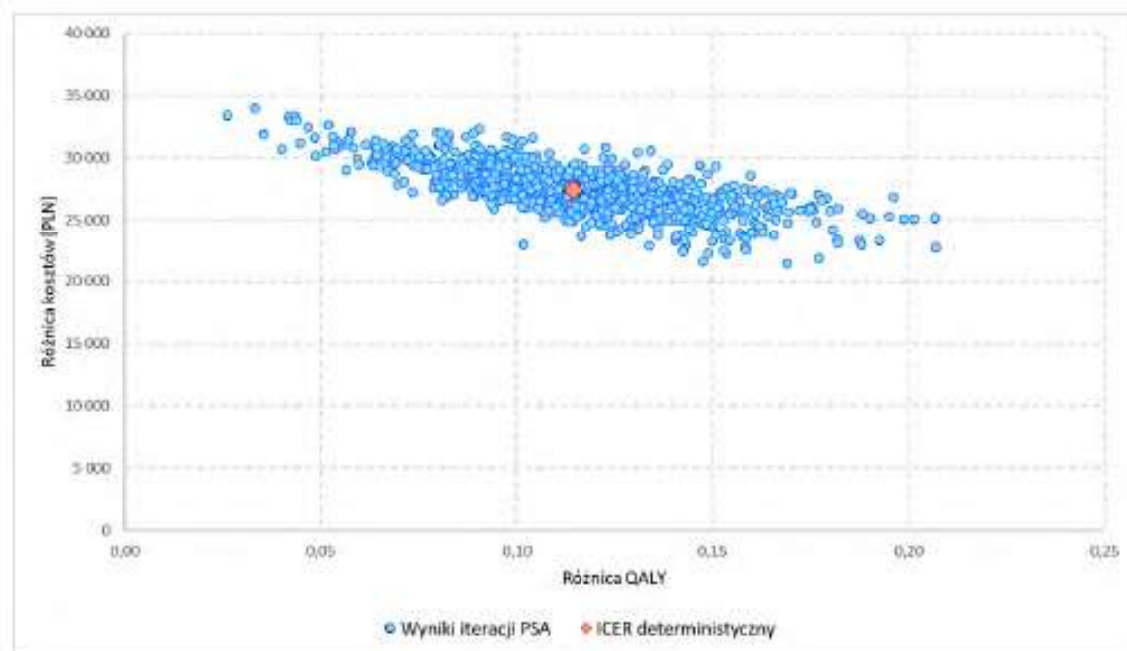
[Redacted content]

Tabela 65. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS

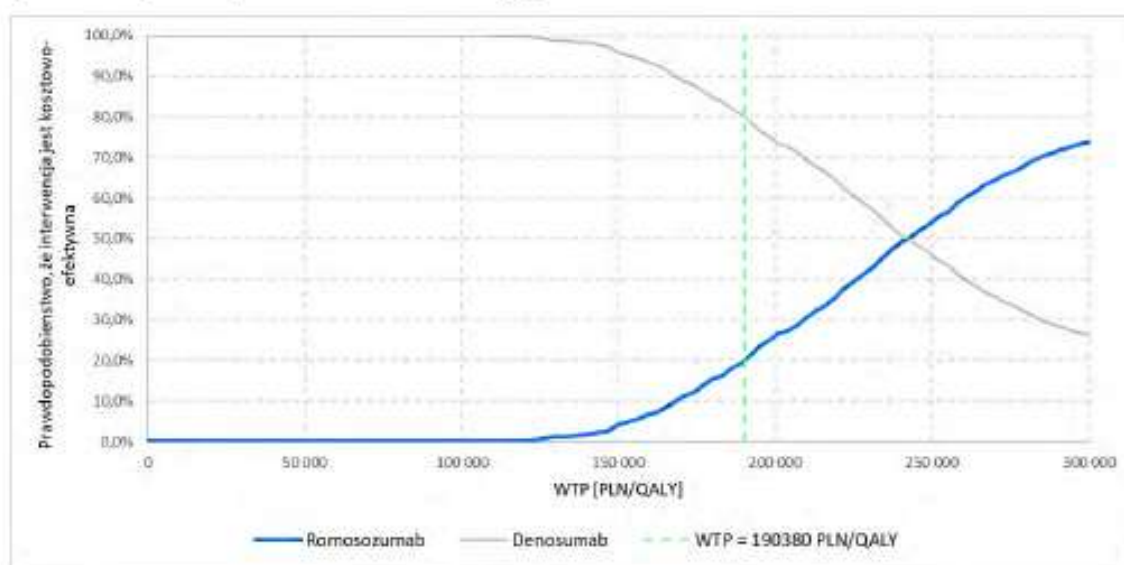
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Romosozumab	Doustne bisfosfoniawy	Romosozumab	Doustne bisfosfoniawy			
Średnia	63 956	36 419	■	■	27 537	■	240 953
SD	3 649	3 960	■	■	1 931	■	
Percentyl 2,5%	57 430	29 259	■	■	23 643	■	
Percentyl 97,5%	71 408	44 758	■	■	31 420	■	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do doustnych bisfosfoniaw. Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi 19,8%.

Rysunek 8. Scatter plot: wariant bez uwzględnienia RSS



Rysunek 9. Krzywa akceptowalności: wariant bez uwzględnienia RSS



1.7.4.2. Perspektywa wspólna (pacjent+NFZ)

Tabela 66. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Romosozumab	Doustne bisfosfoniany	Romosozumab	Doustne bisfosfoniany			
Średnia	■	■	■	■	■	■	■
SD	■	■	■	■	■	■	■
Percentył 2,5%	■	■	■	■	■	■	■
Percentył 97,5%	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do doustnych bisfosfonianów. Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi ■.

[Redacted content]

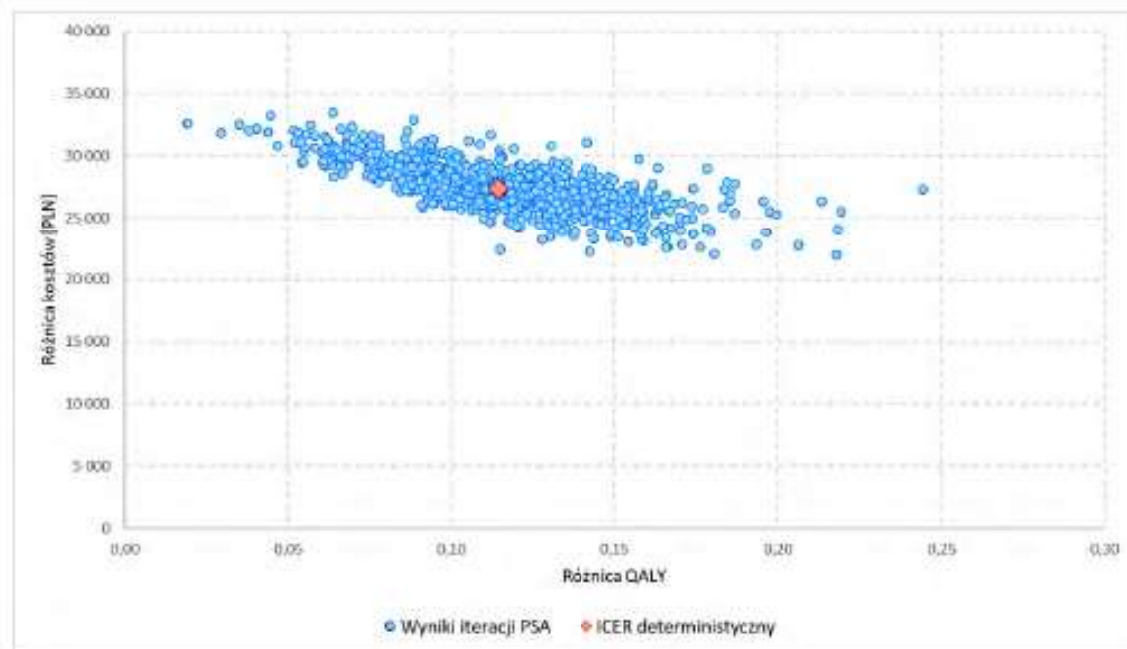
[Redacted content]

Tabela 67. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS

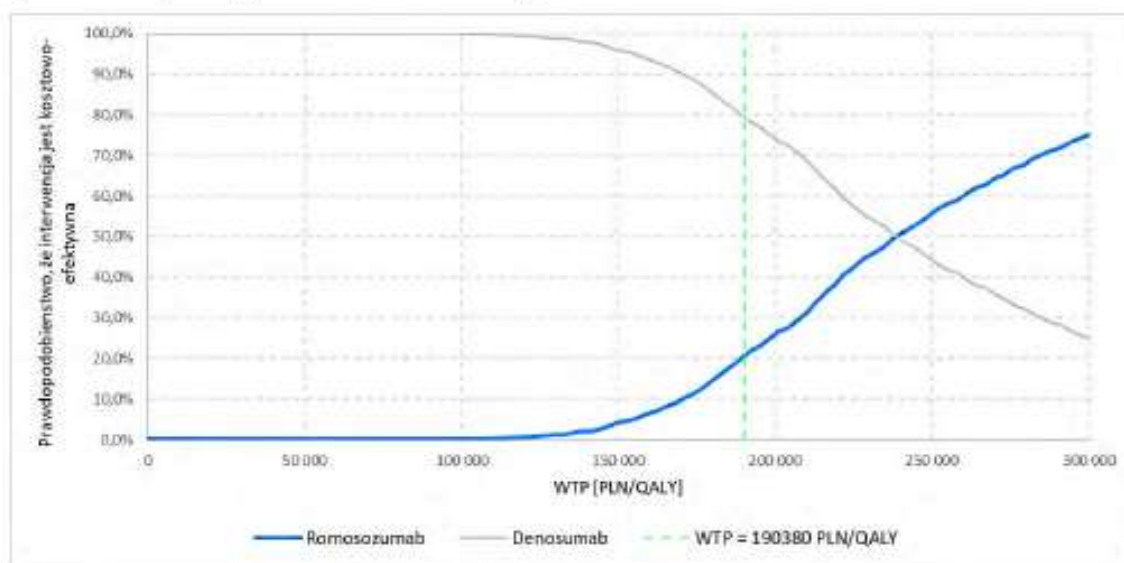
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Romosozumab	Doustne bisfosfoniawy	Romosozumab	Doustne bisfosfoniawy			
Średnia	64 344	36 888	■	■	27 456	■	239 205
SD	3 860	4 174	■	■	1 881	■	
Percentyl 2,5%	57 424	29 471	■	■	23 823	■	
Percentyl 97,5%	72 378	45 648	■	■	31 331	■	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do doustnych bisfosfoniaw. Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi 20,6%.

Rysunek 12. Scatter plot: wariant bez uwzględnienia RSS



Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: wariant bez uwzględnienia RSS



1.8. Wyniki analizy ekonomicznej: porównanie romosozumab vs denosumab

1.8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje prezentację kosztów oraz wyników zdrowotnych porównywanych terapii (romosozumab, denosumab). Przedstawione wartości dotyczą leczenia jednej „uśrednionej” pacjentki w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 68. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Konsekwencje zdrowotne		Romosozumab	Denosumab
Lata życia skorygowane o jakość (QALY): niezdykontowane		■	■
Lata życia skorygowane o jakość (QALY): zdykontowane		■	■
Lata życia (LYG): niezdykontowane		■	■
Lata życia (LYG): zdykontowane		■	■
Liczba złamań: po 1 roku	Kość udowa	0,01	0,02
	Kręgosłup	0,01	0,01
	Inne złamania	0,05	0,06
Liczba złamań: po 2 latach	Kość udowa	0,02	0,03
	Kręgosłup	0,01	0,02
	Inne złamania	0,10	0,12
Liczba złamań: po 3 latach	Kość udowa	0,03	0,05
	Kręgosłup	0,02	0,03
	Inne złamania	0,14	0,17
Liczba złamań: po 4 latach	Kość udowa	0,04	0,07
	Kręgosłup	0,02	0,04
	Inne złamania	0,19	0,23
Liczba złamań: po 5 latach	Kość udowa	0,06	0,09
	Kręgosłup	0,03	0,06
	Inne złamania	0,24	0,29
Liczba złamań: po 10 latach	Kość udowa	0,25	0,31
	Kręgosłup	0,11	0,15
	Inne złamania	0,51	0,60
Liczba złamań: horyzont dożywotni	Kość udowa	0,54	0,60
	Kręgosłup	0,27	0,32
	Inne złamania	0,93	1,03

Tabela 69. Zestawienie kosztów

Koszty [PLN]	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Romosozumab	Denosumab	Romosozumab	Denosumab
Koszty leków – z RSS	■	■	■	■
Koszty leków – bez RSS	31 499	5 074	31 519	5 259
Koszty monitorowania terapii i podania leków	2 353	1 364	2 353	1 364
Koszty związane ze złamaniami (ogółem)	29 953	34 588	30 029	34 676
Razem – z RSS	■	■	■	■
Razem – bez RSS	63 805	41 025	63 900	41 299

1.8.2. Analiza podstawowa

1.8.2.1. Perspektywa NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Evenity®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 70. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs denosumab: wariant z RSS

Parametr	Romosozumab	Denosumab	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
ICUR (Romosozumab vs denosumab) [PLN/QALY]		■	
Cena progowa produktu Evenity® [PLN]		■	

W dożywotnym horyzoncie czasowym leczenie z udziałem romosozumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem – denosumabu. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność wynosi ■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Evenity®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 71. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs denosumab: wariant bez RSS

Parametr	Romosozumab	Denosumab	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	63 805	41 025	22 780
Całkowite QALY	■	■	■
ICUR (Romosozumab vs denosumab) [PLN/QALY]		245 833	
Cena progowa produktu Evenity® [PLN]		■	

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem romosozumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem – denosumabu. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność wynosi 245 833 PLN/QALY.

1.8.2.2. Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Evenity®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 72. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs denosumab: wariant z RSS

Parametr	Romosozumab	Denosumab	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
ICUR (Romosozumab vs denosumab) [PLN/QALY]		■	
Cena progowa produktu Evenity® [PLN]		■	

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem romosozumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem – denosumabu. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność wynosi ■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Evenity®. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla przyjętego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 73. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs denosumab: wariant bez RSS

Parametr	Romosozumab	Denosumab	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	63 900	41 299	22 602
Całkowite QALY	■	■	■
ICUR (Romosozumab vs denosumab) [PLN/QALY]		243 914	
Cena progowa produktu Evenity® [PLN]		■	

W dożywotnim horyzoncie czasowym leczenie z udziałem romosozumabu wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, a także z wyższymi kosztami całkowitymi w porównaniu do obecnie stosowanej praktyki klinicznej w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem – denosumabu. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-żyteczność wynosi 243 914 PLN/QALY.

1.8.3. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w formie tabelarycznej.

1.8.3.1. Perspektywa NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 74. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs de nosumab: wariant z RSS

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KICR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Charakterystyka wyjściowa populacji: subpopulacja 1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ryzyko złamań w populacji ogólnej: dane NFZ (2021)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywe parametryczne: pierwsze najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa								
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: maksimum								
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości minimalne								
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości maksymalne								
Spadek użyteczności po złamaniach: Ström 2008 [109]								
Spadek użyteczności po złamaniach: Bae 2020 [9]								
Czas leczenia: 4 lata								
Czas leczenia: 3 lata								
Koszty komparatorów: minimum								
Koszty komparatorów: maksimum								
Koszty leczenia złamań: minimum								
Koszty leczenia złamań: maksimum								
Odsetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: minimum								
Odsetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: maksimum								
Horyzont czasowy: 10 lat								
Horyzont czasowy: 20 lat								
Brak dyskontowania								

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto długość leczenia równą 3 i 4 lata oraz horyzont czasowy 10 lat. Z kolei największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej odnotowano dla spadków użyteczności po złamaniach na podstawie publikacji Bae 2020 [9], braku dyskontowania oraz scenariusza z alternatywnymi parametrycznymi czasami do pierwszego złamania.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs denosumab: wariant bez RSS

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy* [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 805		41 025		22 780		245 833	
Charakterystyka wyjściowa populacji: subpopulacja 1	67 178		45 040		22 138		238 406	
Ryzyko złamań w populacji ogólnej: dane NFZ [2021]	63 397		40 591		22 806		250 363	
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie	62 349		41 025		21 323		198 824	
Krzywe parametryczne: pierwsze najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	64 002		41 025		22 976		263 813	
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	63 152		41 025		22 127		222 728	
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: minimum	63 782		41 025		22 757		218 999	
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: maksimum	63 836		41 025		22 811		295 228	
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: minimum	64 372		41 744		22 628		263 795	
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: maksimum	63 244		40 316		22 928		230 630	

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy* [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 805		41 025		22 780		245 833	
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: minimum	63 956		41 257		22 699		255 895	
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: maksimum	63 793		41 008		22 785		245 249	
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości minimalne	63 805		41 025		22 780		226 728	
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości maksymalne	63 805		41 025		22 780		268 727	
Spadek użyteczności po złamaniach: Ström 2008 [109]	63 805		41 025		22 780		279 723	
Spadek użyteczności po złamaniach: Bae 2020 [9]	63 805		41 025		22 780		161 641	
Czas leczenia: 4 lata	66 336		41 721		24 615		325 020	
Czas leczenia: 3 lata	68 765		42 299		26 466		461 141	
Koszty komparatorów: minimum	63 572		39 633		23 940		258 355	
Koszty komparatorów: maksimum	63 885		41 210		22 675		244 707	
Koszty leczenia złamań: minimum	61 895		38 820		23 074		249 014	
Koszty leczenia złamań: maksimum	65 715		43 230		22 485		242 652	
Odsitek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: minimum	56 464		32 817		23 648		255 201	
Odsitek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: maksimum	72 929		52 284		20 645		222 796	
Horyzont czasowy: 10 lat	45 341		21 606		23 735		349 584	

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	K.CER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 805		41 025		22 780		245 833	
Horyzont czasowy: 20 lat	61 974		39 178		22 796		249 222	
Brak dyskontowania	89 751		69 191		20 559		166 590	

Wyniki analizy w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostają spójne w rezultatach uzyskanymi przy przyjęciu RSS.

1.8.3.2. Perspektywa wspólna (pacjent+NFZ)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 76. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs denosumab: wariant z RSS

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	K.CER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa								
Charakterystyka wyjściowa populacji: subpopulacja 1								
Ryzyko złamań w populacji ogólnej: dane NFZ (2021)								
Krzywe parametryczne: drugie najniższe dopasowanie								
Krzywe parametryczne: pierwsze najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion								
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion								

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian; minimum um	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian; maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem; minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem; maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania; minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania; maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Spadek użyteczności po złamaniach; wartości minimalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Spadek użyteczności po złamaniach; wartości maksymalne	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Spadek użyteczności po złamaniach; Ström, 2008 [109]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Spadek użyteczności po złamaniach; Bae, 2020 [9]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas leczenia: 4 lata	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Czas leczenia: 3 lata	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty komparatorów; minimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty komparatorów; maksimum	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	█	█	█	█	█	█	█	█
Koszty leczenia złamań: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Koszty leczenia złamań: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsiatek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach boku: minimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Odsiatek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach boku: maksimum	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy: 10 lat	█	█	█	█	█	█	█	█
Horyzont czasowy: 20 lat	█	█	█	█	█	█	█	█
Brak dyskontowania	█	█	█	█	█	█	█	█

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto długość leczenia równą 3 i 4 lata oraz horyzont czasowy 10 lat. Z kolei największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej odnotowano dla spadków użyteczności po złamaniach na podstawie publikacji Bae 2020 [9], braku dyskontowania oraz scenariusza z alternatywnymi parametrycznymi czasami do pierwszego złamania.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy deterministycznej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 77. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs denosumab: wariant bez RSS

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 900	█	41 299	█	22 602	█	243 914	█
Charakterystyka wyjściowa populacji: subpopulacja 1	67 275	█	45 315	█	21 961	█	236 490	█

Wariant analizy	Romosozumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCBR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 900	█	41 299	█	22 602	█	243 914	█
Ryzyko złamań w populacji ogólnej: dane NFZ (2021)	63 492	█	40 864	█	22 628	█	248 412	█
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie	62 442	█	41 299	█	21 143	█	197 146	█
Krzywe parametryczne: pierwsze najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	64 098	█	41 299	█	22 800	█	261 782	█
Krzywe parametryczne: drugie najlepsze dopasowanie niezależnie dla obu ramion	63 247	█	41 299	█	21 948	█	220 928	█
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: minimum	63 876	█	41 299	█	22 577	█	217 274	█
Ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian: maksimum	63 934	█	41 299	█	22 635	█	292 951	█
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: minimum	64 469	█	42 019	█	22 450	█	261 718	█
Zwiększona śmiertelność po złamaniu związana z samym złamaniem: maksimum	63 339	█	40 588	█	22 751	█	228 844	█
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: minimum	64 052	█	41 531	█	22 521	█	253 888	█
Czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania: maksimum	63 888	█	41 281	█	22 607	█	243 334	█
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości minimalne	63 900	█	41 299	█	22 602	█	224 958	█
Spadek użyteczności po złamaniach: wartości maksymalne	63 900	█	41 299	█	22 602	█	266 629	█

Wariant analizy	Romoszumab		Denosumab		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	KCBR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Analiza podstawowa	63 900		41 299		22 602		243 914	
Spadek użyteczności po złamaniach: Ström 2008 [109]	63 900		41 299		22 602		277 539	
Spadek użyteczności po złamaniach: Bae 2020 [9]	63 900		41 299		22 602		160 379	
Czas leczenia: 4 lata	66 436		41 970		24 466		323 055	
Czas leczenia: 3 lata	68 870		42 521		26 349		459 099	
Koszty komparatorów: minimum	63 766		41 114		22 652		244 458	
Koszty komparatorów: maksimum	63 991		41 299		22 692		244 893	
Koszty leczenia złamań: minimum	61 979		39 081		22 898		247 115	
Koszty leczenia złamań: maksimum	65 822		43 517		22 305		240 712	
Odszetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: minimum	56 560		33 090		23 470		253 282	
Odszetek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bku: maksimum	73 025		52 558		20 467		220 877	
Horyzont czasowy: 10 lat	45 404		21 847		23 557		346 961	
Horyzont czasowy: 20 lat	62 068		39 449		22 618		247 278	
Brak dyskontowania	89 897		69 536		20 361		164 984	

Wyniki analizy w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielnicia ryzyka pozostają spójne w rezultatach uzyskanymi przy przyjęciu RSS.

1.8.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, w formie tabelarycznej oraz w postaci:

- Wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość - QALY).

1.8.4.1. Perspektywa NFZ

Tabela 78. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Romosozumab	Denosumab	Romosozumab	Denosumab			
Średnia	■	■	■	■	■	■	■
SD	■	■	■	■	■	■	■
Percentyl 2,5%	■	■	■	■	■	■	■
Percentyl 97,5%	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach schemat romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do denosumabu. Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla proggu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi ■.

[Redacted content]

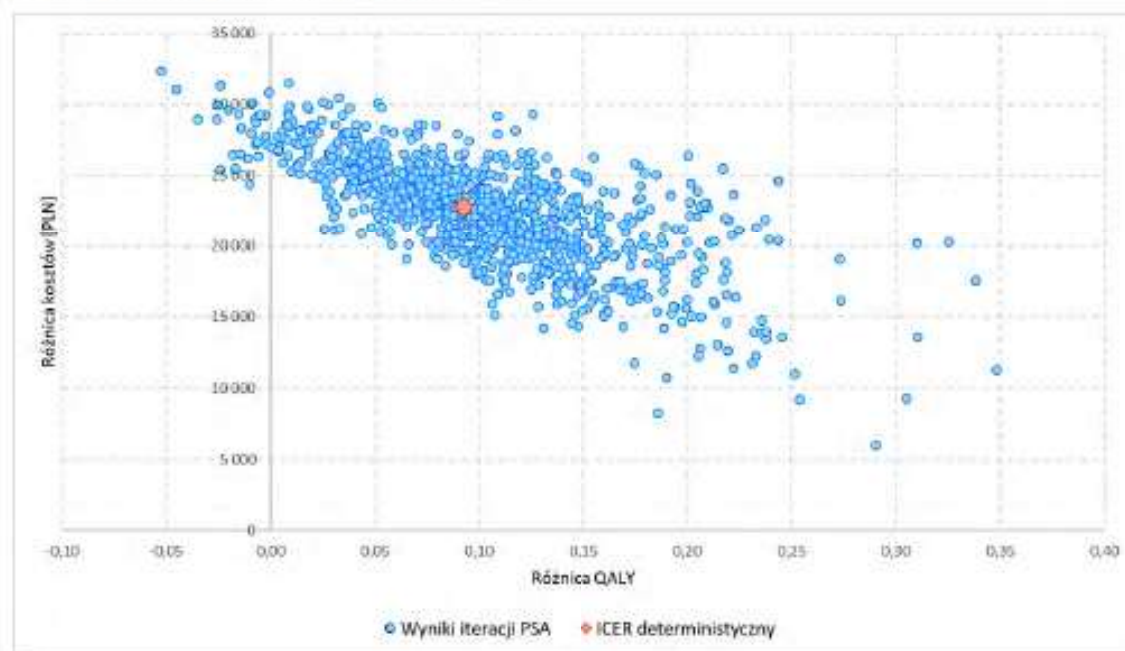
[Redacted content]

Tabela 79. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS

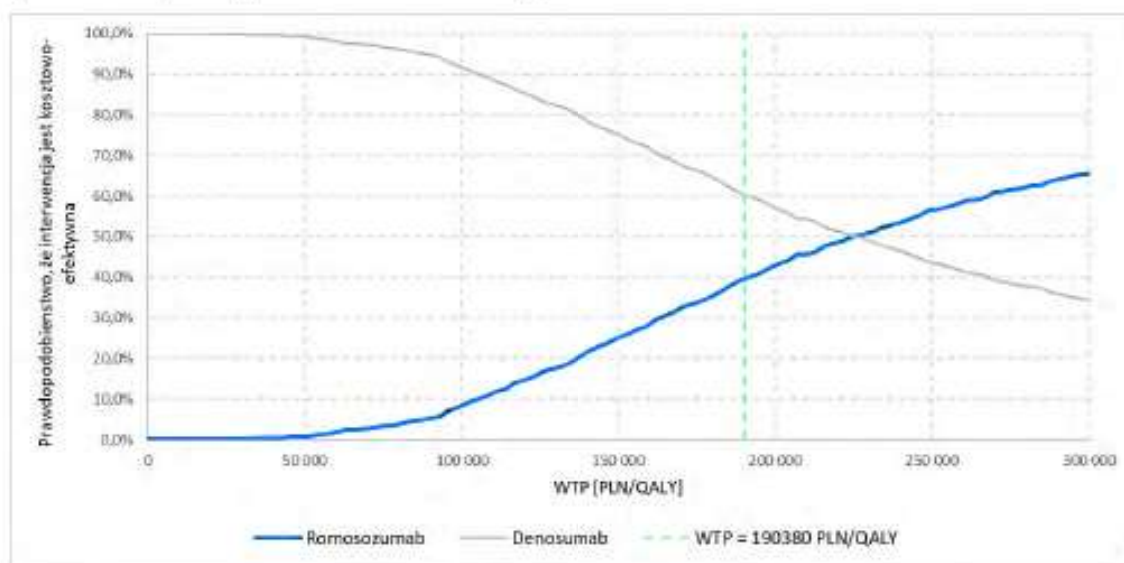
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Romosozumab	Denosumab	Romosozumab	Denosumab			
Średnia	64 150	41 755	█	█	22 395	█	218 864
SD	4 010	4 956	█	█	3 690	█	
Percentyl 2,5%	57 027	33 309	█	█	14 571	█	
Percentyl 97,5%	72 501	53 070	█	█	29 170	█	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach schemat romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do denosumabu. Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190380 PLN/QALY) wynosi 39,7%.

Rysunek 16. Scatter plot: wariant bez uwzględnienia RSS



Rysunek 17. Krzywa akceptowalności: wariant bez uwzględnienia RSS



1.8.4.2. Perspektywa wspólna (pacjent+NFZ)

Tabela 80. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS

Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Romosozumab	Denosumab	Romosozumab	Denosumab			
Średnia	■	■	■	■	■	■	■
SD	■	■	■	■	■	■	■
Percentył 2,5%	■	■	■	■	■	■	■
Percentył 97,5%	■	■	■	■	■	■	■

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). W 99,7% symulacji schemat romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do denosumabu. Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) wynosi ■.

[Redacted content]

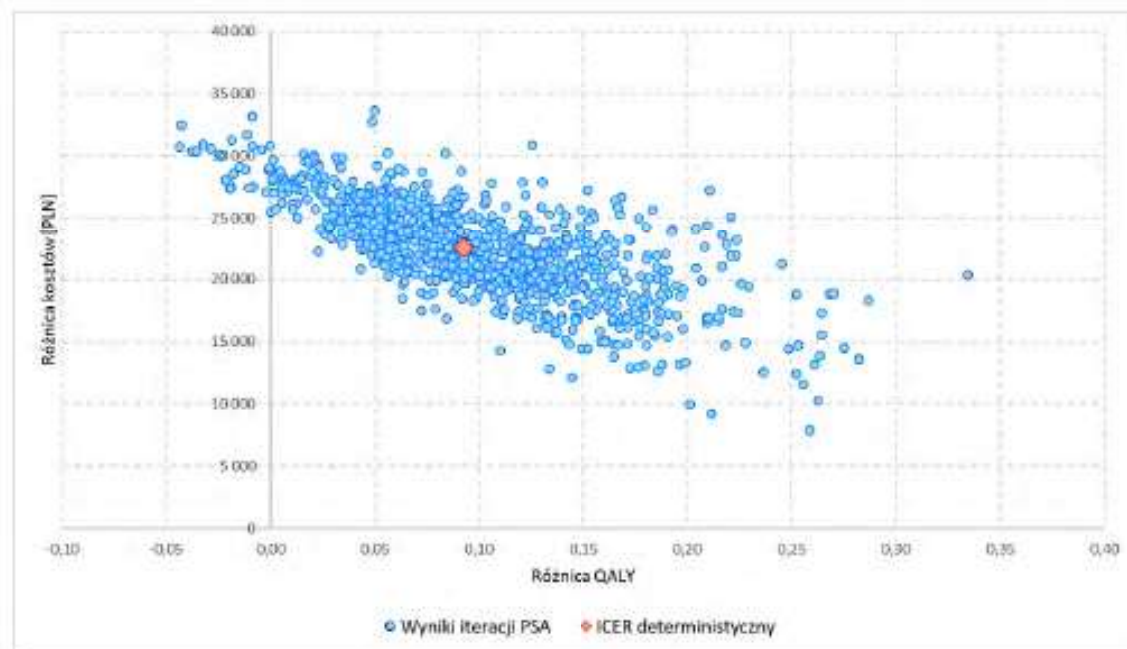
[Redacted content]

Tabela 81. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS

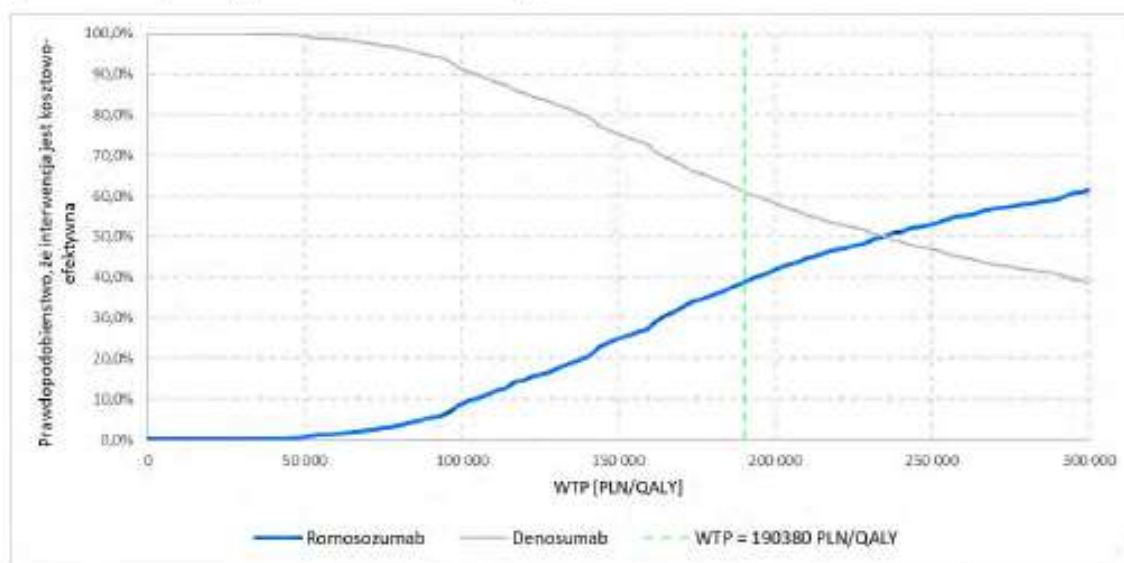
Parametr	Koszty całkowite [PLN]		QALY całkowite		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Romosozumab	Denosumab	Romosozumab	Denosumab			
Średnia	64 196	41 736	■	■	22 460	■	225 623
SD	3 837	4 824	■	■	3 767	■	
Percentyl 2,5%	57 576	33 576	■	■	14 680	■	
Percentyl 97,5%	72 616	52 598	■	■	29 632	■	

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach schemat romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do denosumabu. Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190380 PLN/QALY) wynosi 38,3%.

Rysunek 20. Scatter plot: wariant bez uwzględnienia RSS



Rysunek 21. Krzywa akceptowalności: wariant bez uwzględnienia RSS



1.9. Ograniczenia

Podstawowym komparatorem w analizie są doustne bisfosfoniary, aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych z osteoporozą pomenopauzalną, w tym z ciężką osteoporozą ze złamaniem, finansowana przez płatnika publicznego. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem doustnych bisfosfoniarów oszacowano na podstawie włączonego do analizy klinicznej [52] randomizowanego badania klinicznego ARCH [105], w którym porównywano skuteczność leczenia sekwencyjnego romosozumab (pierwsze 12 miesięcy terapii) – alendronian (kolejne 48 miesięcy) z leczeniem wyłącznie alendronianem. Jednakże wykorzystanie danych klinicznych wyłącznie dla alendronianu jako przedstawiciela grupy doustnych bisfosfoniarów jest uzasadnione, ponieważ alendronian i ryzedronian są finansowane w ramach tej samej grupy limitowej, a więc zgodnie z ustawą o refundacji [122] posiadają podobny efekt terapeutyczny (skuteczność i bezpieczeństwo) w leczeniu osteoporozy, a także nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących romosozumab z ryzedronianem w populacji docelowej.

W modelu wyróżniono trzy lokalizacje złamań przyporządkowując im stany zdrowotne: kości udowej, kręgosłupa oraz w lokalizacji innej niż kość udowa lub kręgosłup. Dane dla tak zdefiniowanej kategorii obejmującej „inne” złamania nie zawsze występują w publikacjach źródłowych, dlatego w analizie konieczne było przyjęcie następujących założeń

- Ryzyko złamań w populacji ogólnej - dane pozyskane od NFZ obejmowały następujące „inne” złamania: bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej. W celu wyznaczenia liczby złamań dla występującej w modelu kategorii „inne złamania” oszacowano jako odsetek złamań nie będących złamaniami bliższego końca kości udowej lub kręgosłupa stanowią złamania bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej. Wykorzystano wyniki pięciu publikacji, w których zaprezentowano liczbę złamań w podziale na poszczególne lokalizacje [10,119,71,4,99].
- Ryzyko względne złamania u pacjentek z jednym lub wieloma wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa w porównaniu z pacjentkami bez wcześniejszych złamań - przyjęto wartości raportowane dla złamań niekręgowych [14].

- Czas do pierwszego złamania w lokalizacji pozakregowej w badaniu ARCH [105] przyjęto jako źródło danych dla kategorii „inne” złamania.
- Ryzyka względne innych złamań bisfosfoniary vs brak leczenia oraz denosumab vs brak leczenia - przyjęto wartości raportowane dla kategorii *nonvertebral fractures* w metaanalizie Ayers 2023 [8].
- W modelu założono, że spadek użyteczności po złamaniu kości przedramienia [114] odpowiada spadkowi użyteczności po „innym” złamaniu.
- Koszty dla kategorii „inne złamania” wyznaczono jako średnie kosztów dla złamań dalszej nasady kości promieniowej, bliższej nasady kości ramiennej, żeber, obojczyka i miednicy, ważone ich częstością występowania obliczoną na podstawie danych z raportu Osteoporoza 2015 [99].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w analizie klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu w populacji pacjentek z pierwotną osteoporozą po menopauzie, leczonych uprzednio bisfosfoniarami. Przeprowadzono analizę pośrednią (wykorzystując wspólny komparator teryparatyd) w oparciu o dane dla punktów końcowych gęstość mineralna kości (BMD) – 12 miesięcy: pomiar w biodrze, pomiar w szyjce kości udowej oraz pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [52]. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu BMD mierzonego w obrębie biodra ($p=0,03$) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa ($p<0,001$) dla 12 miesięcy leczenia [52].

Jednak analiza pośrednia nie obejmuje wyników dla punktu końcowego ryzyko złamań, w oparciu o który w modelu ekonomicznym oszacowano skuteczność romosozumabu w porównaniu z doustnymi bisfosfoniarami oraz doustnych bisfosfoniarów w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego. Mając na uwadze ograniczenia związane z dostępnością danych klinicznych, skuteczność denosumabu w populacji leczonej (w porównaniu z grupą pozostającą bez leczenia aktywnego) oszacowano niezależnie od romosozumabu, na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Ayers 2023 [8] (źródło to zostało wykorzystane również w porównaniu doustnych bisfosfoniarów z brakiem leczenia aktywnego).

Zgodnie ze strukturą modelu pacjentki w stanach ze złamaniem i po złamaniu kości udowej nie mogą doświadczyć dalszych złamań kręgosłupa lub „innych” złamań, a pacjentki w stanach ze złamaniem i po złamaniu kręgosłupa nie mogą doświadczyć „innych” złamań. Hierarchiczna struktura modelu powoduje zatem niedoszacowanie liczby niższych w hierarchii złamań („innych” oraz kręgosłupa). Z tego powodu w modelu zastosowano korektę dla wymienionych złamań (zamiast wprowadzania dodatkowych stanów zdrowotnych), aby uniknąć niedoszacowania kosztów i spadku jakości życia.

W celu kalkulacji kosztów i spadku QALYs związanych z „dodatkowymi” złamaniem o niższej hierarchii, oszacowano liczbę takich złamań, co uzyskano poprzez przemnożenie liczby pacjentek w każdym ze stanów ze złamaniem wyższymi w hierarchii i częstości występowania złamań niższych w hierarchii. Następnie bezwzględną liczbę złamań pomnożono przez odpowiadające im koszty złamań (koszty dla pierwszego roku po złamaniu) oraz spadki użyteczności.

1.10. Dyskusja i wnioski końcowe

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Evenity® przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA), z wykorzystaniem modelu globalnego (model Markowa), który został dostosowany do warunków polskich. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowotne: bez złamania, ze złamaniem kręgosłupa, ze złamaniem bliższego końca kości udowej, z innymi złamaniem, stany po złamaniu kręgosłupa oraz bliższego końca kości udowej, a także zgon. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem romosozumabu zamiast terapii komparatorem.

W ramach analizy problemu decyzyjnego [53] zidentyfikowano dwa komparatory dla terapii romosozumabem: doustne bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian) oraz denosumab (komparator dodatkowy).

Źródłem danych o skuteczności klinicznej romosozumabu (ryzyko złamań) są wyniki randomizowanego badania klinicznego fazy 3 ARCH (publikacja Saag 2017 [105]). W ramieniu interwencji przez pierwsze 12 miesięcy chore stosują romosozumab (zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [27]), następnie alendronian przez 48 miesięcy, w ramieniu komparatora doustne bisfosfoniany lub denosumab przez pełne 5 lat. Pacjentki otrzymują leczenie łącznie przez 5 lat, co jest zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych stosowanych w osteoporozie [26,28]: optymalny całkowity czas leczenia antyresorpcyjnego osteoporozy (zarówno denosumabem, jak i bisfosfonianami) nie został ustalony, a szczególnie po 5 lub więcej latach stosowania leków potrzeba kontynuacji leczenia powinna być oceniana okresowo na podstawie stosunku korzyści do ryzyka u poszczególnych pacjentów.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne. Terapia z udziałem romosozumabu będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia (substancje czynne, wizyty kontrolne, monitorowanie i diagnostyka) poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. Dodatkowo wyniki zaprezentowano również z perspektywy wspólnej płatników (NFZ+pacjent) mając na uwadze współfinansowanie terapii przez świadczeniobiorców w przypadku komparatorów.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty romosozumabu, bisfosfonianów oraz denosumabu, koszty związane z podaniem leków, koszty monitorowania terapii oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leczenia złamań osteoporotycznych oraz koszty opieki długoterminowej po złamaniu bliższego końca kości udowej. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w ramieniu romosozumabu wynosi [] i jest wyższa w porównaniu do wartości uzyskanej dla doustnych bisfosfonianów [] i denosumabu []. Powyższe dane wskazują, że zastosowanie leczenia produktem Evenity pozwoli osiągnąć wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość o [] (vs doustne bisfosfoniany) oraz [] (vs denosumab).

Dla porównania z doustnymi bisfosfonianami w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka łączne koszty w horyzoncie dożywotnim z perspektywy płatnika publicznego, wynikające z zastosowania romosozumabu wynoszą [] PLN. W przypadku doustnych bisfosfonianów koszty te kształtują się na poziomie 36 388 PLN. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [] i nie przekracza progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wyniki uzyskane z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) pozostają na zbliżonym poziomie do otrzymanych z perspektywy płatnika publicznego.

Dla porównania z denosumabem w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka łączne koszty w horyzoncie dożywotnim z perspektywy płatnika publicznego, wynikające z zastosowania romosozumabu wynoszą [] PLN. W przypadku denosumabu koszty te kształtują się na poziomie [] PLN. Wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wynosi [] i nie przekracza progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Przyjmując perspektywę wspólną (NFZ+pacjent) wartości współczynników ICER ulegają nieznacznemu spadkowi w porównaniu do otrzymanych z perspektywy płatnika publicznego.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto długość leczenia równą 3 i 4 lata oraz horyzont czasowy 10 lat. Z kolei

największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej odnotowano dla spadków użyteczności po złamaniach na podstawie publikacji Bae 2020 [9], braku dyskontowania oraz scenariusza z alterantywnymi krzywymi parametrycznymi czasu do pierwszego złamania.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Romosozumab pozostaje bardziej skuteczną opcją terapeutyczną w porównaniu z komparatorami we wszystkich przeprowadzonych wariantach.

Walidacja modelu

Pełna walidacja zewnętrzna, biorąc pod uwagę brak innych długookresowych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo romosozumabu nie była możliwa.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania romosozumabu w porównaniu z innymi lekami w leczeniu ciężkiej osteoporozy. W zidentyfikowanych pracach – kanadyjskiej [49], japońskiej [60], amerykańskiej [81] oraz szwedzkiej [107] – wykazano, że terapia z zastosowaniem romosozumabu to strategia kosztowo-efektywna lub dominująca w porównaniu z bisfosfonianami lub terapią sekwencyjną teryparatyd/alendronian. Wynik niniejszej analizy ekonomicznej dla porównań z doustnymi bisfosfonianami jest zatem spójny z doniesieniami z opublikowanych prac.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej

Wnioski końcowe

Złamania osteoporotyczne mogą skutkować utratą niezależności przez pacjentki oraz zwiększonym obciążeniem dla nich samych i ich opiekunów. Przebyte pojedyncze złamanie może znacznie pogorszyć jakość życia pacjentek (funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne, ból), a z każdym kolejnym złamaniem poziom ten ulega dalszemu obniżeniu. Niepełnosprawność i ograniczenia funkcjonalne związane z mnogimi złamaniami prowadzą do zwiększonego korzystania z opieki zdrowotnej, i usług rehabilitacyjnych. Złamaniaiskoenergetyczne wiążą się także ze zwiększonym ryzykiem zgonu, który może utrzymywać się przez kilka lat od wystąpienia złamania.

Pacjentki z populacji docelowej, tj. z grupy bardzo dużego ryzyka wystąpienia złamania, mają osłabiony układ szkieletowy (co wynika ze zmniejszenia gęstości mineralnej kości i zaburzenia jej struktury oraz jakości), który wymaga szybkiego wzmocnienia. Obecna praktyka kliniczna tj. stosowanie leków antyresorpcyjnych (doustne bisfosfoniany, denosumab) nie jest optymalnym sposobem leczenia takich chorych, ponieważ wykazano, że leki te generalnie zmniejszają ryzyko złamań dopiero po 2-3 latach stosowania.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Evenity® (romosozumab) wiązałoby się z poprawą wyników zdrowotnych u kobiet z ciężką osteoporozą pomenopauzalną, u których wystąpiło co najmniej jedno złamanie. W wariantach z wnioskowym instrumentem dzielenia ryzyka uzyskane wartości współczynnika ICUR są niższe od przyjętego obecnie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce, co oznacza, że terapia romosozumabem jest interwencją kosztowo-efektywną w porównaniu do obecnej praktyki klinicznej: doustnych bisfosfonianów oraz denosumabu.

2. ZAKRES UZUPEŁNIEŃ W ZWIĄZKU Z PISMEM AOTMIT O NIEZGODNOŚCIACH ANALIZ PRZEDŁOŻONYCH W RAMACH WNIOSKU O OBJĘCIE REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO EVENITY®

W grudniu 2023 przeprowadzono aktualizację dokumentu, która obejmowała następujące zmiany:

- Uwzględnienie marży hurtowej w wysokości 6% w kalkulacjach ceny produktu Evenity®,
- Aktualizację kosztów innych produktów leczniczych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. [90],
 - W tym uwzględnienie zmiany art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.),
- Uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka dla denosumabu,
- Aktualizację wyceny punktowej dla świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych,
- Aktualizację wysokości progu opłacalności technologii medycznych zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 [47],
- Uwzględnienie uzgodnionych zapisów programu lekowego
 - W tym scenariusz dodatkowy zakładający dyskontynuację leczenia z powodu braku skuteczności po sześciu miesiącach terapii (przedstawiony w kolejnym podrozdziale).

2.1. Scenariusz dodatkowy: dyskontynuacja po sześciu miesiącach leczenia (brak skuteczności)

Zgodnie z opublikowanymi wynikami badania ARCH [105] (*suplement*, Tabela S3) po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia romosozumabem średnia procentowa zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) w porównaniu z wartością wyjściową:

- mierzona w kręgosłupie lędźwiowym wzrosła o 11,3% (95% CI: 10,11% – 12,50%; liczebność próby 84 osoby),
- mierzona w szyjce kości udowej wzrosła o 3,9% (95% CI: 2,63% – 5,21%; liczebność próby 85 osób).

Publikacje prezentujące wyniki badania ARCH podają wyniki dla punktu końcowego *procentowa zmiana BMD* wyłącznie w postaci wartości średnich. Nie jest znany rozrzut wyników dla poszczególnych pacjentek. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że brak skuteczności po 6 miesiącach leczenia nie wystąpi i żadna z pacjentek nie zostanie wyłączona z programu lekowego.

Jednocześnie, mając na uwadze niepewność wynikającą z formy prezentacji wyników badania ARCH, w ramach dodatkowego scenariusza przetestowano wariant z wyłączeniem chorych z programu po 6 miesiącach terapii. Założono, że procentowa zmiana BMD w porównaniu z wartością wyjściową ma rozkład normalny, o średniej i odchyleniu standardowym wyznaczonych w oparciu o przedstawione powyżej wyniki badania ARCH. Otrzymane wyniki zaprezentowano w tabeli (kursywą zaznaczono dane źródłowe):

Tabela 82. Kalkulacja odsetka pacjentek, u których wystąpił brak skuteczności po 6 miesiącach terapii

Miejsce pomiaru BMD	Średni wzrost / spadek (-) BMD po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii romosozumabem		Liczba pacjentek		SE	SD	Wzrostek z programu lekowego	Odsetek pacjentek spełniających warunki przy założeniu rozkładu normalnego średnie zmiany BMD
	Średnia	LCI	UCI	pacjentek				
Kregę	11,30%	10,11%	12,50%	84	0,006	0,056	5-4,40%	0,25%
Szyjka kości udowej	3,90%	2,63%	5,21%	85	0,007	0,061	5-5,20%	6,68%

W scenariuszu dodatkowym przyjęto, że po 6 miesiącach terapii brak skuteczności wystąpi u 6,7% objętych leczeniem romosozumabem (wyższa wartość z oszacowanych, charakter maksymalny) i pacjentki te zostaną wyłączone z programu. Wyniki analizy ekonomicznej dla scenariusza zostały zaprezentowane w kolejnej tabeli:

Tabela 83. Wyniki scenariusza dodatkowego: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfony

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bisfosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	K.CER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Perspektywa NFZ, wariant z RSS	█	█	36 388	█	█	█	█	█
Perspektywa NFZ, wariant bez z RSS	62 640	█	36 388	█	26 252	█	229 449	█
Perspektywa wspólna, wariant z RSS	█	█	36 506	█	█	█	█	█
Perspektywa wspólna, wariant bez RSS	62 735	█	36 506	█	26 229	█	229 250	█

Tabela 84. Wyniki scenariusza dodatkowego: porównanie romosozumab vs denosumab

Wariant analizy	Romosozumab		Doustne bisfosfony		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	K.CER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Eventy® [PLN]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				
Perspektywa NFZ, wariant z RSS	█	█	█	█	█	█	█	█
Perspektywa NFZ, wariant bez z RSS	62 640	█	41 025	█	21 615	█	233 266	█
Perspektywa wspólna, wariant z RSS	█	█	█	█	█	█	█	█
Perspektywa wspólna, wariant bez RSS	62 735	█	41 299	█	21 436	█	231 333	█

3. ZAŁĄCZNIKI

3.1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Evenity®.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu leczniczego Evenity® skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Clinical Answers, Cochrane Methodology)
- Embase.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych:

- Populacja: zgodna ze wskazaną we wniosku,
- Interwencja: zgodna ze wskazaną we wniosku,
- Metodyka: analiza ekonomiczna, w ramach której przeprowadzono ocenę kosztów i efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania romosozumabu w leczeniu osteoporozy,
- Język publikacji: bez ograniczeń,
- Rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych:

- Populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia,
- Interwencja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia,
- Metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w tym przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych – do analizy włączano jedynie prace oryginalne.

Przeglądy analiz ekonomicznych zidentyfikowane na etapie selekcji zostały zbadane pod kątem oryginalnych badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, jednak ostatecznie nie włączono w ten sposób żadnej pracy.

Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 3.1.2.

3.1.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania romosozumabu w leczeniu chorych z osteoporozą.

Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie *Ovid MEDLINE® ALL* (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	19
2.	Romosozumab/ or Romosozumab.af. or Romosozumab.mp.	409
3.	Romosozumab-aqqg/ or Romosozumab-aqqg.mp. or Romosozumab-aqqg.af.	7
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	11
6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	4
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	411

Data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.

Tabela 86. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	866
2.	Romosozumab/ or Romosozumab.af. or Romosozumab.mp.	1 097
3.	Romosozumab-aqqg/ or Romosozumab-aqqg.mp. or Romosozumab-aqqg.af.	1 037
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	1 057
6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	1 040
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 118

Data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.

Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazach *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Cochrane Clinical Answers*, *Cochrane Methodology* (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	1
2.	Romosozumab/ or Romosozumab.af. or Romosozumab.mp.	154
3.	Romosozumab-aqqg/ or Romosozumab-aqqg.mp. or Romosozumab-aqqg.af.	0
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	30
6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	3

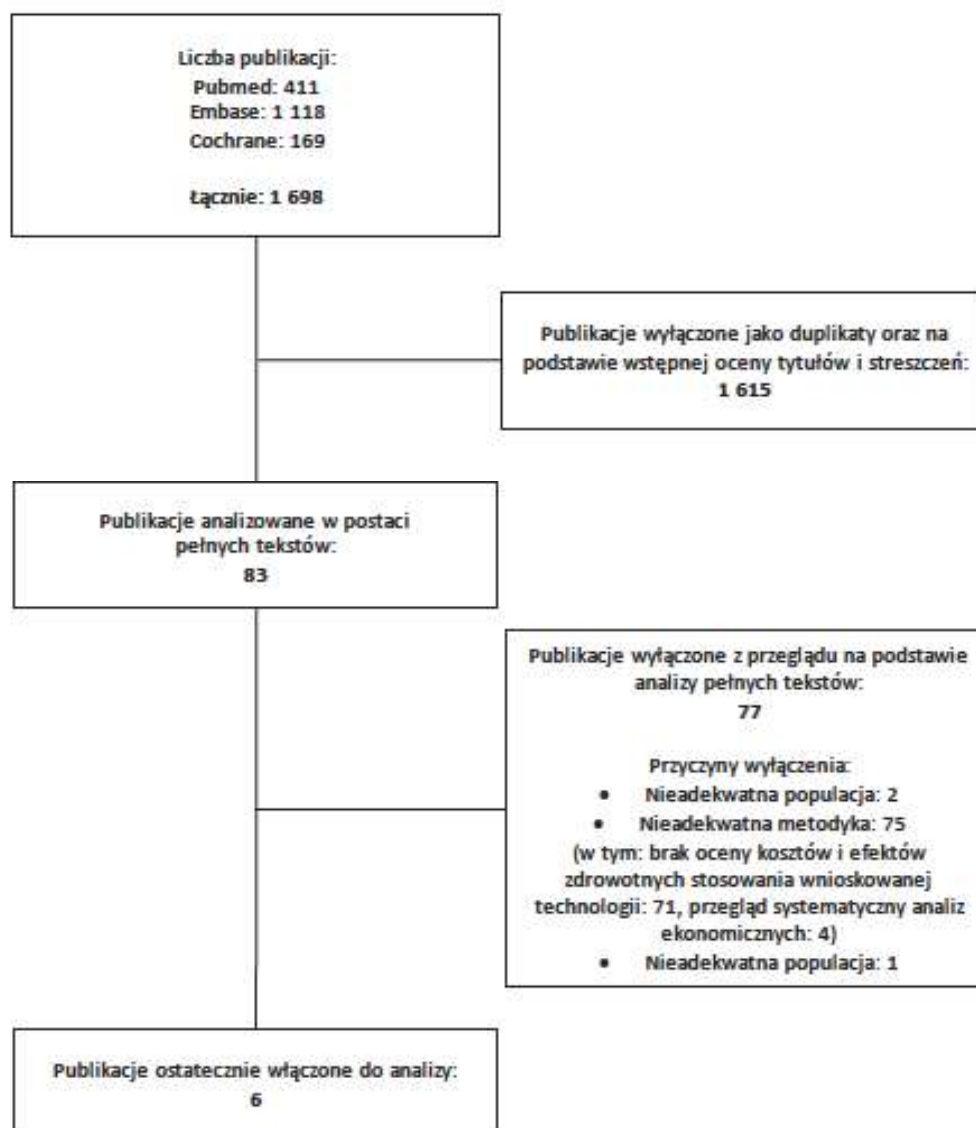
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	169

Data ostatniego wyszukiwania: 21.02.2023 r.

3.1.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia osteoporozy z zastosowaniem romosozumabu.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne



3.1.3. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Publikacja	Parametr	Charakterystyka
Davis 2020 [36]	Cel badania	Ocena efektywności kosztowej denosumabu, raloksyfenu, romosozumabu, teryparatydu, bisfosfonianów w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia w zapobieganiu złamaniom niskoenergetycznym w Anglii
	Populacja	Kobiety i mężczyźni z osteoporozą, kwalifikujący się do oceny ryzyka zgodnie z wytycznymi klinicznymi NICE leczenia osteoporozy
	Porównywane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Denosumab • Raloksyfen • Romosozumab/alendronian • Teryparatyd • Bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, ibandronian – doustny, dożylny, zoledronian – dożylny) • Brak leczenia
	Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności • Rodzaj modelu: symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>discrete event simulation, DES</i>) • Horyzont czasowy: dożywotni • Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych • Perspektywa: publiczny system opieki zdrowotnej (NHS oraz Personal Social Services) • Składowe kosztów: koszty leków oraz ich podania, koszty złamań (w tym leczenia ambulatoryjnego, szpitalnego oraz opieki długoterminowej)
	Źródło danych klinicznych	Przeprowadzony przegląd systematyczny z meta-analizą
	Wyniki i wnioski	<ul style="list-style-type: none"> • Wartość ICER dla porównania z romosozumabem/alendronianem została ukryta jako informacja poufna • Wartości INMB (inkrementalna korzyść monetarna netto; ang. <i>incremental net monetary benefit</i>) dla porównania romosozumab/alendronian vs. brak leczenia wzrasta wraz ze wzrostem ryzyka złamań, ale pozostaje poniżej 0 w całym badanym zakresie ryzyka
Goeree 2022 [49]	Cel badania	Ocena wartości leczenia sekwencyjnego romosozumab/alendronian w porównaniu z samymi alendronianem lub ryzedronianem w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z przebyłym złamaniem osteoporotycznym i bardzo wysokim ryzykiem powtórnych złamań w Kanadzie
	Populacja	Kohorta kobiet po menopauzie z osteoporozą, u których występuje bardzo wysokie ryzyko przyszłych złamań, średni wiek: 74 lata (zgodnie z badaniem ARCH)
	Porównywane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Romosozumab/alendronian • Alendronian • Ryzedronian
	Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności • Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa (długość cyklu: 6 miesięcy) • Horyzont czasowy: dożywotni • Dyskontowanie: 1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych • Perspektywa: kanadyjskiego płatnika publicznego, perspektywa społeczna (uwzględniona tylko w analizie scenariuszy) • Składowe kosztów: koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, bezpośrednie koszty medyczne związane ze złamaniami, koszty opieki długoterminowej; w analizie z perspektywy społecznej uwzględniono także koszty utraconej produktywności oraz koszty własne ponoszone przez pacjentki

Publikacja	Parametr	Charakterystyka
	Źródło danych klinicznych	Badanie ARCH
	Wyniki inkrementalne	<p>Porównanie romosozumab/alendronian vs. alendronian:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite koszty: -343 CAD • QALYs: 0,103 • ICUR: romosozumab/alendronian dominuje alendronian <p>Porównanie romosozumab/alendronian vs. ryzedronian:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite koszty: -3805 CAD • QALYs: 0,127 • ICUR: romosozumab/alendronian dominuje ryzedronian
<p><i>Hagino 2020 [59]</i> – abstrakt konferencyjny, <i>Hagino 2021 [60]</i> – publikacja pełnotekstowa</p> <p>Podano wyniki z publikacji pełnotekstowej</p>	Cel badania	Ocena efektywności kosztowej leczenia sekwencyjnego romosozumab/alendronian w porównaniu z leczeniem sekwencyjnym teryparatyd/alendronian w terapii ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej u Japońek uprzednio leczonych bisfosfonianami
	Populacja	Japońskie kobiety po menopauzie z ciężką osteoporozą (definiowaną jako BMD T-score $\leq -2,5$ i złamaniem niskoenergetycznym w wywiadzie), o średnim wieku wynoszącym 78 lat, wcześniej leczone bisfosfonianami. Przyjęto, że połowa pacjentek doświadczyła wcześniej jednego złamania, a druga połowa – więcej niż jednego złamania
	Porównywane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Romosozumab/alendronian • Teryparatyd/alendronian
	Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności • Rodzaj modelu: kohortowy model Markowa • Horyzont czasowy: dożywotni • Dyskontowanie: 2% dla kosztów i efektów zdrowotnych • Perspektywa: japoński system opieki zdrowotnej • Składowe koszty: koszty leków, monitorowania, leczenia złamań i opieki długoterminowej
	Źródło danych klinicznych	Badanie STRUCTURE
	Wyniki inkrementalne	<ul style="list-style-type: none"> • Koszty całkowite: -5134 USD • Liczba złamań: -0,082 • QALYs: 0,045 • ICER: romosozumab/alendronian dominuje teryparatyd/alendronian
<i>Luo 2022 [81]</i>	Cel badania	Ocena efektywności kosztowej w Stanach Zjednoczonych pięciu strategii rekomendowanych przez wytyczne American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) w leczeniu chorych na osteoporozę pomenopauzalną z bardzo wysokim ryzykiem złamań
	Populacja	Kobiety po menopauzie z osteoporozą w różnym wieku (65, 70, 75, 80 lat), które doświadczyły złamania osteoporotycznego (tj. złamania biodra, kręgu, nadgarstka lub innego złamania niskoenergetycznego)
	Porównywane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> • ZOLE (zoledronian przez 6 lat) • DENO/ALN (denosumab co 6 miesięcy przez 10 lat, potem alendronian cotygodniowo przez 10 lat) • ABLA/ALN (abaloparatyd codziennie przez 2 lata, potem alendronian cotygodniowo przez 10 lat) • TPTD/ALN (teryparatyd codziennie przez 2 lata, potem alendronian cotygodniowo przez 10 lat) • ROMO/ALN (romosozumab co miesiąc przez 1 rok, potem alendronian cotygodniowo przez 10 lat)

Publikacja	Parametr	Charakterystyka																																																																																																																												
	Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności Rodzaj modelu: model Markowa (długość cyklu: 6 miesięcy) Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych Perspektywa: system opieki zdrowotnej w Stanach Zjednoczonych Składowe kosztów: koszty bezpośrednie leków i ich podania, złamań i leczenia zdarzeń niepożądanych 																																																																																																																												
	Źródło danych klinicznych	Metaanaliza sieciowa <i>Barrionuevo 2019</i> oraz inne wcześniej opublikowane modele																																																																																																																												
	Wyniki	<p>Table 2 The results of the base case analysis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cost (€)</th> <th>QALYs</th> <th>ICER(€/QALY)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Age of 65 y</td> </tr> <tr> <td>ZOLE</td> <td>31,084</td> <td>30.31</td> <td>Comparator</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>DENO/ALN</td> <td>32,367</td> <td>30.31</td> <td>13,020</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>ROMO/ALN</td> <td>40,827</td> <td>30.38</td> <td>98,953</td> <td>Abs. dominated</td> </tr> <tr> <td>ABAL/ALN</td> <td>80,767</td> <td>30.26</td> <td>176,287</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>TPTD/ALN</td> <td>99,179</td> <td>30.31</td> <td>477,311</td> <td>Abs. dominated</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Age of 70 y</td> </tr> <tr> <td>ZOLE</td> <td>28,236</td> <td>8.43</td> <td>Comparator</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>DENO/ALN</td> <td>29,520</td> <td>8.53</td> <td>12,772</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>ROMO/ALN</td> <td>37,973</td> <td>8.54</td> <td>88,438</td> <td>Ext. dominated</td> </tr> <tr> <td>ABAL/ALN</td> <td>56,171</td> <td>8.60</td> <td>163,444</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>TPTD/ALN</td> <td>93,030</td> <td>8.57</td> <td>449,882</td> <td>Abs. dominated</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Age of 75 y</td> </tr> <tr> <td>ZOLE</td> <td>27,209</td> <td>6.72</td> <td>Comparator</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>DENO/ALN</td> <td>28,919</td> <td>6.81</td> <td>19,424</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>ROMO/ALN</td> <td>37,172</td> <td>6.82</td> <td>104,959</td> <td>Ext. dominated</td> </tr> <tr> <td>ABAL/ALN</td> <td>52,966</td> <td>6.86</td> <td>184,384</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>TPTD/ALN</td> <td>86,795</td> <td>6.84</td> <td>515,168</td> <td>Abs. dominated</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Age of 80 y</td> </tr> <tr> <td>ZOLE</td> <td>21,924</td> <td>5.06</td> <td>Comparator</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>DENO/ALN</td> <td>23,398</td> <td>5.13</td> <td>20,793</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>ROMO/ALN</td> <td>31,771</td> <td>5.14</td> <td>124,730</td> <td>Abs. dominated</td> </tr> <tr> <td>ABAL/ALN</td> <td>42,959</td> <td>5.18</td> <td>182,721</td> <td>Undominated</td> </tr> <tr> <td>TPTD/ALN</td> <td>71,606</td> <td>5.16</td> <td>513,241</td> <td>Abs. dominated</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ROMO/ALN dominuje ZOLE we wszystkich rozważanych grupach wiekowych pacjentek Wartości ICER dla porównań z ZOLE są dla ROMO/ALN niższe niż dla ABAL/ALN i TPTD/ALN, i wyższe niż dla DENO/ALN 		Cost (€)	QALYs	ICER(€/QALY)		Age of 65 y					ZOLE	31,084	30.31	Comparator	Undominated	DENO/ALN	32,367	30.31	13,020	Undominated	ROMO/ALN	40,827	30.38	98,953	Abs. dominated	ABAL/ALN	80,767	30.26	176,287	Undominated	TPTD/ALN	99,179	30.31	477,311	Abs. dominated	Age of 70 y					ZOLE	28,236	8.43	Comparator	Undominated	DENO/ALN	29,520	8.53	12,772	Undominated	ROMO/ALN	37,973	8.54	88,438	Ext. dominated	ABAL/ALN	56,171	8.60	163,444	Undominated	TPTD/ALN	93,030	8.57	449,882	Abs. dominated	Age of 75 y					ZOLE	27,209	6.72	Comparator	Undominated	DENO/ALN	28,919	6.81	19,424	Undominated	ROMO/ALN	37,172	6.82	104,959	Ext. dominated	ABAL/ALN	52,966	6.86	184,384	Undominated	TPTD/ALN	86,795	6.84	515,168	Abs. dominated	Age of 80 y					ZOLE	21,924	5.06	Comparator	Undominated	DENO/ALN	23,398	5.13	20,793	Undominated	ROMO/ALN	31,771	5.14	124,730	Abs. dominated	ABAL/ALN	42,959	5.18	182,721	Undominated	TPTD/ALN	71,606	5.16	513,241
	Cost (€)	QALYs	ICER(€/QALY)																																																																																																																											
Age of 65 y																																																																																																																														
ZOLE	31,084	30.31	Comparator	Undominated																																																																																																																										
DENO/ALN	32,367	30.31	13,020	Undominated																																																																																																																										
ROMO/ALN	40,827	30.38	98,953	Abs. dominated																																																																																																																										
ABAL/ALN	80,767	30.26	176,287	Undominated																																																																																																																										
TPTD/ALN	99,179	30.31	477,311	Abs. dominated																																																																																																																										
Age of 70 y																																																																																																																														
ZOLE	28,236	8.43	Comparator	Undominated																																																																																																																										
DENO/ALN	29,520	8.53	12,772	Undominated																																																																																																																										
ROMO/ALN	37,973	8.54	88,438	Ext. dominated																																																																																																																										
ABAL/ALN	56,171	8.60	163,444	Undominated																																																																																																																										
TPTD/ALN	93,030	8.57	449,882	Abs. dominated																																																																																																																										
Age of 75 y																																																																																																																														
ZOLE	27,209	6.72	Comparator	Undominated																																																																																																																										
DENO/ALN	28,919	6.81	19,424	Undominated																																																																																																																										
ROMO/ALN	37,172	6.82	104,959	Ext. dominated																																																																																																																										
ABAL/ALN	52,966	6.86	184,384	Undominated																																																																																																																										
TPTD/ALN	86,795	6.84	515,168	Abs. dominated																																																																																																																										
Age of 80 y																																																																																																																														
ZOLE	21,924	5.06	Comparator	Undominated																																																																																																																										
DENO/ALN	23,398	5.13	20,793	Undominated																																																																																																																										
ROMO/ALN	31,771	5.14	124,730	Abs. dominated																																																																																																																										
ABAL/ALN	42,959	5.18	182,721	Undominated																																																																																																																										
TPTD/ALN	71,606	5.16	513,241	Abs. dominated																																																																																																																										
Söreskog 2021 [107]	Cel badania	Oszacowanie kosztowej efektywności sekwencyjnego leczenia romosozumab/alemdronian w porównaniu z samym alemdronianem u pacjentek z ciężką osteoporozą o wysokim ryzyku złamania w Szwecji																																																																																																																												
	Populacja	Szwedzkie kobiety z ciężką osteoporozą o wysokim ryzyku złamania (wiek: 74 lata). Przyjęto, że pacjentki z modelowanej kohorty mają T-score = -2,5, a także przebyły złamanie osteoporotyczne w lokalizacji głównej																																																																																																																												
	Porównywane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> Romosozumab/alemdronian Alemdronian 																																																																																																																												
	Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Technika analityczna: analiza kosztów-efektywności Rodzaj modelu: model Markowa Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych Perspektywa: szwedzka perspektywa społeczna Składowe kosztów: koszty leków, koszty leczenia złamań, koszty opieki długoterminowej 																																																																																																																												
	Źródła danych klinicznych	Badanie ARCH, metaanaliza sieciowa <i>Saag 2017</i>																																																																																																																												

Publikacja	Parametr	Charakterystyka
	Wyniki inkrementalne	<ul style="list-style-type: none"> Koszty całkowite: 3 002 EUR QALYs: 0,089 ICER: 33 732 EUR (w Szwecji nie funkcjonuje ustalony próg opłacalności, ale autorzy publikacji w dyskusji uzasadnili, iż romosozumab/alendronian jest strategią kosztowo-efektywną)

3.2. Przegląd systematyczny użyteczności

3.2.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast 0 – zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich mogą znaleźć się pacjentki z ciężką osteoporozą przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*) oraz CRD. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”).

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski i angielski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja,
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie (tj. brak wyszczególnionych rodzajów złamań).

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE). Wyniki wyszukiwania, szczegóły kwerend, opis selekcji badań oraz charakterystykę publikacji spełniających kryteria przeglądu przedstawiono w niniejszym rozdziale.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 88. Strategia wyszukiwania PubMed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 03.01.2023 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	osteoporosis	101 867
2	fracture	356 725
3	#1 AND #2	38 907
4	fragility fracture	7 696
5	#3 OR #4	41 715

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6	(fracture or fractures) and (osteoporosis or osteoporotic or fragile or low energy)	48 306
7	#5 OR #6	50 541
8	(utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	66 908
9	#7 AND #8	443

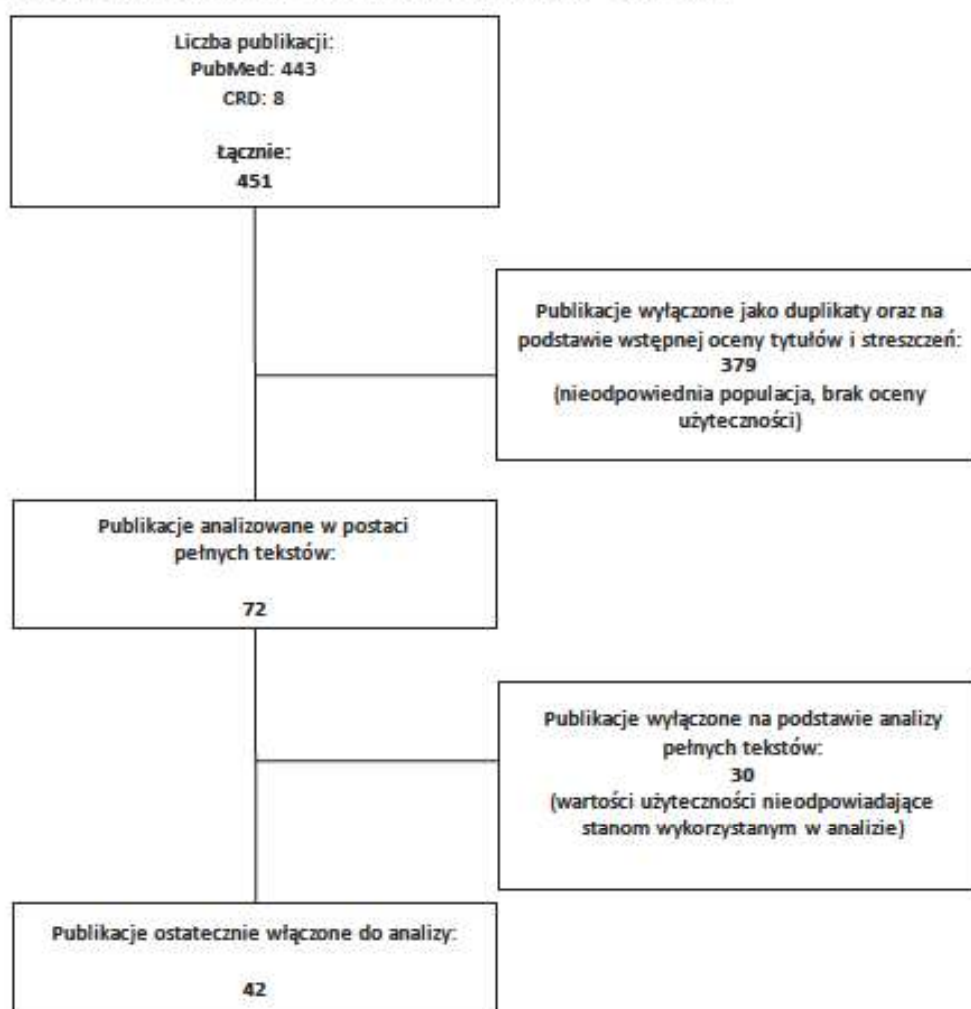
Tabela 89. Strategia wyszukiwania CRD (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 04.01.2023 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	fragility fracture OR (osteoporosis AND fracture) OR ((fracture or fractures) AND (osteoporosis or osteoporotic or fragile or low energy))	578
2	(utility OR utilities OR utility* AND "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")	1 099
3	#1 AND #2	35
4	#1 AND #2 in NHS EED, HTA	8

3.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności



3.2.1. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 90. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Publikacja	Liczba pacjentów	Odełek kobiet	Kraj	Instrument oceny jakości życia	Dane dla:	Użyte czności				Spadek użyteczności związany ze złamaniami	
						Złamanie kości udowej (biodrowej) [ang. hip; femur]	Złamania trzonów kręgowych [ang. vertebral; vertebral spine]	Złamanie dalszego końca kości promieniowej (nadgarzta) [ang. wrist; distal forearm]	Złamanie kości ramiennej (ony. humeral)		„Inne” złamania
Abimanyl-Ochom 2015 [1]	b.d.	b.d.	Australia	EQ-5D-3L	całej populacji	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Adachi 2010 [2]	57141	100%	Międzynarodowy	EQ-5D	populacji kobiet	✓	✓	✓	✓	–	✓
Amphansap 2018 [6]	136	77,4%	Tajlandia	EQ-5D-3L	całej populacji	✓	–	–	–	–	✓
Bae 2020 [9]	500	100%	Korea	TTO	populacji kobiet	✓	✓	✓	✓	–	✓
Barcelona-Wong 2015 [11]	8029	100%	Australia	EQ-5D	populacji kobiet	–	–	–	–	–	✓
Borgström 2006 [17]	635	84%	Szwecja	EQ-5D	całej populacji	✓	✓	✓	–	–	✓
Borgström 2013 [16]	2,808	b.d.	Międzynarodowy	EQ-5D-3L	państw	✓	✓	✓	–	–	✓
Borhan 2019 [19]	7753	72%	Kanada	HUI2, HUI3	populacji kobiet	✓	✓	–	✓	–	✓
Buecking 2014 [22]	402	27%	Niemcy	EQ-5D	całej populacji	✓	–	–	–	–	–
Cairo 2017 [23]	487	77%	Hiszpania	EQ-5D	całej populacji	✓	–	–	–	–	–
Campefeldt 2020 [24]	88	54,5%	Szwecja	EQ-5D	populacji kobiet	✓	–	–	–	–	✓

Publikacja	Liczba pacjentów	Odszetek kobiet	Kraj	Instrumenty oceny jakości życia	Dane dla: populacji kobiet	Ubyteczności					Spadek ubyteczności związany ze złamaniami	
						Złamanie udowe] (birodrowe)] [ang. hip: femur]	Złamania trzonów kręgowych [ang. vertebral; vertebral; spine]	Złamanie dalszego końca kości promieniowej [nadgarstka] [ang. wrist; distal forearm]	Złamanie kości ramiennej [ang. humerus; humeral]	„Inne” złamania		
Cho 2021 [29]	1281	100%	Korea	EQ-5D-5L	populacji kobiet	-	v	-	-	-	-	-
Cooper 2008 [30]	1885	100%	Międzynarodowy	EQ-5D	całej populacji	-	-	-	-	-	-	-
Dhillon 2005 [38]	325	96%	Wielka Brytania	EQ-5D	całej populacji	-	-	-	-	-	-	-
Dolan 1999 [39]	50	100%	Wielka Brytania	EQ-5D	całej populacji	-	-	v	-	-	-	v
Ekström 2009 [41]	87	75%	Szwecja	EQ-5D	całej populacji	v	-	-	-	-	-	v
Gold 2019 [50]	981	91,60%	Stany Zjednoczone	EQ-5D	całej populacji	v	v	v	v	v	v	v
Griffin 2021 [54]	1125	73%	Wielka Brytania	EQ-5D	całej populacji	v	-	-	-	-	-	v
Guillemin 2013 [55]	7897	100%	Międzynarodowy	EQ-5D	całej populacji	-	v	-	-	-	-	v
Guirant 2018 [56]	193	80%	Meksyk	EQ-5D-3L	populacji kobiet	v	-	-	-	-	-	v
Hack 2022 [57]	134	83%	Niemcy	EQ-5D	całej populacji	-	-	-	-	-	-	-
Hagino 2009 [58]	122	100%	Japonia	EQ-5D	całej populacji	v	v	v	v	v	-	v
Inoue 2021 [64]	166	100%	Japonia	EQ-5D	całej populacji	-	v	-	-	-	-	-
Jürisson 2016 [70]	205	72%	Estonia	EQ-5D-3L	populacji kobiet	v	-	-	-	-	-	v
Kim 2015 [73]	9419	94,20%	Korea	EQ-5D	całej populacji	v	v	v	v	v	-	-

Publikacja	Liczba pacjentów kobiet	Odszetek kobiet	Kraj	Instrumenty oceny jakości życia	Dane dla:	Ubyteczności					Spadek ubyteczności związany ze złamaniami	
						Złamanie kości udowej (birodrowej) [ang. hip: femur]	Złamania kręgowych kręgowych [ang. vertebral; vertebral; spine]	Złamanie dalszego końca kości promieniowej (nadgarstka) [ang. wrist; distal forearm]	Złamanie kości ramiennej [ang. humerus; humeral]	„Inne” złamania		
Kwon 2016 [77]	2 078	84,22%	Korea	EQ-5D, TTO	całej populacji	✓	✓	✓	–	–	✓	–
Lesnyak 2020 [78]	1 023	80,4%	Rosja	EQ-5D-3L	całej populacji	✓	✓	✓	✓	–	–	✓
Li 2022 [79]	499	71%	Holandia	EQ-5D-5L	całej populacji	✓	✓	✓	✓	–	–	✓
Papaoannou 2009 [83]	9 423	69%	Kanada	HUI2, HUI3	całej populacji	✓	✓	–	–	–	✓	✓
Prieto-Alhambra 2019 [96]	997	b.d.	Hiszpania	EQ-5D-3L	całej populacji	✓	–	–	–	–	–	✓
Roux 2012 [102]	5 046	100%	Międzynarodowy	EQ-5D	całej populacji	✓	✓	–	–	–	–	–
Siggeirsdóttir 2012 [106]	5 307	57,70%	Islandia	EQ-5D	populacji kobiet	–	✓	–	–	–	–	✓
Ström 2008 [109]	684	86%	Szwecja	EQ-5D	całej populacji	✓	✓	✓	–	–	–	✓
Suzuki 2008 [111]	107	67,30%	Szwecja	EQ-5D	całej populacji	–	✓	–	–	–	–	–
Svedbom 2018 a [113]	1 410	82%	Międzynarodowy	EQ-5D-3L	całej populacji	✓	✓	✓	–	–	–	✓
Svedbom 2018 b [112]	3 021	84%	Międzynarodowy	EQ-5D-3L	całej populacji	✓	✓	✓	–	–	–	✓
Talevski 2022 [116]	695	77,1%	Australia	EQ-5D-3L	całej populacji	✓	✓	✓	✓	✓	✓	–
Talevski 2021 [115]	4 126	83,5%	Międzynarodowy państwa	EQ-5D-3L	państwa	–	–	–	–	–	✓	–
Tarride 2016 [117]	5 057	81,4%	Kanada	HUI-2	całej populacji	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Publikacja	Liczba pacjentów kobiet	Odszetek kobiet	Kraj	Instrumenty oceny jakości życia	Dane dla:	Użyteczności					Spadek użyteczności związany ze złamaniami
						Złamanie kości udowej (biodrowej) [ang. hip; femur]	Złamania kręgowych [ang. vertebral; spine]	Złamanie dalszego końca kości promieniowej [ang. wrist; distal forearm]	Złamanie kości ramiennej [ang. humerus; humeral]	„Inne” złamania	
Tosteson 2001 [118]	416	100%	Stany Zjednoczone	TTO	całej populacji	✓	✓	-	-	-	✓
van Schoor 2008 [124]	174	100%	Międzynarodowy	EQ-5D	całej populacji	-	✓	-	-	-	-
van Schoor 2009 [123]	7117	100%	Międzynarodowy	EQ-5D	dane dla Europy, ale są też dostępne dane dla innych państw	-	✓	-	-	-	✓
Vokó 2017 [125]	840	88,8%	Węgry	EQ-5D-3L	całej populacji	✓	✓	✓	✓	-	✓

ś.d. – brak danych
TTO - the trade-off technique
HUI - Health Utility Index
EQ-5D-3L - the European Quality of Life 5-Dimension

3.2.2. Wyniki przeglądu użyteczności

Tabela 91. Wyniki przeglądu użyteczności dla złamań BKKU

Publikacja	Komentarz	Przed złamaniami	W czasie złamania	Użyteczność – złamanie kości udowej (biodrowej) [ang. hip; femur]						Inny przedział czasowy	
				Po 1 miesiącu od złamania	Po 3 miesiącach od złamania	Po 4 miesiącach od złamania	Po 6 miesiącach od złamania	Po 12 miesiącach od złamania	Po 18 miesiącach od złamania		Po 24 miesiącach od złamania
Albimanył-Ochom 2015 [1]	-	0,84	0,26	-	-	0,69	-	0,74	0,73	-	-
Adachi 2010 [2]	Populacja kobiet	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,64

Publikacja	Komentarz	Przed złamaniami	W czasie złamania	Użyte czynniki – złamanie kości udowej (biodrowej) [ang. hip; femur]											Inny przedział czasowy
				Po 1 miesiąc od złamania	Po 3 miesiące od złamania	Po 4 miesiące od złamania	Po 6 miesięcy od złamania	Po 12 miesięcy od złamania	Po 18 miesięcy od złamania	Po 24 miesiące od złamania	Po 36 miesiącach od złamania				
Ampharsap 2018 [6]	-	0,68	-	0,32	-	0,49	0,55	-	-	-	-	-	-	-	-
Bae 2020 [9]	Populacja kobiet	0,669	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,298
Borgström 2006 [17]	-	0,80	0,18	-	0,62	-	0,67	-	-	-	-	-	-	-	-
	Austria	0,75	0,19	-	0,65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hiszpania	0,66	0,03	-	0,64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Francja	0,79	0,09	-	0,57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Włochy	0,85	0,04	-	0,45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Litwa	0,80	0,01	-	0,36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Meksyk	0,64	0,01	-	0,46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Rosja	0,71	0,03	-	0,43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Szwecja	0,80	0,18	-	0,62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HUI2 Lata 1-5: -0,11
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HUI2 Lata 6-10: -0,12
	Populacja kobiet	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HUI3 Lata 1-5: -0,11
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HUI3 Lata 6-10: -0,16
Buecking 2014 [22]	-	0,71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,46 (po wypisie)
Caeiro 2017 [23]	-	0,57	0,04	-	0,47	-	0,53	-	-	-	-	-	-	-	-

Publikacja	Komentarz	Przed złamaniami	W czasie złamania	Użyte czynniki – złamanie kości udowej (biodrowej) [ang.: hip; femur]										Inny przedział czasowy		
				Po 1 miesiąc od złamania	Po 3 miesiące od złamania	Po 4 miesiące od złamania	Po 6 miesięcy od złamania	Po 12 miesięcy od złamania	Po 18 miesięcy od złamania	Po 24 miesiące od złamania	Po 36 miesięcy od złamania					
Campanelli 2020 [24]	Populacja kobiet; odczyt z wykresu z publikacji (Fig. 2.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,84 (10 lat)
Ekström 2009 [41]	-	0,73	-	0,53	-	0,53	-	0,53	-	0,53	-	0,52	-	-	-	-
Gold 2019 [50]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,69
Griffin 2021 [54]	XHS SHS	0,7# 0,7#	-	0,345 0,320	-	0,345 0,320	-	0,312 0,293	-	-	-	-	-	-	-	-
Gulrant 2016 [56]	Populacja kobiet	0,62	0,01	0,46	-	0,46	-	0,59	-	-	-	-	-	-	-	-
Hagino 2009 [58]	-	0,795	0,373^	-	0,635	-	0,634	0,680	-	-	-	-	-	-	-	-
Jurisson 2016 [70]	Populacja kobiet; odczyt z wykresu (Fig. 2.)	0,67	0,07	0,42	-	0,54	0,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Klim 2015 [73]	brak wcześniejszych złamań	0,805	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,798
Kwon 2016 [77]	wcześniejsze złamanie	0,736	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,704
Lesnyak 2020 [78]	odczyt z wykresu (Fig. 1.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lesnyak 2020 [78]	-	0,73	-0,22^	0,39	-	0,46	0,64	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Publikacja	Komentarz	Przed złamaniami	W czasie złamania	Ubyteczność – złamanie kości udowej (biodrowej) [ang. hip; femur]										Inny przedział czasowy	
				Po 1 miesiąc od złamania	Po 3 miesiąca od złamania	Po 4 miesiąca od złamania	Po 6 miesiąca od złamania	Po 12 miesiąca od złamania	Po 18 miesiąca od złamania	Po 24 miesiąca od złamania	Po 36 miesiąca od złamania				
Li 2022 [79]	-	-	0,684	-	0,681	-	0,747	-	0,681	-	-	0,704	-	0,719	-
Papaloanno u 2009 [93]	odczyt z wykresu (Fig.2.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prieto-Alhambra 2019 [96]	mediana	0,75	-0,01	0,51	-	0,60	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Roux 2012 [102]	-	0,64	-	-	-	-	-	0,60	-	-	-	-	-	-	-
Ström 2008 [109]	-	0,81	0,19	-	0,64	-	0,69	0,72	-	-	-	-	-	-	-
Svedbom 2018 a [113]	-	0,79	-0,02	-	0,54	-	0,64	0,69	-	-	-	-	-	-	-
Svedbom 2018 b [112]	-	0,77	-0,11	-	0,49	-	0,59	0,66	-	-	-	-	-	-	-
Talévski 2022 [116]	-	0,86	0,28^	-	-	0,70	-	0,75	-	-	-	-	-	-	-
Tarride 2016 [117]	-	0,413	-	0,253	0,294	-	0,299	0,309	0,308	0,304	0,298	-	-	-	-
Tosteson 2001 [118]	-	0,63	-	-	-	-	-	-	-	0,48*	0,79**	-	-	-	-
Vokó 2017 [125]	odczyt z wykresu (Fig.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 92. Wyniki przeglądu użyteczności dla złamań trzonów kręgowych

Publikacja	Komentarz	Użyteczność [50] – złamania trzonów kręgowych [ang. vertebral; vertebra; spine]											
		Przed złamaniami	W czasie złamania	Po 1 miesiąc od złamania	Po 3 miesiącach od złamania	Po 4 miesiącach od złamania	Po 6 miesiącach od złamania	Po 12 miesiącach od złamania	Po 18 miesiącach od złamania	Po 24 miesiącach od złamania	Po 36 miesiącach od złamania	Inny przedział czasowy	
Abimanyi-Ochom 2015 [1]	-	0,80	0,43	-	-	0,68	-	0,73	0,71	-	-	-	-
Adachi 2010 [2]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,62
Bae 2020 [9]	-	0,669	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,298
Borgström 2006 [17]	-	0,73	0,18	-	-	0,47	-	0,49	-	-	-	-	-
Austria		0,78	0,37	-	-	0,67	-	-	-	-	-	-	-
Fransja		0,66	0,15	-	-	0,50	-	-	-	-	-	-	-
Włochy		0,93	0,12	-	-	0,62	-	-	-	-	-	-	-
Rosja		0,79	0,32	-	-	0,69	-	-	-	-	-	-	-
Szwecja		0,74	0,20	-	-	0,50	-	-	-	-	-	-	-
USA		0,75	0,57	-	-	0,65	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HUI2 Lata 1-5: -0,02
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HUI2 Lata 6-10: -0,12
Borhan 2019 [19]	Populacja kobiet	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HUIB Lata 1-5: -0,04
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HUIB Lata 6-10: -0,10
Cho 2021 [29]	Populacja kobiet	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Brak radiologicznego OVC: 0,825

Publikacja	Komentarz	Przed złamaniami	W czasie złamania	Ubyteczność [50] – złamania trzonów kręgowych [ang. vertebral; vertebra; spine]								Inny przedział czasowy	
				Po 1 miesiącu od złamania	Po 3 miesiącach od złamania	Po 4 miesiącach od złamania	Po 6 miesiącach od złamania	Po 12 miesiącach od złamania	Po 18 miesiącach od złamania	Po 24 miesiącach od złamania	Po 36 miesiącach od złamania		
Gold 2019 [50]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Radiologiczne OVC: 0,787
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Bezobjawowe (lub zaniębane) OVC: 0,801
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	OVCF w ciągu 3 miesiący: 0,781
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,67
Guillemin 2013 [55]	Mediana wartości z kohorty: bez chorób współistniejących i bez Mediana wartości z kohorty: bez chorób współistniejących plus wcześniejsze złamanie kręgow	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,78
Hagino 2009 [58]		0,882	0,531 [^]	-	0,758	-	0,746	0,838	-	-	-	-	-
Inose 2021 [64]		0,25	-	0,71	-	-	0,75	-	-	-	-	-	-
Kim 2015 [73]	brak wcześniejszych złamań wcześniejsze złamanie	0,805	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,796
Kwon 2016 [77]	odczyt z wykresu (Fig.1.)	0,736	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,726
Lesnyak 2020 [78]		0,80	0,24 [^]	-	-	0,69	-	0,73	0,70	-	-	-	-
Li 2022 [79]		-	0,719	-	0,751	-	0,751	0,821	-	0,794	-	0,769	-

Publikacja	Komentarz	Przed złamaniami	W czasie złamania	Ubyteczność [SD] – złamania kręgowych [ang. vertebral; vertebra; spine]								Inny przedział czasowy		
				Po 1 miesiącu od złamania	Po 3 miesiącach od złamania	Po 4 miesiącach od złamania	Po 6 miesiącach od złamania	Po 12 miesiącach od złamania	Po 18 miesiącach od złamania	Po 24 miesiącach od złamania	Po 36 miesiącach od złamania			
Papaioannou 2009 [93]	odczyt z wykresu (Fig.2.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Roux 2012 [102]	-	0,65	-	-	-	-	-	-	0,58	-	-	-	-	-
0,81 (w momencie włączenia do badania)														
Siggeirsdottir 2012 [106]	Populacja kobiet	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ström 2008 [109]	-	0,74	0,18	-	0,49	-	0,49	0,54	0,49	0,54	-	-	-	-
Suzuki 2008 [111]	-	-	0,37	-	0,52	-	0,54	0,52	-	-	-	-	-	-
Svedboom 2018 a [113]	-	0,84	0,27	-	0,63	-	0,69	0,69	0,69	0,69	-	-	-	-
Svedboom 2018 b [112]	-	0,83	0,17	-	0,60	-	0,70	0,70	0,70	0,70	-	-	-	-
Talevski 2022 [116]	-	0,85	0,46 ^h	-	0,68	-	0,72	-	0,72	-	-	-	-	-
Tarnde 2016 [117]	-	0,442	-	0,303	0,346	-	0,356	0,361	0,351	0,337	0,339	-	-	-
Tosteson 2001 [118]	-	0,82	-	-	-	-	-	0,74*	-	-	0,80**	0,85***	-	-
Brak														
van Schoor 2008 [124]	wcześniejsze złamanie kręgow	0,82	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,80
	wcześniejsze złamanie kręgow	0,73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,71
van Schoor 2009 [123]	dane dla Europy, (dostępne dane dla innych państw)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Brak wcześniejszego złamania kręgow. M1 (model)

Publikacja	Komentarz	Przed złamaniami	W czasie złamania	Ubyteczność [SD] – złamania kręgowych [ang. vertebral; vertebra; spine]								Inny przedział czasowy	
				Po 1 miesiącu od złamania	Po 3 miesiącach od złamania	Po 4 miesiącach od złamania	Po 6 miesiącach od złamania	Po 12 miesiącach od złamania	Po 18 miesiącach od złamania	Po 24 miesiącach od złamania	Po 36 miesiącach od złamania		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nieskorygowany: 0,77 ($p<0,05$) Brak
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Wczesniejsze złamanie kręgow, M2 (model skorygowany - wiek, BMI, rasa): 0,77 ($p<0,001$)
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Wczesniejsze złamanie kręgow, M1 (model nieskorygowany): 0,79
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Wczesniejsze złamanie kręgow, M2 (model skorygowany - wiek, BMI, rasa): 0,78
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Wczesniejsze złamanie kręgow, M3 (model skorygowany - wiek, BMI, rasa, ciężkość ciężkości poprzedniego złamania): 0,78 <small>(p<0,0001)</small>
Vokó 2017 [125]	odczyt z wykresu (Fig.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tabela 93. Wyniki przeglądu użyteczności dla złamań innych niż złamanie BIKU lub trzonów kręgowych

Publikacja	Komentarz	Ilość osób uwzględnionych w analizie	Przed złamaniami	W czasie złamania	Użyteczność – inne złamania											
					Po 1 miesiąc od złamania	Po 3 miesiące od złamania	Po 4 miesiące od złamania	Po 6 miesięcy od złamania	Po 12 miesięcy od złamania	Po 18 miesięcy od złamania	Po 24 miesiące od złamania	Po 36 miesięcy od złamania	Inny przedział czasowy			
Albimanyl-Ochom 2015 [1]	SD	Inne	0,85	0,37	-	-	0,71	-	0,75	0,82	-	-	-	-	-	
Gold 2019 [50]	-	Inne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,75	
Kwon 2016 [77]	odczyt z wykresu (Fig.1)	Inne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Papaoannou 2009 [93]	odczyt z wykresu (Fig.2)	Inne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Talavski 2022 [116]	Średnia	Inne	0,85	-	0,35 ^a	-	0,70	-	0,75	-	-	-	-	-	-	
	Austria		0,82	0,35 ^a	-	0,77	-	0,81	-	-	-	-	-	-	-	
	Estonia		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Australia	Złamania w lokalizacjach	0,88	0,55	-	0,80	-	0,84	-	-	-	-	-	-	-	
	Meksyk	głównych	0,74	0,29	-	0,59	-	0,71	-	-	-	-	-	-	-	
	Francja	(inne niż złamania biodra)	0,81	0,19	-	0,62	-	0,70	-	-	-	-	-	-	-	
	Włochy		0,97	0,32	-	0,77	-	0,90	-	-	-	-	-	-	-	
	Litwa		0,93	0,13	-	0,67	-	0,77	-	-	-	-	-	-	-	
	Rosja		0,85	0,34	-	0,74	-	0,78	-	-	-	-	-	-	-	
	Hiszpania		0,82	0,38	-	0,68	-	0,74	-	-	-	-	-	-	-	
	UK		0,90	0,49	-	0,85	-	0,88	-	-	-	-	-	-	-	
Taride 2016 [117]	Mean	Inne	0,408	-	0,281	0,329	-	0,333	0,336	0,332	0,327	0,318	-	-	-	

Tabela 94. Wyniki przeglądu użyteczności – spadek użyte czności po złamaniach

Publikacja	Komentarz	Spadek użyteczności po złamaniach									
		Złamanie kości udowej: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: 1 rok
Abimanyi-Ochom 2015 [1]	12-18 miesięcy	0,74	0,73	0,73	0,71	0,88	0,90	0,78	0,83	0,75	0,82
Adachi 2010 [2]	Redukcja wyniku pomiędzy porównywanym i grupami	0,07	0,09	-	0,01	-	0,03	-	-	-	-
Amphansap 2018 [5]	Zmianaw stosunku do stanu wyjściowego obliczona jako wynik po 1 roku po złamaniu minus wynik sprzed złamania.	0,68 (przed złamaniem); 0,55 (po 1 roku); -0,13 (zmiana w stosunku do stanu wyjściowego złamania.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bae 2020 [9]	Porównanie do stanu bazowego użyteczności w osteoporozie	-0,371	-0,222	-0,371	-0,214	-0,013	-	-0,060	-	-	-
Barcellona-Wong 2015 [11]	Złamania biodra lub kręgow	-0,10	-0,03 (2 years)	-	-	-	-	-	-	-	-
Borgström 2006 [17]	Średnia roczna	0,23	0,30	0,08	0,10	0,08	0,07	-	-	-	-
Borgström 2013 [16]	Austria	0,11	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-
	Australia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hiszpania	0,11	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Publikacja	Komentarz	Spadek ubyteczności po złamaniach										
		Złamanie kości udowej: 1 rok	Złamanie kości udowej: kolejne lata	Złamanie trzonów kręgowych: 1 rok	Złamanie trzonów kręgowych: kolejne lata	Złamanie dalszego końca promieniowe (nadgarstka): 1 rok	Złamanie dalszego końca promieniowe (nadgarstka): kolejne lata	Złamanie dalszego końca kości przodkowo	Złamanie kości ramiennej: 1 rok	Złamanie kości ramiennej: kolejne lata	„Inne” złamania: 1 rok	„Inne” złamania: kolejne lata
(Accumulated QoL loss)		0,15	-	0,11	-	0,10	-	-	-	-	-	-
Włochy		0,20	-	0,19	-	0,11	-	-	-	-	-	-
Litwa		0,21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meișyk		0,14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Roŝja		0,16	-	0,09	-	0,09	-	-	-	-	-	-
Szwecja		0,13	-	0,13	-	0,07	-	-	-	-	-	-
USA		-	-	0,05	-	0,07	-	-	-	-	-	-
Borhan 2019 [19]	Różnica	-	HU&Z Lata 1-5: -0,11; HU&Z Lata 1-5: -0,11; HU&Z Lata 6-10: -0,12; HU&Z Lata 1-3: -0,04; HU&Z Lata 6-10: -0,10	-	HU&Z Lata 1-5: -0,02; HU&Z Lata 6-10: -0,12; HU&Z Lata 1-3: -0,04; HU&Z Lata 6-10: -0,10	-	HU&Z Lata 1-5: 0,02; HU&Z Lata 6-10: -0,04; HU&Z Lata 1-5: 0,04; HU&Z Lata 6-10: -0,07	-	-	-	-	-
Buecking 2014 [2]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cairo 2017 [23]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Campefeldt 2020 [24]	odczyt z wykresu (Fig.2.)	12 mc	0,84 (24 mc (10 lat))	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cho 2021 [29]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cooper 2008 [30]		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Publikacja	Komentarz	Spadek użyteczności po złamaniach													
		Złamanie kości udowej: 1 rok	Złamanie kości udowej: kolejne lata	Złamanie kręgowych: 1 rok	Złamanie kręgowych: kolejne lata	Złamanie dalszego końca promieniowego (nadgarstka): 1 rok	Złamanie dalszego końca promieniowego (nadgarstka): kolejne lata	Złamanie kości ramiennej: 1 rok	Złamanie kości ramiennej: kolejne lata	„Inne” złamania: 1 rok	„Inne” złamania: kolejne lata				
Dhillon 2005 [38]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dolan 1999 [39]	Utrata użyteczności po złamaniu	-	-	-	-	-	-	-	-	0,018	-	-	-	-	-
Ekström 2009 [41]	-	0,53 (12 mc)	0,52 (24 mc)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gold 2019 [50]	Srednie wyniki PRO wg czasu od ostatniego złamania	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,75 (po 1-2 latach)	0,72 (po ponad 2 latach)
Griffin 2021 [54]	-	0,312 (12 mc XHS) 0,293 (12 mc SHS) 0,026 (Treatment effect - Adjusted difference)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Guillemin 2013 [55]	Spadek użyteczności po złamaniu kręgow	-	-	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Guirant 2018 [56]	Spadek użyteczności	0,59	0,27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hack 2022 [57]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hagino 2009 [58]	Zmiana w stosunku do wartości sprzed złamania w ciągu 1 roku po złamaniu	-12,9	-7,8	-5,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Publikacja	Komentarz	Spadek ubyteczności po złamaniach													
		Złamanie kości udowej: 1 rok	Złamanie kości udowej: kolejne lata	Złamanie trzonów kręgowych: 1 rok	Złamanie trzonów kręgowych: kolejne lata	Złamanie dalszego końca promieniowego (nadgarstka): 1 rok	Złamanie dalszego końca promieniowego (nadgarstka): kolejne lata	Złamanie kości ramiennej: 1 rok	Złamanie kości ramiennej: kolejne lata	„Inne” złamania: 1 rok	„Inne” złamania: kolejne lata				
Inose 2021 [64]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jürisson 2016 [70]	-	-	0.31 (18 mc)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kim 2015 [73]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kwon 2016 [77]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skumulowana redukcja po 18 miesiącach;															
	Srednie wartości	0,5;		0,21;		0,13 ;				0,26 ;					
Lesnyak 2020 [78]	użyteczności po złamaniu vs. przed złamaniem;	(0.66 vs. 0.77 p < 0.001);		vs.0.70 vs.0.83 p < 0.001);		-;				-;					
	Srednia natychmiastowa redukcja jakości życia	0,94		0,56		0,44				0,56					
LI 2022 [79]	odczyt z wykresu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Papaioannou 2009 [93]	odczyt z wykresu (Fig.2.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Prieto-Alhambra 2019 [96]	-	-0,57 (natychmiastowa redukcja użyteczności);	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Publikacja	Komentarz	Spadek użyteczności po złamaniach													
		Złamanie kość udowej: 1 rok	Złamanie kości udowej: kolejne lata	Złamanie trzonów kręgowych: 1 rok	Złamanie trzonów kręgowych: kolejne lata	Złamanie dalszego końca kości promieniowej (nadgarstka): 1 rok	Złamanie dalszego końca kości promieniowej (nadgarstka): kolejne lata	Złamanie kości ramiennej: 1 rok	Złamanie kości ramiennej: kolejne lata	„inne” złamania: 1 rok	„inne” złamania: kolejne lata				
Roux 2012 [102]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Siigerrisdottir 2012 [106]	-	-	-	-0,08 (<10 lat); -0,05 (>10 lat)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Siröm 2008 [109]	Srednia redukcja użyteczności	0,22 (0-12 mc)	0,05 (13-18 mc)	0,30 (0-12 mc)	0,11 (13-18 mc)	0,10 (0-12 mc)	0,005 (13-18 mc)	-	-	-	-	-	-	-	-
Suzuki 2008 [111]	-	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Svedbom 2018 a [113]	Skumulowana redukcja użyteczności: EQ-5D 3L TTO	0,30 0,08 (0-12 mc)	0,06 0,03 (12-18 mc)	0,25 0,11 (0-12 mc)	0,07 0,02 (12-18 mc)	0,11 0,04 (0-12 mc)	0,01 0,01 (12-18 mc)	-	-	-	-	-	-	-	-
Svedbom 2018 b [112]	Skumulowana redukcja użyteczności	0,34 (0-12 mc)	0,07 (13-18 mc) 0,05 (18-24) 0,12 (12-24) 0,11 (kolejne lata)	0,27 (0-12 mc)	0,07 (13-18 mc) 0,06 (18-24) 0,13 (12-24) 0,13 (kolejne lata)	0,15 (0-12 mc)	0,01 (13-18 mc) 0,01 (18-24) 0,02 (12-24) 0,01 (kolejne lata)	-	-	-	-	-	-	-	-
Talevski 2022 [116]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Talevski 2021 b [115]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Publikacja	Komentarz	Spadek użyteczności po złamaniach									
		Złamanie kości udowej: 1 rok	Złamanie kości udowej: kolejne lata	Złamanie kręgosłupa: 1 rok	Złamanie kręgosłupa: kolejne lata	Złamanie dalszego końca kości promieniowej (nadgarstka): 1 rok	Złamanie dalszego końca kości promieniowej (nadgarstka): kolejne lata	Złamanie kości ramiennej: 1 rok	Złamanie kości ramiennej: kolejne lata	„inne” złamania: 1 rok	„inne” złamania: kolejne lata
Taride 2016 [117]	-	0,298 (36 mc); -0,109 β-1etnia redukcja	0,339 (36 mc); -0,104 β-1etnia redukcja	0,337 (24 mc)	0,338 (24 mc)	0,341 (36 mc); -0,095 β-1etnia redukcja	0,340 (24 mc)	0,339 (36 mc); -0,133 β-1etnia redukcja	0,327 (24 mc)	0,318 (36 mc); -0,089 β-1etnia redukcja	
Tosteson 2001 [18]	-	0,48 (12-12 mc)	0,79 (>24 mc)	0,80 (12-12 mc)	0,85 (>24 mc)						
van Schoor 2008 [43]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
van Schoor 2009 [44]	Użyteczność po ok. 6 latach	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vokó 2017 [125]	odczyt z wykresu (Fig.1.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
					0,80 (bez wcześniejszego złamania kręgosł.); 0,71 (po wcześniejszym złamaniu kręgosł.)						

4. PIŚMIENICTWO

1. 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, Ebeling PR, Sanders KM. Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AUSCUROS). *Osteoporos Int.* 2015 Jun;26(6):1781-90. doi: 10.1007/s00198-015-3088-z. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25792491; PMCID: PMC4468793.
2. Adachi JD, Adams S, Gehlbach S, Anderson FA Jr, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Delmas P, Díez-Pérez A, Greenspan SL, Hooven FH, LaCroix AZ, Lindsay R, Netelenbos JC, Wu O, Pfeilschifter J, Roux C, Saag KG, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Nika G, Watts NB; GLOW Investigators. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin Proc.* 2010 Sep;85(9):806-13. doi: 10.4065/mcp.2010.0082. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20634496; PMCID: PMC2931616.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
4. Amarowicz et al. Doświadczenia z Systemu Zapobiegania Złamaniom w Polsce. *Metody wtórnej prewencji złamań osteoporotycznych. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja.* 2016; 6(6); Vol. 18, 569-581.
5. Amgen, *ARCH Clinical Study Report (data on file).* 2017.
6. Amphansap T, Sujarekul P. Quality of life and factors that affect osteoporotic hip fracture patients in Thailand. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018 Dec;4(4):140-144. doi: 10.1016/j.afos.2018.11.082. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30775557; PMCID: PMC6372845.
7. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.* World Health Organ Tech Rep Ser, 1994. 843: p. 1-129.
8. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 3 January 2023. [Epub ahead of print]. (obejmuje online appendix Lazur 2022).
9. Bae G, Kim E, Kwon HY, An J, Park J, Yang H. Health state utility values of osteoporotic fractures among Korean women. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 Apr;20(2):177-183. doi: 10.1080/14737167.2019.1617703. Epub 2019 May 20. PMID: 31092075.
10. Balasubramanian et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporosis International* (2019) 30:79–92.
11. Barcenilla-Wong AL, Chen JS, Cross MJ, March LM. The Impact of Fracture Incidence on Health Related Quality of Life among Community-Based Postmenopausal Women. *J Osteoporos.* 2015;2015:717914. doi: 10.1155/2015/717914. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26295003; PMCID: PMC4534621.
12. Bentler, S.E., et al., The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol*, 2009. 170(10): p. 1290-9.
13. Black, D.M., et al., *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.* 2006. 296(24): p. 2927-2938.
14. Black, D.M., et al., Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*, 1999. 14(5): p. 821-8.
15. Bliuc, D., et al., Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *Jama*, 2009. 301(5): p. 513-21.
16. Borgström F, Lekander I, Ivergård M, Ström O, Svedbom A, Alekna V, Bianchi ML, Clark P, Curiel MD, Dimai HP, Jürisson M, Kallikorm R, Lesnyak O, McCloskey E, Nassonov E, Sanders KM, Silverman S, Tamulaitiene M, Thomas T, Tosteson AN, Jönsson B, Kanis JA. The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS)—quality of life during the first 4 months after fracture. *Osteoporos Int.* 2013 Mar;24(3):811-23. doi: 10.1007/s00198-012-2240-2. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23306819.
17. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, Lunsjö K, Thorngren KG, Sernbo I, Rehnberg C, Jönsson B. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2006;17(5):637-50. doi: 10.1007/s00198-005-0015-8. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16283064.

18. Borgstrom, F., et al., Cost effectiveness of raloxifene in the treatment of osteoporosis in Sweden: an economic evaluation based on the MORE study. *Pharmacoeconomics*, 2004. 22(17): p. 1153-65.
19. Borhan S, Papaioannou A, Gajic-Veljanoski O, Kennedy C, Ioannidis G, Berger C, Goltzman D, Josse R, Kovacs CS, Hanley DA, Prior JC, Morin SN, Kaiser SM, Cheung AM, Thabane L, Adachi J; CaMos Research Group. Incident Fragility Fractures Have a Long-Term Negative Impact on Health-Related Quality of Life of Older People: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2019 May;34(5):838-848. doi: 10.1002/jbmr.3666. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30723960.
20. Boue S, Lafuma A, Fagnani F., Meunier P.J., Register J.Y., Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries, *Rheumatol Int* (2006) 26:1063–1072.
21. Bouxsein, M.L., et al., Change in bone density and reduction in fracture risk: a meta - regression of published trials. *Journal of Bone Mineral Research*, 2019. 34(4): p. 632-642.
22. Buecking B, Struwer J, Waldermann A, Horstmann K, Schubert N, Balzer-Geldsetzer M, Dodel R, Bohl K, Ruchholtz S, Bliemel C. What determines health-related quality of life in hip fracture patients at the end of acute care?—a prospective observational study. *Osteoporos Int*. 2014 Feb;25(2):475-84. doi: 10.1007/s00198-013-2415-5. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23783644.
23. Caeiro JR, Bartra A, Mesa-Ramos M, Etxebarria I, Montejo J, Carpintero P, Sorio F, Gatell S, Farré A, Canals L; PROA investigators. Burden of First Osteoporotic Hip Fracture in Spain: A Prospective, 12-Month, Observational Study. *Calcif Tissue Int*. 2017 Jan;100(1):29-39. doi: 10.1007/s00223-016-0193-8. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27738719; PMCID: PMC521475
24. Campenfeldt P, Ekström W, Al-Ani AN, Weibust E, Greve K, Hedström M. Health related quality of life and mortality 10 years after a femoral neck fracture in patients younger than 70 years. *Injury*. 2020 Oct;51(10):2283-2288. doi: 10.1016/j.injury.2020.06.029. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32620326.
25. Charakterystyka produktu leczniczego Risendros 35.
26. Charakterystyka produktu leczniczego, Alendran 70, 70 mg, tabletki.
27. Charakterystyka produktu leczniczego, Evenity 105 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym. Evenity 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.
28. Charakterystyka produktu leczniczego, Prolia 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.
29. Cho MJ, Moon SH, Lee JH, Lee JH. Association between Osteoporotic Vertebral Compression Fractures and Age, Bone Mineral Density, and European Quality of Life-5 Dimensions in Korean Postmenopausal Women: A Nationwide Cross-sectional Observational Study. *Clin Orthop Surg*. 2021 Jun;13(2):207-215. <https://doi.org/10.4055/cios20209>
30. Cooper C, Jakob F, Chinn C, Martin-Mola E, Fardellone P, Adami S, Thalassinou NC, Melo-Gomes J, Torgerson D, Gibson A, Marin F. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporos Int*. 2008 Apr;19(4):493-501. doi: 10.1007/s00198-007-0488-8. Epub 2007 Oct 30. PMID: 17968611
31. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 375:1532-43.
32. Czerwiński E, Czubak J, Synder M. et al. Współczesne postępowanie w osteoporotycznych złamaniach kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2018; 2(6); Vol. 20, 91-102.
33. Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B et al. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos Int* (2009) 20:1363–1367.
34. Czerwiński E, Mazurek T, Czubak J, Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2022; 4(6); Vol. 24. *Strony Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Ortopedii i Przewodzącego PTOiR* <https://ptoitr.pl/storage/files/3sjTIHmTSPXpOdHkYAQ65CIBaZ1IXMaQzT90kAu.pdf>
35. Dane z oddziałów wojewódzkich NFZ uzyskane w ramach dostępu do informacji publicznej.
36. Davis S, Simpson E, Hamilton J, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Research Support, Non-U.S. Gov't Systematic Review. Health Technol Assess*. 06 2020;24(29):1-314. doi:<https://dx.doi.org/10.3310/hta24290>
37. Delmas, P.D., et al., Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*, 2003. 33(4): p. 522-32.

38. Dhillon V, Hurst N, Hannan J, Nuki G. Association of low general health status, measured prospectively by Euroqol EQ5D, with osteoporosis, independent of a history of prior fracture. *Osteoporos Int.* 2005 May;16(5):483-9. doi: 10.1007/s00198-004-1705-3. Epub 2004 Jul 28. PMID: 15875094
39. Dolan P, Torgerson D, Kakarlapudi TK. Health-related quality of life of Colles' fracture patients. *Osteoporos Int.* 1999;9(3):196-9. doi: 10.1007/s001980050136. PMID: 10450406.
40. Dudko et al. Wpływ czynników warunkujących na leczenie złamań bliższego końca kości udowej. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja.* 2017; 1(6); Vol. 19, 45-54.
41. Ekström W, Németh G, Samnegård E, Dalen N, Tidermark J. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury.* 2009 Apr;40(4):371-6. doi: 10.1016/j.injury.2008.09.010. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19232590.
42. Felsenberg, D., et al., *incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS).* *J Bone Miner Res,* 2002. 17(4): p. 716-24.
43. Fisher, E.S., et al., Hip fracture incidence and mortality in New England. *Epidemiology,* 1991. 2(2): p. 116-22.
44. Główny Urząd Statystyczny, Bank Danych Lokalnych, <https://bdl.stat.gov.pl/bdl/> (dostęp: 10.01.2023 r.).
45. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza gospodarstw domowych na lata 2016 – 2050. Warszawa, czerwiec 2016.
46. Główny Urząd Statystyczny, Rocznik Demograficzny. Warszawa 2021.
47. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html>
48. Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990–2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
49. Goeree R, Burke N, Jobin M, et al. Cost-effectiveness of romosozumab for the treatment of postmenopausal women at very high risk of fracture in Canada. *Research Support, Non-U.S. Gov't. Archives of Osteoporosis.* 04 26 2022;17(1):71. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s11657-022-01106-9>
50. Gold T, Williams SA, Weiss RJ, Wang Y, Watkins C, Carroll J, Middleton C, Silverman S. Impact of fractures on quality of life in patients with osteoporosis: a US cross-sectional survey. *J Drug Assess.* 2019 Oct 9;8(1):175-183. doi: 10.1080/21556660.2019.1677674. PMID: 31692954; PMCID: PMC6818103.
51. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125 (1-2): 18-26.
52. ██████████ Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze złamaniem – analiza efektywności klinicznej. Praca niepublikowana. Kraków 2023.
53. ██████████ Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze złamaniem – analiza problemu decyzyjnego. Praca niepublikowana. Kraków 2023.
54. Griffin XL, Achten J, O'Connor HM, Cook JA, Costa ML; WHiTE Four Investigators. Effect on health-related quality of life of the X-Bolt dynamic plating system versus the sliding hip screw for the fixation of trochanteric fractures of the hip in adults: the WHiTE Four randomized clinical trial. *Bone Joint J.* 2021 Feb;103-B(2):256-263. doi: 10.1302/0301-620X.103B.BJJ-2020-1404.R1. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33390029; PMCID: PMC7954151.
55. Guillemin F, Martinez L, Calvert M, Cooper C, Ganiats T, Gitlin M, Horne R, Marciniak A, Pfeilschifter J, Shepherd S, Tosteson A, Wade S, Macarios D, Freemantle N. Fear of falling, fracture history, and comorbidities are associated with health-related quality of life among European and US women with osteoporosis in a large international study. *Osteoporos Int.* 2013 Dec;24(12):3001-10. doi: 10.1007/s00198-013-2408-4. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23754200; PMCID: PMC3818139.
56. Guirant L, Carlos F, Curiel D, Kanis JA, Borgström F, Svedbom A, Clark P. Health-related quality of life during the first year after a hip fracture: results of the Mexican arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (MEXICUROS). *Osteoporos Int.* 2018 May;29(5):1147-1154. doi: 10.1007/s00198-018-4389-9. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29464277.
57. Hack J, Buecking B, Strauch L, Lenz J, Knauf T, Ruchholtz S, Oberkircher L. Self-rated health status and activities of daily living in the first 12 months after fragility fractures of the pelvis—a prospective study on 134 patients. *Osteoporos Int.* 2022 Jan;33(1):161-168. doi: 10.1007/s00198-021-06104-0. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34463843; PMCID: PMC8758624.

58. Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, Oeki M, Okano T, Teshima R. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2009 May;20(5):695-702. doi: 10.1007/s00198-008-0761-5. Epub 2008 Oct 3. PMID: 18836672.
59. Hagino H, Tanaka K, McClung M, et al. Cost-effectiveness of Romosozumab versus Teriparatide for Severe Postmenopausal Osteoporosis in Japan. Conference Abstract. *Journal of Bone and Mineral Research*. November 2020;35(SUPPL 1):256. doi:https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4206
60. Hagino H, Tanaka K, Silverman S, et al. Cost effectiveness of romosozumab versus teriparatide for severe postmenopausal osteoporosis in Japan. *Osteoporosis International*. Oct 2021;32(10):2011-2021. doi:https://dx.doi.org/10.1007/s00198-021-05927-1
61. Hiligsmann, M., et al., *Health technology assessment in osteoporosis*. *Calcif Tissue Int*, 2013. 93(1): p. 1-14.
62. Hopkins RB et al. The current economic burden of illness of osteoporosis in Canada. *Osteoporos Int*. 2016 Oct; 27(10): 3023–3032.
63. Informator o umowach NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (2023).
64. Inose H, Kato T, Nakamura H, Hoshino M, Togawa D, Hirano T, Tokuhashi Y, Ohba T, Haro H, Tsuji T, Sato K, Sasao Y, Takahata M, Otani K, Momoshima S, Takahashi K, Yuasa M, Hirai T, Yoshii T, Okawa A. Predictors for quality of life improvement after acute osteoporotic vertebral fracture: results of post hoc analysis of a prospective randomized study. *Qual Life Res*. 2021 Jan;30(1):129-135. doi: 10.1007/s11136-020-02629-9. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32920677.
65. Johnell, O., et al., Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2004. 15(1): p. 38-42.
66. Johnell, O., et al., *Predictive value of BMD for hip and other fractures*. *J Bone Miner Res*, 2005. 20(7): p. 1185-94.
67. Jonsson, B., et al., Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2011. 22(3): p. 967-82.
68. Jonsson, B., et al., Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1995. 5(2): p. 136-42.
69. Jonsson, B., et al., Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1996. 103: p. 30-8; discussion 39-40.
70. Jürisson M, Pisarev H, Kanis J, Borgström F, Svedbom A, Kallikorm R, Lember M, Uusküla A. Quality of life, resource use, and costs related to hip fracture in Estonia. *Osteoporos Int*. 2016 Aug;27(8):2555-66. doi: 10.1007/s00198-016-3544-4. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26905271.
71. Kanis et al. The effect on subsequent fracture risk of age, sex, and prior fracture site by recency of prior fracture. *Osteoporosis International* 2021 Aug;32(8):1547-1555.
72. Kanis, J. and C.-C. Glüer, An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis international*, 2000. 11(3): p. 192-202.
73. Kim KJ, Jun HJ, Jeong HS, Jeon DJ, Ji SH. 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*. 2015 Jul;27(7):2083-6. doi: 10.1589/jpts.27.2083. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26311930; PMCID: PMC4540822.
74. Komunikat Centrali NFZ z dnia 4 lutego 2022 r. w związku z wątpliwościami w zakresie nowego sposobu rozliczania świadczeń w fizjoterapii ambulatoryjnej i domowej, <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-w-zwiazku-z-watpliwosciami-w-zakresie-nowego-sposobu-rozliczania-swadczen-w-fizjoterapii-ambulatoryjnej-i-domowej,8140.html>.
75. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji denosumabu. PLA.4604.141.2015.RS, Warszawa, 2015.03.26.
76. Konsultacje z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Evenity® (romosozumab), styczeń 2023.
77. Kwon HY, Ha YC, Yoo JI. Health-related Quality of Life in Accordance with Fracture History and Comorbidities in Korean Patients with Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2016 Nov;23(4):199-206. doi: 10.11005/jbm.2016.23.4.199. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27965941; PMCID: PMC5153376.
78. Lesnyak O, Svedbom A, Belova K, Dobrovolskaya O, Ershova O, Golubev G, Grebenshikov V, Ivanov S, Kochish A, Menshikova L, Nikitinskaya O, Nurligayanov R, Solodovnikov A, Toroptsova N, Varavko J, Zotkin E, Borgstrom F, Kanis JA. Quality of life after fragility fracture in the Russian Federation: results from the Russian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS). *Arch Osteoporos*. 2020 Mar 2;15(1):37. doi: 10.1007/s11657-020-0699-6. PMID: 32124066; PMCID: PMC7051923.

79. Li N, van Oostwaard M, van den Bergh JP, Hilgsmann M, Boonen A, van Kuijk SMJ, Vranken L, Bours SPG, Wyers CE. Health-related quality of life of patients with a recent fracture attending a fracture liaison service: a 3-year follow-up study. *Osteoporos Int.* 2022 Mar;33(3):577-588. doi: 10.1007/s00198-021-06204-x. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34671823; PMCID: PMC8843901.
80. Lindsay, R., et al., Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama*, 2001. 285(3): p. 320-3.
81. Luo C, Qin SX, Wang QY, et al. Cost-effectiveness analysis of five drugs for treating postmenopausal women in the United States with osteoporosis and a very high fracture risk. *J Endocrinol Invest.* Aug 31 2022;31:31. doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s40618-022-01910-7>
82. Marshall, D., O. Johnell, and H. Wedel, *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures.* *Bmj*, 1996. 312(7041): p. 1254-9.
83. ██████████ i wsp. Produkt leczniczy Evenity® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze złamaniem – analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Praca niepublikowana, Kraków 2023.
84. Mori T, Tamiya N, Jin X, Jeon B, Yoshie S, Iijima K, Ishizaki T Estimated expenditures for hip fractures using merged healthcare insurance data for individuals aged ≥ 75 years and longterm care insurance claims data in Japan. *Arch Osteoporos* (2018) 13(1):37.
85. Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali, Raport refundacyjny 01-03-2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
86. Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
87. Nevitt, M.C., et al., Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. The Fracture Intervention Trial Research Group. *Bone*, 1999. 25(5): p. 613-9.
88. O'Hanlon, C.E., et al., A model for assessing the clinical and economic benefits of bone-forming agents for reducing fractures in postmenopausal women at high, near-term risk of osteoporotic fracture. *Clinical Therapeutics*, 2017. 39(7): p. 1276-1290.
89. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.
90. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
91. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej.
92. Paksima, N., et al., Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2008. 66(2): p. 111-7.
93. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, Brown JP, Josse RG, Kaiser S, Anastassiades T, Goltzman D, Papadimitropoulos M, Tenenhouse A, Prior JC, Olszynski WP, Adachi JD; CaMos Study Group. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2009 May;20(5):703-14. doi: 10.1007/s00198-008-0743-7. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18802659; PMCID: PMC5101052.
94. Parthan, A., et al., Cost effectiveness of denosumab versus oral bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis in the US. *Appl Health Econ Health Policy*, 2013. 11(5): p. 485-97.
95. Parthan, A., et al., Denosumab: a cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective. *Bone*, 2014. 59: p. 105-13.
96. Prieto-Alhambra D, Moral-Cuesta D, Palmer A, Aguado-Maestro I, Bardaji MFB, Brañas F, Bueno GA, Caeiro-Rey JR, Cano IA, Barres-Carsi M, Delgado LG, Salomó-Domènech M, Etxebarria-Foronda I, Ferrer BL, Mills S, Herrando LE, Mifsut D, Evangelista LDR, Nogués X, Perez-Coto I, Blasco JM, Martín-Hernández C, Kessel H, Serra JT, Solís JR, Suau OT, Vaquero-Cervino E, Hernández CP, Mañas LR, Herrera A, Díez-Pérez A. The impact of hip fracture on health-related quality of life and activities of daily living: the SPARE-HIP prospective cohort study. *Arch Osteoporos.* 2019 May 29;14(1):56. doi: 10.1007/s11657-019-0607-0. PMID: 31144117; PMCID: PMC6541580.
97. Projekt programu lekowego „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)“.

98. Qaseem, A., et al., *Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians*. *Annals of Internal Medicine*, 2017. 166(11): p. 818-839.
99. Raport osteoporoza - cicha epidemia w Polsce (2015). Europejska Fundacja Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych.
100. Romosozumab for Postmenopausal Osteoporosis: Global Cost-Effectiveness Model. Version 3.2. Amgen - UCB.
101. Ross, P.D., et al., Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 1993. 3(3): p. 120-6.
102. Roux C, Wyman A, Hooven FH, Gehlbach SH, Adachi JD, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Díez-Pérez A, Greenspan SL, Lacroix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Saag KG, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Boonen S; GLOW investigators. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2863-71. doi: 10.1007/s00198-012-1935-8. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22398855; PMCID: PMC4881739.
103. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 października 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.
104. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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.
105. Saag K, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.
106. Siggeirsdottir K, Aspelund T, Jonsson BY, Mogensen B, Launer LJ, Harris TB, Sigurdsson G, Gudnason V. Effect of vertebral fractures on function, quality of life and hospitalisation the AGES-Reykjavik study. *Age Ageing*. 2012 May;41(3):351-7. doi: 10.1093/ageing/afs003. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22367357; PMCID: PMC3335370.
107. Soreskog E, Lindberg I, Kanis JA, et al. Cost-effectiveness of romosozumab for the treatment of postmenopausal women with severe osteoporosis at high risk of fracture in Sweden. *Journal: Article. Osteoporosis International*. 2021;Vol.32(3):585-594p. doi:https://doi.org/10.1007/s00198-020-05780-8
108. Söreskog E. et al. Cost-effectiveness of romosozumab for the treatment of postmenopausal women with severe osteoporosis at high risk of fracture in Sweden. *Osteoporosis International* 2021 Mar;32(3):585-594.
109. Ström O, Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, Ceder L, Thorgren KG, Sernbo I, Jonsson B. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta Orthop*. 2008 Apr;79(2):269-80. doi: 10.1080/17453670710015094. PMID: 18484255.
110. Ström, O., et al., Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries-an economic evaluation based on the fracture intervention trial. 2007. 18(8): p. 1047-1061.
111. Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T. The course of the acute vertebral body fragility fracture: its effect on pain, disability and quality of life during 12 months. *Eur Spine J*. 2008 Oct;17(10):1380-90. doi: 10.1007/s00586-008-0753-3. Epub 2008 Aug 27. PMID: 18751742; PMCID: PMC2556463.
112. Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, Clark P, Curiel MD, Dimai HP, Jürisson M, Kallikorm R, Lember M, Lesnyak O, McCloskey E, Sanders KM, Silverman S, Solodovnikov A, Tamulaitiene M, Thomas T, Toroptsova N, Uusküla A, Tosteson ANA, Jönsson B, Kanis JA. Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures—results from the ICUROS. *Osteoporos Int*. 2018 Mar;29(3):557-566. doi: 10.1007/s00198-017-4317-4. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29230511.
113. Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, Ström O, Alekna V, Bianchi ML, Clark P, Curiel MD, Dimai HP, Jürisson M, Uusküla A, Lember M, Kallikorm R, Lesnyak O, McCloskey E, Ershova O, Sanders KM, Silverman S, Tamulaitiene M, Thomas T, Tosteson ANA, Jönsson B, Kanis JA. Quality of life after hip, vertebral, and distal forearm fragility fractures measured using the EQ-5D-3L, EQ-VAS, and time-trade-off: results from the ICUROS. *Qual Life Res*. 2018 Mar;27(3):707-716. doi: 10.1007/s11136-017-1748-5. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29235059.
114. Svedbom, A., et al., *Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures—results from the ICUROS*. 2018. 29(3): p. 557-566.
115. Talevski J, Sanders KM, Busija L, Beauchamp A, Duque G, Borgström F, Kanis JA, Svedbom A, Connaughton C, Stuart AL, Brennan-Olsen SL. Health Service Use and Quality of Life Recovery 12 Months Following Major Osteoporotic Fracture: Latent Class Analyses of the International Costs and Utilities Related to Osteoporotic

- Fractures Study (ICUROS). *J Bone Miner Res.* 2021 Feb;36(2):252-261. doi: 10.1002/jbmr.4181. Epub 2020 Oct 14. PMID: 32960460. (b)
116. Talevski J, Sanders KM, Watts JJ, Nicholson GC, Seeman E, Iuliano S, Prince R, March L, Winzenberg T, Duque G, Ebeling PR, Borgström F, Kanis JA, Stuart AL, Beauchamp A, Brennan-Olsen SL. Sex differences in recovery of quality of life 12 months post-fracture in community-dwelling older adults: analyses of the Australian arm of the International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS). *Osteoporos Int.* 2022 Jan;33(1):67-75. doi: 10.1007/s00198-021-06058-3. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34235548.
 117. Tarride JE, Burke N, Leslie WD, Morin SN, Adachi JD, Papaioannou A, Bessette L, Brown JP, Pericleous L, Muratov S, Hopkins RB. Loss of health related quality of life following low-trauma fractures in the elderly. *BMC Geriatr.* 2016 Apr 19;16:84. doi: 10.1186/s12877-016-0259-5. PMID: 27093957; PMCID: PMC4837505.
 118. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int.* 2001 Dec;12(12):1042-9. doi: 10.1007/s001980170015. PMID: 11846331.
 119. Toth et al. History of Previous Fracture and Imminent Fracture Risk in Swedish Women Aged 55 to 90 Years Presenting with a Fragility Fracture. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 35, No. 5, May 2020, pp 861–868.
 120. Tsuboi, M., et al., Mortality and mobility after hip fracture in Japan: a ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br*, 2007. 89(4): p. 461-6.
 121. U.S Congress, O.o.T.A., Hip Fracture Outcomes in People Age 50 and Over-Background Paper, OTA-BP-H- 120. (Washington, DC: U.S. Government Printing Office, July 1994).
 122. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 123. van Schoor NM, Ewing SK, O'Neill TW, Lunt M, Smit JH, Lips P. Impact of prevalent and incident vertebral fractures on utility: results from a patient-based and a population-based sample. *Qual Life Res.* 2008 Feb;17(1):159-67. doi: 10.1007/s11136-007-9287-0. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18040883.
 124. van Schoor NM, Yu H, Bobula J, Lips P. Cross-geographic region differences in quality of life in women with and without vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;20(10):1759-66. doi: 10.1007/s00198-009-0853-x. Epub 2009 Feb 24. PMID: 19238305.
 125. Vokó Z, Gáspár K, Inotai A, Horváth C, Bors K, Speer G, Kaló Z. Osteoporotic fractures may impair life as much as the complications of diabetes. *J Eval Clin Pract.* 2017 Dec;23(6):1375-1380. doi: 10.1111/jep.12800. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28895276.
 126. WHO. ATC/DDD Index [https://www.whocc.no/atc_ddd_index/].
 127. Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późniejszymi zmianami.
 128. Zarządzenie Nr 195/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń – leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką wraz z późniejszymi zmianami..
 129. Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne wraz z późniejszymi zmianami..
 130. Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z późniejszymi zmianami..
 131. Zarządzenie Nr 55/2022/DSOZ z dnia 25 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej wraz z późniejszymi zmianami..
 132. Zethraeus, N., et al., *Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis—a review of the literature and a reference model.* *Osteoporos Int*, 2007. 18(1): p. 9-23.
 133. Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie. Aktualny stan reumatologii i przyszłe kierunki zmian – perspektywa Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii. Lipiec 2023.

5. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	20
Tabela 2. Odsetek złamań bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej wśród wszystkich złamań z kategorii „inne”	21
Tabela 3. Ryzyko złamań w populacji ogólnej (kobiety)	21
Tabela 4. Wzrost ryzyka względnego złamań dla spadku BMD o jedno odchylenie standardowe	23
Tabela 5. Ryzyko względne złamania u pacjentek z pojedynczym i wielokrotnym wcześniejszym złamaniem kręgosłupa, w porównaniu z osobami bez wcześniejszego złamania (Black 1999 [14] skorygowane o 10%)	25
Tabela 6. Częstość występowania wcześniejszych złamań kręgosłupa w populacji ogólnej	26
Tabela 7. Parametryczne krzywe czas do pierwszego złamania: wartości parametrów	28
Tabela 8. Ryzyko względne złamań: romosozumab vs bisfosfoniany	28
Tabela 9. Kalkulacja ryzyka względnego złamań kręgosłupa: romosozumab vs bisfosfoniany	29
Tabela 10. Ryzyko względne złamań: bisfosfoniany vs brak leczenia (Ayers 2023 [8])	29
Tabela 11. Ryzyko względne złamań: romosozumab vs brak leczenia	29
Tabela 12. Ryzyko względne złamań: denosumab vs brak leczenia (Ayers 2023 [8])	30
Tabela 13. Ryzyko względne zgonu po wystąpieniu złamania	31
Tabela 14. Wartości użyteczności w populacji ogólnej	32
Tabela 15. Spadki użyteczności (mnożniki) w stosunku do użyteczności w stanie bez złamania	33
Tabela 16. Spadki użyteczności w stosunku do użyteczności w stanie bez złamania: analiza wrażliwości, wartości źródłowe	34
Tabela 17. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Evenity® (romosozumab)	35
Tabela 18. Kalkulacja kosztu jednostkowego romosozumabu	36
Tabela 19. Roczny koszt terapii romosozumabem	36
Tabela 20. Dawkowanie i koszty stosowania aktualnej praktyki klinicznej w osteoporozie	37
Tabela 21. Liczba złamań w podziale na grupy wiekowe 60-64 oraz 65+	38
Tabela 22. Podsumowanie rocznych kosztów stosowania aktualnej praktyki klinicznej w osteoporozie	39
Tabela 23. Koszt jednostkowy świadczenia związanego z wydaniem leku	39
Tabela 24. Charakterystyka badań realizowanych w ramach kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego dla romosozumabu	40
Tabela 25. Kalkulacja kosztów kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego	41
Tabela 26. Kalkulacja kosztów podania leków i monitorowania dla aktualnej praktyki klinicznej	42
Tabela 27. Rozkład liczby złamań w lokalizacjach innych niż bliższy koniec kości udowej lub kręgosłup [99]	42
Tabela 28. Metody leczenia złamań kości udowej	43
Tabela 29. Kalkulacja kosztów jednostkowych porad ambulatoryjnych	46
Tabela 30. Kalkulacja kosztów jednostkowych hospitalizacji	46
Tabela 31. Kalkulacja kosztu hospitalizacji związanego z leczeniem złamań	46
Tabela 32. Kalkulacja kosztu kontrolnych wizyt ambulatoryjnych po hospitalizacji związanej z leczeniem złamań	48
Tabela 33. Kalkulacja całkowitego kosztu leczenia ambulatoryjnego (pacjentki nieleczone w warunkach szpitalnych)	48
Tabela 34. Kalkulacja całkowitego kosztu hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych dla poszczególnych typów złamań	49
Tabela 35. Ceny wyrobów medycznych stosowanych po złamaniach osteoporotycznych	50
Tabela 36. Całkowite koszty zaopatrzenia ortopedycznego wg lokalizacji złamań	51

Tabela 37. Koszty leków przeciwbólowych stosowanych po złamaniach osteoporotycznych [90]	54
Tabela 38. Całkowity koszt leczenia przeciwbólowego po złamaniach osteoporotycznych	54
Tabela 39. Koszty jednostkowe enoksaparyny stosowanej w profilaktyce przeciwzakrzepowej po złamaniach	55
Tabela 40. Całkowity koszt profilaktyki przeciwzakrzepowej po złamaniach	56
Tabela 41. Wycena punktowa produktów rozliczeniowych w fizjoterapii wg umów z NFZ w 2023 roku.....	57
Tabela 42. Koszt produktów rozliczeniowych w fizjoterapii uwzględnione w analizie podstawowej	57
Tabela 43. Charakterystyka leczenia fizjoterapeutycznego po złamaniach osteoporotycznych	58
Tabela 44. Koszt fizjoterapii prowadzonej w warunkach domowych	60
Tabela 45. Koszt fizjoterapii prowadzonej w warunkach ambulatoryjnych	60
Tabela 46. Podsumowanie kosztów rehabilitacji w osteoporozie	62
Tabela 47. Podsumowanie łącznych kosztów leczenia złamań	64
Tabela 48. Podsumowanie kosztów leczenia złamań w pierwszym i kolejnym roku po złamaniu – parametry modelu.....	65
Tabela 49. Wycena punktowa wg umów z NFZ na 2023 rok.....	65
Tabela 50. Koszty opieki długoterminowej po złamaniu kości udowej.....	65
Tabela 51. Odsetek pacjentek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bliższego końca kości udowej	66
Tabela 52. Zestawienie parametrów testowanych w deterministycznej analizie wrażliwości	67
Tabela 53. Zestawienie parametrów testowanych w probabilistycznej analizie wrażliwości	69
Tabela 54. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych.....	72
Tabela 55. Zestawienie kosztów.....	73
Tabela 56. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant z RSS	73
Tabela 57. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant bez RSS	73
Tabela 58. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant z RSS	74
Tabela 59. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant bez RSS	74
Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant z RSS	76
Tabela 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant bez RSS	78
Tabela 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant z RSS	80
Tabela 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniary: wariant bez RSS	82
Tabela 64. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS	85
Tabela 65. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS	87
Tabela 66. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS	88
Tabela 67. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS	90
Tabela 68. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych.....	92
Tabela 69. Zestawienie kosztów.....	93
Tabela 70. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs denosumab: wariant z RSS.....	93
Tabela 71. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs denosumab: wariant bez RSS.....	93
Tabela 72. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs denosumab: wariant z RSS.....	94
Tabela 73. Wyniki analizy ekonomicznej, porównanie romosozumab vs denosumab: wariant bez RSS.....	94
Tabela 74. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs denosumab: wariant z RSS	96

Tabela 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs denosumab: wariant bez RSS ...	98
Tabela 76. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs denosumab: wariant z RSS	100
Tabela 77. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: porównanie romosozumab vs doustne denosumab: wariant bez RSS	102
Tabela 78. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS	105
Tabela 79. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS	107
Tabela 80. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant z uwzględnieniem RSS	108
Tabela 81. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: wariant bez uwzględnienia RSS	110
Tabela 82. Kalkulacja odsetka pacjentek, u których wystąpił brak skuteczności po 6 miesiącach terapii	116
Tabela 83. Wyniki scenariusza dodatkowego: porównanie romosozumab vs doustne bisfosfoniany	116
Tabela 84. Wyniki scenariusza dodatkowego: porównanie romosozumab vs denosumab	116
Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Ovid MEDLINE® ALL</i> (badania pierwotne i wtórne)	118
Tabela 86. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i> (badania pierwotne i wtórne)	118
Tabela 87. Strategia wyszukiwania w bazach <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Clinical Answers, Cochrane Methodology</i> (badania pierwotne i wtórne)	118
Tabela 88. Strategia wyszukiwania PubMed (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 03.01.2023 r.)	123
Tabela 89. Strategia wyszukiwania CRD (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania 04.01.2023 r.)	124
Tabela 90. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	126
Tabela 91. Wyniki przeglądu użyteczności dla złamań BKKU	129
Tabela 92. Wyniki przeglądu użyteczności dla złamań trzonów kręgowych	133
Tabela 93. Wyniki przeglądu użyteczności dla złamań innych niż złamania BKKU lub trzonów kręgowych	137
Tabela 94. Wyniki przeglądu użyteczności – spadek użyteczności po złamaniach	138

6. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego	16
Rysunek 2. Rozkład T-score w modelowanej populacji	24
Rysunek 3. Czas do pierwszego złamania kości udowej: dane źródłowe z badania ARCH [5]	27
Rysunek 4. Czas do pierwszego złamania w lokalizacji pozakręgowej: dane źródłowe z badania ARCH [5]	27
Rysunek 5. Efekt zdrowotny związany z leczeniem po zakończeniu terapii	31
Rysunek 6. Scatter plot: wariant z uwzględnieniem RSS	86
Rysunek 7. Krzywa akceptowalności: wariant z uwzględnieniem RSS	86
Rysunek 8. Scatter plot: wariant bez uwzględnienia RSS	87
Rysunek 9. Krzywa akceptowalności: wariant bez uwzględnienia RSS	88
Rysunek 10. Scatter plot: wariant z uwzględnieniem RSS	89
Rysunek 11. Krzywa akceptowalności: wariant z uwzględnieniem RSS	89
Rysunek 12. Scatter plot: wariant bez uwzględnienia RSS	90
Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: wariant bez uwzględnienia RSS	91
Rysunek 14. Scatter plot: wariant z uwzględnieniem RSS	106
Rysunek 15. Krzywa akceptowalności: wariant z uwzględnieniem RSS	106
Rysunek 16. Scatter plot: wariant bez uwzględnienia RSS	107
Rysunek 17. Krzywa akceptowalności: wariant bez uwzględnienia RSS	108
Rysunek 18. Scatter plot: wariant z uwzględnieniem RSS	109
Rysunek 19. Krzywa akceptowalności: wariant z uwzględnieniem RSS	109
Rysunek 20. Scatter plot: wariant bez uwzględnienia RSS	110
Rysunek 21. Krzywa akceptowalności: wariant bez uwzględnienia RSS	111
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – analizy ekonomiczne	119
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) – użyteczności	125