

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

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

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 22 grudnia 2015

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o

ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

Pani Agnieszka Głowacka

| | | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3. | Wydatki inkrementalne..... | 39 |
| 3.3.1. | Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)..... | 39 |
| 3.3.2. | Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ + pacjent)..... | 40 |
| 3.4. | Analiza wrażliwości | 40 |
| 3.4.1. | Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)..... | 41 |
| 3.4.2. | Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ + pacjent)..... | 43 |
| 4. | Analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 46 |
| 4.1. | Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych | 46 |
| 4.2. | Aspekty etyczne i społeczne..... | 46 |
| 5. | Podsumowanie | 48 |
| 6. | Wnioski..... | 51 |
| 7. | Ograniczenia..... | 52 |
| 8. | Dyskusja..... | 54 |
| 9. | Bibliografia..... | 57 |
| 10. | Spis elementów | 59 |
| 11. | Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia..... | 62 |
| 12. | Aneks..... | 64 |
| 12.1. | Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których Prolia® może być stosowana – rak gruczołu krokowego..... | 64 |
| 12.2. | Populacja docelowa i obecna populacja refundacyjna | 66 |
| 12.2.1. | Liczba kobiet z osteoporozą w Polsce | 66 |
| 12.2.2. | Parametry związane z leczeniem bisfosfonianami..... | 69 |
| 12.2.3. | Wiek pacjentek..... | 75 |
| 12.2.4. | Inne parametry epidemiologiczne | 78 |
| 12.3. | Przeszukiwanie źródeł informacji medycznej | 85 |
| 12.3.1. | Chorobowość - dane polskie..... | 85 |
| 12.3.2. | Chorobowość - dane ogólnoświatowe..... | 86 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| BMD | Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>) |
| DDD | Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined DailyDdose</i>) |
| DXA | Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (<i>Dual Energy X-ray Absorptometry</i>) |
| GBL | Główna Biblioteka Lekarska |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| RGK | Rak gruczołu krokowego |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| SD | Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>) |

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia® do populacji kobiet i mężczyzn z osteoporozą, będących w wieku powyżej 55 lat, po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami lub z ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

■ Metodyka

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), które następnie skompilowano z wynikami badań epidemiologicznych i obserwacyjnych (w tym polskiego badania OSTEOPATI 2010) oraz danymi o zużyciu substancji czynnych preparatów przeciwosteoporotycznych w 2010 roku.

Wnioskowane rozszerzenie kryteriów refundacyjnych jest kolejnym rozszerzeniem, pierwsze miało miejsce we wrześniu 2014 roku. Wpływ poprzedniego rozszerzenia na sprzedaż preparatu Prolia® uwzględniono przy prognozie wpływu wnioskowanego rozszerzenia na sprzedaż preparatu Prolia®.

Liczebność populacji aktualnie leczonej wyznaczono na podstawie danych o wielkości refundacji preparatu Prolia® od maja 2012 roku do lipca 2015 roku w podziale na miesięczne okresy. Dane te wykorzystano do wykonania prognozy zużycia preparatu Prolia® w okresie objętym analizą (lata 2016-2018). Na tej podstawie, przy założeniu 100% respektowania zaleceń dawkowania, wyznaczono liczbę pacjentów leczonych. Przyjęto, że proporcja między wzrostem liczby pacjentów leczonych a liczbą pacjentów spełniających kryteria refundacyjne będzie na takim samym poziomie jak odpowiadająca proporcja oszacowana dla poprzedniego rozszerzenia kryteriów refundacyjnych (we wrześniu 2014 roku). Ponadto, założono, że udział mężczyzn wśród pacjentów leczonych denosumabem będzie na takim samym poziomie jak udział mężczyzn wśród pacjentów leczonych bisfosfonianami.

Ze względu na fakt, że denosumab jest jedyną terapią refundowaną we wnioskowanej populacji nie analizowano zastępowania innych substancji czynnych (podejście konserwatywne).

Liczbę złamań w populacji wskazanej we wniosku wyznaczono przy wykorzystaniu wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Obecną cenę preparatu Prolia® wyznaczono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia. Przyjęto założenie o utrzymaniu istniejącej grupy limitowej dla denosumabu – 231.0: Leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab. [REDACTED]

Obliczenia kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego - akronim OSTEOPATI) przeprowadzonego przez firmę [REDACTED] we współpracy z [REDACTED] w 2009 roku. Koszty jednostkowe

oszacowano na podstawie danych udostępnianych przez Ministerstwo Zdrowia oraz NFZ. W analizie szacowano koszty leczenia złamań osteoporotycznych nadgarstka, kręgu oraz biodra. Koszt leczenia złamań określonych jako inne otrzymano jako średnią arytmetyczną z ww. kosztów.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2016-2018) przy założeniu, że rozszerzenie kryteriów refundacyjnych nastąpi we wrześniu 2016 roku.

■ Wyniki

Liczebność populacji

Liczba pacjentów leczonych preparatem Prolia® w populacji docelowej (liczba pełnych rocznych terapii) wyniesie 9 186 w 2016, 9 634 w 2017 i 9 944 w 2018 roku w przypadku utrzymania obecnych wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® oraz 17 100 w 2016, 24 979 w 2017 i 27 227 w 2018 roku w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

Scenariusz istniejący

[Redacted content]

Scenariusz nowy

[Redacted content]

Wydatki inkrementalne

[Redacted content]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie i wnioski

Łączne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem denosumabu (Prolia®) u pacjentów z osteoporozą zwiększą się po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych. Preparat Prolia® jest obecnie jedynym lekiem finansowanym ze środków publicznych w drugiej linii leczenia osteoporozy tj. po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub też u osób z przeciwwskazaniami lub nietolerancją tego typu leczenia. W związku z tym poszerzenie wskazań refundacyjnych spowoduje, że terapia będzie dostępna dla większej grupy kobiet oraz mężczyzn, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej alternatywnej metody finansowanej ze środków publicznych. Należy podkreślić, że denosumab jest substancją o potwierdzonej skuteczności w zapobieganiu złamaniom, a poszerzenie wskazań refundacyjnych poprawi dostępność do terapii i pozwoli na dodatkową redukcję liczby złamań osteoporotycznych i uzyskanie oszczędności związanych z ich leczeniem. Dodatkowo przyczyni się również do poprawy jakości życia leczonej grupy pacjentów.

Analiza wrażliwości wykazała niewielki rozrzut wyników w zależności od przyjętych wariantów. Ze względu na fakt, że Prolia® jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w populacji węższej niż wnioskowana, a prognozy uzależniono głównie od krotności wzrostu liczebności populacji docelowej, inkrementalne wyniki oszacowań cechowała stabilność.

Decyzja o poszerzeniu wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® nie wpłynie dodatkowo na system opieki zdrowotnej, jako że substancja ta znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia® do populacji kobiet i mężczyzn z osteoporozą, będących w wieku powyżej 55 lat, po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami lub z ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

1.2. Problem zdrowotny

Osteoporoza, wg definicji WHO, jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamanie. [1]

Przyczyną osteoporozy jest niska szczytowa masa kostna, którą organizm osiąga w okresie dojrzałości, lub też szybka utrata masy kostnej.

W rozwoju masy kostnej wyróżnia się 3 główne okresy:

- wzrostu – do ok. 17–18 r.ż.,
- konsolidacji – pomiędzy 20 a 35 r.ż.,
- inwolucji – po 45 r.ż. [1]

Każdy wiek ma swoją normę gęstości kości. Szczytowa masa kostna jest osiągnięta w drugiej połowie okresu konsolidacji (pomiędzy 30 a 39 r.ż.). Od 39 r.ż. u kobiet zaczyna się stopniowy proces zmniejszania gęstości kości, który przyspiesza wyraźnie po menopauzie i osiąga średni spadek 1,2-2% rocznie do 50–59 roku życia, po czym zwalnia do 0,9% rocznie. Niekorzystny wpływ menopauzy na masę kostną spowodowany jest obniżeniem poziomu steroidów jajników, zwłaszcza estrogenów. Mężczyźni tracą masę kostną wolniej i nie doświadczają przyspieszonego ubytku po 50 roku życia. [1]

Wytrzymałość kości zależy od masy (gęstości mineralnej kości – BMD, *Bone Mineral Density*) i jakości tkanki kostnej. Naturalną konsekwencją zmniejszenia gęstości kości są ich złamanie. Ze względu na różne proporcje części beleczkowej i zbitnej w poszczególnych kościach, złamanie w osteoporozie dotyczą w pierwszej kolejności przedramienia przy nasadzie dalszej, a następnie kręgow. Dopiero w dalszej kolejności, przy osteoporozie starczej, duże ryzyko złamań wiąże się z bliższym odcinkiem kości udowej. Największe ryzyko złamań związane jest z małą szczytową masą kostną oraz szybką jej utratą. [1]

Osteoporoza pierwotna rozwija się zwykle u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w podeszłym wieku. [1]

Osteoporoza wtórna jest wynikiem określonych stanów patologicznych bądź zażywania niektórych leków i występuje z częstością zależną od przyczyny. [1]

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

Osteoporoza bardzo często przebiega bez żadnych objawów klinicznych, a ujawnia się dopiero złamaniem kości. Występujące bóle kostne nasilają się podczas siedzenia i chodzenia. Jeśli dojdzie do złamania kręgow, mogą pojawić się objawy neurologiczne obejmujące zaburzenia czucia i niedowłady mięśniowe, spowodowane uciskiem na nerwy międzykręgowe bądź rdzeń kręgowy. [1]

Rozpoznanie

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

- uzyskany metodą DXA wskaźnik T $< -2,5$, niezależnie od obecności złamań,
- wystąpienie złamania niskoenergetycznego bliższego końca kości udowej, bez konieczności oznaczenia BMD i wskaźnika T metodą DXA,
- wystąpienie złamania niskoenergetycznego kręgu, bliższego końca kości ramiennej, miednicy i – w niektórych przypadkach – dalszego końca kości promieniowej, przy wykazaniu osteopenii lub osteoporozy metodą DXA (pomiar BMD kręgosłupa lub szyjki kości udowej),
 - określenie 10-letniego ryzyko złamań (niezależnie od obecności złamań) z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie $>10\%$. [1]

Leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań kości, dlatego stosuje się interwencje o sprawdzonej skuteczności w tym zakresie. Skuteczne leczenie osteoporozy powoduje wzrost BMD, co z kolei wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kości. [1]

Leczenie osteoporozy ma charakter kompleksowy. Obejmuje ono zarówno postępowanie dietetyczne, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie upadkom, jak i leczenie farmakologiczne. [1]

1.3. Stan aktualny

Zgodnie z polskimi zaleceniami postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie leczenie pierwszego wyboru obejmuje:

- bisfosfoniany doustne – leczenie z wyboru w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u kobiet po menopauzie (alendronian, ryzedronian) oraz u mężczyzn z osteoporozą (alendronian, ryzedronian),
- preparaty dożylne bisfosfonianów (kwas ibandronowy, kwas zoledronowy) – mogą umożliwić skuteczną terapię u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego, czyli pacjentom unieruchomionym (bezpośrednio po złamaniu kręgu lub biodra, po udarze mózgu), z chorobami przewodu pokarmowego oraz nietolerującym bisfosfonianów podawanych doustnie,
- denosumab – jest alternatywą u kobiet po menopauzie w szerokim przedziale wieku i niezależnie od wyjściowej aktywności metabolizmu kostnego; wykazuje silne i szybkie działanie antyresorpcyjne, a jego skuteczność jest proporcjonalna do wielkości zagrożenia,
- ranelinian strontu – jest alternatywą u kobiet po menopauzie i u mężczyzn z osteoporozą, niezależnie od wyjściowego stężenia markerów obrotu kostnego, wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami; może być leczeniem z wyboru u kobiet z małym stężeniem markerów obrotu kostnego lub z dużym ryzykiem złamania i osteopenią (wskaźnik T od -1 do -2,5 SD) oraz u kobiet po 80. roku życia. [1]

Leczenie drugiego wyboru można zastosować u chorych, u których leki pierwszego wyboru są przeciwwskazane, którzy są fizycznie niezdolni do przestrzegania zaleceń dotyczących ich przyjmowania lub w razie ich złej tolerancji. Do leków drugiego wyboru zalicza się raloksyfen i teryparatyd. [1]

Dodatkowo wytyczne odnoszą się do innych dwóch rodzajów terapii (hormonalna terapia zastępcza u kobiet oraz kalcytonina łososiowa), lecz nie zalecają ich stosowania. [1]

Do zapewnienia skuteczności leczenia osteoporozy niezbędne jest podawanie preparatów wapnia (ok. 1000 mg/d w przeliczeniu na wapń elementarny) i witaminy D (800–1000 IU/d). [1]

Denosumab (Prolia®) jest obecnie jedynym lekiem finansowanym ze środków publicznych w populacji kobiet po niepoważeniu lub z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania bisfosfonianów.

Szacuje się, że założenia obecnej populacji refundacyjnej spełniają 47 248 osoby z czego 8 110 pacjentów jest leczonych denosumabem (przy założeniu stosowania przez pacjentów pełno rocznych terapii).

Oszacowano, że u pacjentów po 55 roku życia dochodzi rocznie do niemal 98 tys. złamań osteoporotycznych, co wiąże się z wydatkami na ich leczenie wynoszącymi około 458 mln zł. W populacji niniejszej analizy (wnioskowanej) oszacowano, że liczba złamań osteoporotycznych w roku 2015 wyniesie około 17 tys., co będzie skutkowało wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi ponad 110 mln zł.

Tabela 1.
Kwota refundacji preparatu Prolia® w latach 2012-2015

| | 2012 ^a | 2013 | 2014 | 2015 ^b |
|----------------|-------------------|--------------|--------------|-------------------|
| Prolia® | 1 372 268 zł | 3 614 096 zł | 6 274 164 zł | 6 093 159 zł |

a) dane od maja; b) dane do sierpnia

Tabela 2.
Aktualne wydatki płatnika związane z terapią denosumabem

| Parametr | Liczba | Wydatki NFZ – prognoza 2015 |
|-------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------|
| Chorzy leczeni preparatem Prolia® w 2015 roku | 8 110 | 9,6 mln zł |
| Złamania osteoporotyczne u pacjentów po 55 r.ż. | 97 775 | ██████████ |
| w tym złamania osteoporotyczne w populacji docelowej | 17 267 | ██████████ |

1.4. Interwencja oceniana – Prolia®

Denosumab (Prolia®) należy do grupy innych leków wpływających na strukturę i mineralizację kości (M05BX04). Wskazania do jego stosowania obejmują:

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań; u kobiet po menopauzie Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz biodra,
- leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości; u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow. [1]

Denosumab stosowany jest w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy. Pacjenci leczeni denosumabem muszą przyjmować odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w grupie osób w wieku ≥ 65 lat oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. Denosumab nie jest zalecany do stosowania u dzieci (<18 lat), ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. [1]

26 maja 2010 roku firma Amgen Europe B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Prolia® do obrotu wydane przez Komisję Europejską, które zostało ostatnio przedłużone 15 stycznia 2015 roku. [1]

Preparat Prolia® jest finansowany ze środków publicznych przy poziomie odpłatności 30% w ramach wykazu leków refundowanych dla populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy -2,5 mierzony metodą DXA) w wieku powyżej 60 lat ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku. Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2015 roku, niepowodzenie terapii bisfosfonianami w postaci doustnej (alendronianem lub ryzedronianem, lub ibandronianem) należy interpretować jako wystąpienie w okresie leczenia terapeutycznymi dawkami bisfosfonianów, trwającym dłużej niż 12 miesięcy, nowego złamania niskoenergetycznego lub obniżenia wartości BMD w badaniu kontrolnym po 12 miesiącach terapii, w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany (4,5% – w przypadku kości udowej lub 3,4% w przypadku kręgow łędźwiowych), mierzonej w tym samym miejscu i tą samą techniką DXA. Z kolei, przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami doustnymi należy interpretować jako występowanie czynnej choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia połykania, czynnej choroby refluksowej, resekcji żołądka, niezdolności do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut, uczulenia na lek lub innego stanu pacjenta, uniemożliwiającego regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. Natomiast, nietolerancję leczenia bisfosfonianami należy interpretować jako występowanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, wystarczająco poważnych, by podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. [1]

1.5. Interwencje alternatywne

Przy określeniu możliwych komparatorów w analizach oceny technologii medycznych w pierwszej kolejności można wskazać interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez denosumab. W kontekście obecnych, polskich warunków finansowania leczenia osteoporozy i braku dostępu do innego leczenia refundowanego poza doustnymi bisfosfonianami (pierwsza linia leczenia), jednym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia, stosowanego w populacji pacjentów z osteoporozą, z przeciwwskazaniami, nietolerancją lub po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami jest suplementacja witaminy D oraz wapnia (terapia standardowa). [1]

Koszty suplementacji wapnia i witaminy D dotyczą obu porównywanych terapii i zostały uwzględnione w ramach kosztów leczenia osteoporozy bez złamań oraz kosztów leczenia złamań.

1.6. Założenia analizy

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy wykorzystano dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), które następnie skompilowano z wynikami badań epidemiologicznych i obserwacyjnych (w tym polskiego badania OSTEO CATI 2010 – opis badania w rozdz. 12.2.2.1) oraz danymi o zużyciu substancji czynnych preparatów przeciwosteoporotycznych.

Wnioskowane rozszerzenie kryteriów refundacyjnych jest kolejnym rozszerzeniem, pierwsze miało miejsce we wrześniu 2014 roku. Wpływ poprzedniego rozszerzenia na sprzedaż preparatu Prolia® uwzględniono przy prognozie wpływu wnioskowanego rozszerzenia na sprzedaż preparatu Prolia®.

Liczebność populacji aktualnie leczonej wyznaczono na podstawie danych o wielkości refundacji preparatu Prolia® od maja 2012 roku do lipca 2015 roku w podziale na miesięczne okresy. Dane te wykorzystano do wykonania prognozy zużycia preparatu Prolia® w okresie objętym analizą (lata 2016-2018). Na tej podstawie, przy założeniu 100% respektowania zaleceń dawkowania, wyznaczono liczbę pacjentów leczonych. Przyjęto założenie, że stosunek wzrostu liczby pacjentów leczonych denosumabem wynikający z rozszerzenia kryteriów refundacyjnych do wzrostu liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia będzie na takim samym poziomie jak przy poprzednim rozszerzeniu kryteriów (we wrześniu 2014 roku). Dodatkowo założono, że udział mężczyzn w populacji pacjentów leczonych będzie na takim samym poziomie jak udział mężczyzn w populacji pacjentów obecnie leczonych bisfosfonianami.

Ze względu na fakt, że denosumab jest jedyną terapią refundowaną we wnioskowanej populacji nie analizowano zastępowania innych substancji czynnych (podejście konserwatywne).

Liczbę złamań w populacji wskazanej we wniosku wyznaczono przy wykorzystaniu wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Obecną cenę preparatu Prolia® wyznaczono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia.

Obliczenia kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego - akronim OSTEO [2]) przeprowadzonego przez firmę ██████████ we współpracy z ██████████ w 2009 roku. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych udostępnianych przez Ministerstwo Zdrowia oraz NFZ. W analizie szacowano koszty leczenia złamań osteoporotycznych nadgarstka, kręgu oraz biodra. Koszt leczenia złamań określonych jako inne otrzymano jako średnią arytmetyczną z ww. kosztów.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2016-2018) przy założeniu, że rozszerzenie kryteriów refundacyjnych nastąpi we wrześniu 2016 roku.

1.7. Kwalifikacja do grupy limitowej

Denosumab jest obecnie finansowany w ramach grupy limitowej 231.0, *Leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab* [3]. W ramach niniejszej analizy rozważa się wyłącznie rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla denosumabu. Wnioskowana zmiana nie ma wpływu na kwalifikację leku do grupy limitowej.

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla denosumabu zgodnie z istniejącymi i nowymi wskazaniami refundacyjnymi. Określono różnice pomiędzy wnioskowaną populacją docelową i obecną populacją refundacyjną.
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej oraz refundacyjnej na podstawie różnych źródeł danych. Szczegółowy opis kalkulacji populacji docelowej opisano w rozdziale 2.6.2. Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach (2016-2018).
3. Określono koszty terapii denosumabem. Oszacowano również koszty bezpośrednie medyczne związane z występowaniem złamań u pacjentów z osteoporozą.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2016-2018 dla dwóch scenariuszy:
 - a. istniejącego – przy założeniu, że wskazania refundacyjne dla preparatu Prolia® pozostaną niezmiennione,
 - b. nowego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych dla denosumabu.
5. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika.
6. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla najważniejszych zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością wyników. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do G). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia przeprowadzono w programie MS Excel 2007.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent – w przypadku współpłacenia za leki).

2.4. Horyzont czasowy analizy

Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym począwszy od 1 stycznia 2016 roku, przy czym przyjęto, że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla denosumabu nastąpi od 1 września 2016 roku. Długość horyzontu czasowego ustalono kierując się koniecznością wyboru okresu optymalnego z punktu widzenia wykonywanych prognoz, w szczególności uwzględniając możliwe ograniczenia wynikające z nieznajomości przyszłych zmian na rynku mogących znacząco wpływać na wydatki płatnika w dłuższym horyzoncie. Jest to przewidywany przedział czasu konieczny do ustalenia się równowagi na rynku leków – poprzednie rozszerzenie kryteriów refundacyjnych pozwoliło na osiągnięcie równowagi w okresie 1 roku, można zatem oczekiwać, że w podobnym czasie nastąpi stabilizacja sprzedaży w przypadku wnioskowanego rozszerzenia kryteriów refundacji.

2.5. Populacja docelowa

Proponowane wskazanie refundacyjne obejmuje osteoporozę po 55 roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn:

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

2.6. Źródła danych

2.6.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których Prolia® może być stosowana

Wskazania rejestracyjne denosumabu (Prolia®) obejmują:

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań,
- leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań.

Osteoporoza jest chorobą charakteryzującą się postępującą utratą tkanki kostnej, osłabieniem struktury kości i, co za tym idzie, zwiększoną podatnością na złamania. W ramach niniejszej analizy założono więc, że do populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana włączyć należy wszystkie kobiety i mężczyzn z osteoporozą powyżej 50 roku życia. Oszacowania dokonano kompilując dane GUS oraz wyniki polskich badań epidemiologicznych. Szczegółowy sposób kalkulacji zamieszczono w aneksie (rozd. 12.2.1).

W kolejnym kroku, wykorzystując dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz duńskiego rejestru Norgaard 2010 [4], średni wiek chorych z diagnozą raka gruczołu krokowego (RGK, na podstawie danych KRN [5]) oszacowano, że liczba chorych na raka gruczołu krokowego w Polsce nie przekracza 136 tys. osób (poszczególne etapy oszacowania szczegółowo opisano w aneksie – rozdz. 12.1). Z uwagi na fakt, że oszacowanie przeprowadzono wyłącznie w celach poglądowych przyjęto bardzo konserwatywne założenia w celu uzyskania górnego ograniczenia liczebności tej subpopulacji – m.in. uwzględniono krzywą przeżycia pacjentów bez przerzutów co znacznie zawyżyło populację, ponadto nie wszyscy chorzy wymagają leczenia utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci z RGK kwalifikujący się do terapii preparatem Prolia® w leczeniu utraty masy kostnej, nawet zgodnie z tym zawyżonym oszacowaniem stanowią niewielki odsetek populacji rejestracyjnej leku – nie więcej niż 4,2% liczebności subpopulacji pacjentów z osteoporozą.

Wyniki obliczeń zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Prognoza liczby chorych objętych wskazaniami rejestracyjne preparatu Prolia®

| | 2016 | 2017 | 2018 |
|-------------------------------------------------|-----------|----------------------|-----------|
| Liczba pacjentów z osteoporozą po 50 roku życia | 3 098 614 | 3 146 689 | 3 195 533 |
| Liczba chorych na raka gruczołu krokowego | | 135 962 ^a | |

a) górne ograniczenie

2.6.2. Populacja docelowa i obecna populacja refundacyjna

Denosumab (Prolia®) jest lekiem obecnie refundowanym w ramach wykazu leków refundowanych u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) w wieku powyżej 60 roku życia ze złamaniem osteoporotycznym oraz spełniających jeden z następujących warunków: niepowodzenie leczenia bisfosfonianami lub nietolerancja bądź przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów. Proponowane zmiany w populacji docelowej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 4.
Różnice między populacją docelową i obecną populacją refundacyjną

| Kryterium | Obecnie refundowana | Wnioskowana | Różnice |
|-----------|---------------------|----------------------|----------------------------|
| Płeć | Kobiety | Kobiety Mężczyźni | Dodanie populacji mężczyzn |

| Kryterium | Obecnie refundowana | Wnioskowana | | Różnice |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|
| Osteoporoza – definicja | Osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) | Osteoporoza po menopauzie | Osteoporoza | Usunięcie definicji osteoporozy (wymagany T-score) |
| Wcześniejsze złamania | TAK, konieczne złamanie osteoporotyczne | Niezależnie od złamania | | Usunięcie wymogu wystąpienia złamania osteoporotycznego |
| Wiek | Powyżej 60 roku życia | Powyżej 55 roku życia | | Obniżenie wieku na >55 z >60 lat |
| Niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami | TAK (brak definicji) | TAK (brak definicji) | | Brak różnic |
| Nietolerancja leczenia doustnymi bisfosfonianami | TAK (brak definicji) | TAK (brak definicji) | | Brak różnic |
| P-wskazania do doustnych bisfosfonianów | TAK (brak definicji) | TAK (brak definicji) | | Brak różnic |

Populacja docelowa w dalszym ciągu pozostaje zawężona w stosunku do wskazań rejestracyjnych denosumabu.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej oraz obecnej populacji refundacyjnej dokonano podziału na następujące subpopulacje pacjentów:

Tabela 5.
Populacja docelowa oraz obecna populacja refundacyjna – podział na subpopulacje

| Obecna populacja refundacyjna | Populacja docelowa w scenariuszu nowym |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kobiety po 60 roku życia z osteoporozą pomenopauzalną, z dowolnym złamaniem osteoporotycznym w historii oraz przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów | Kobiety po 55 roku życia z osteoporozą pomenopauzalną z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów. Mężczyźni po 55 roku życia z osteoporozą z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów. |
| Kobiety po 60 roku życia z osteoporozą pomenopauzalną, z dowolnym złamaniem osteoporotycznym w historii oraz nietolerancją doustnych bisfosfonianów | Kobiety po 55 roku życia z osteoporozą pomenopauzalną z nietolerancją doustnych bisfosfonianów. Mężczyźni po 55 roku życia z osteoporozą z nietolerancją doustnych bisfosfonianów. |
| Kobiety po 60 roku życia z osteoporozą pomenopauzalną, z dowolnym złamaniem osteoporotycznym w historii oraz niepowodzeniem leczenia doustnymi bisfosfonianami | Kobiety po 55 roku życia z osteoporozą pomenopauzalną z niepowodzeniem leczenia doustnymi bisfosfonianami. Mężczyźni po 55 roku życia z osteoporozą z niepowodzeniem leczenia doustnymi bisfosfonianami. |

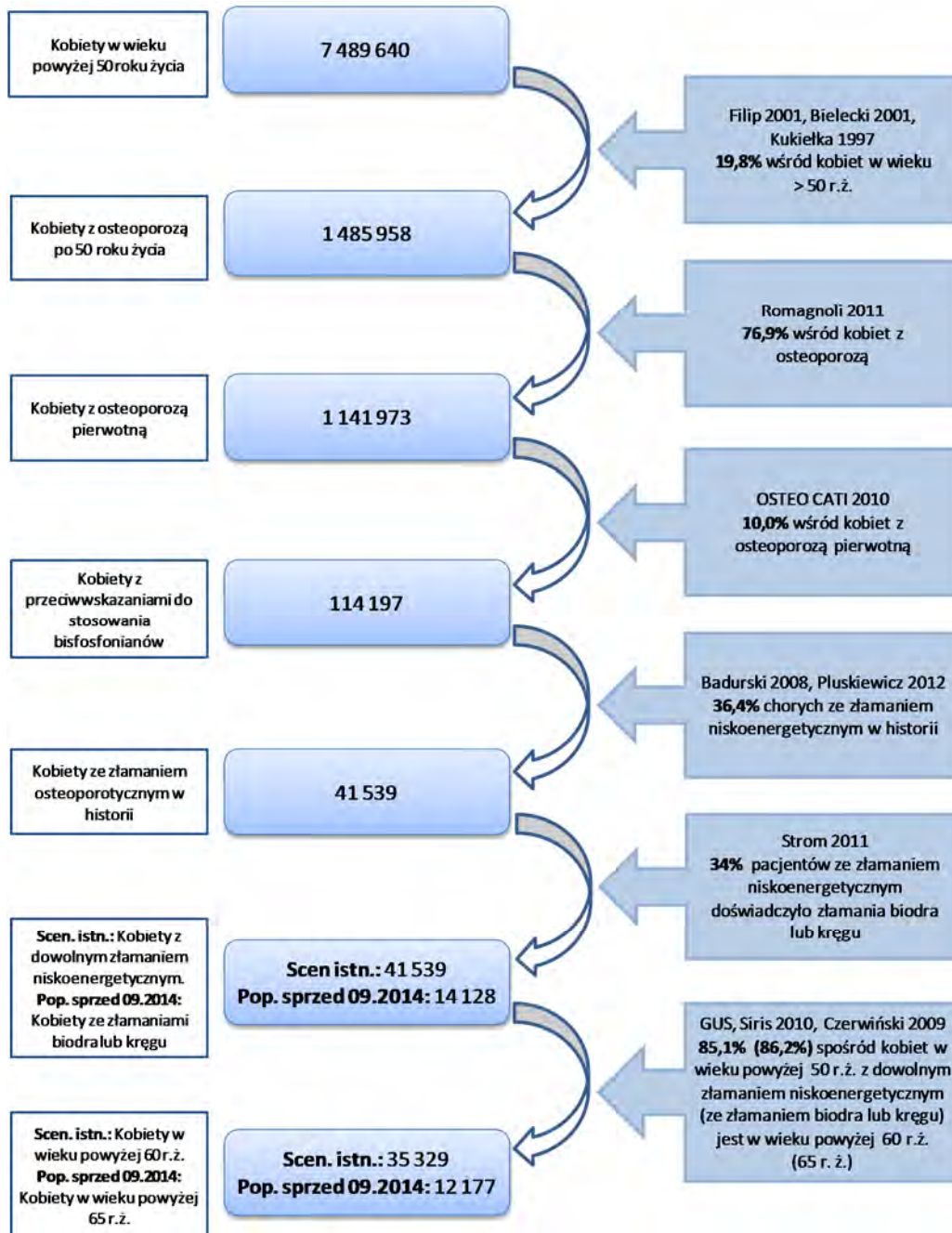
Poniżej w formie diagramów przedstawiono schemat przeprowadzonych obliczeń dla każdej z opisanych wyżej podgrup pacjentów (Rysunek 1, Rysunek 2, Rysunek 3, Rysunek 4, Rysunek 5, Rysunek 6). Szczegółowy opis źródeł danych oraz niezbędnych kalkulacji zamieszczono w aneksie (rozd. 12.2).

Dodatkowo przeprowadzono oszacowanie populacji zgodnej ze wskazaniem refundacyjnym obowiązującym w okresie od maja 2012 do sierpnia 2014, tj. w populacji kobiet z pierwotną

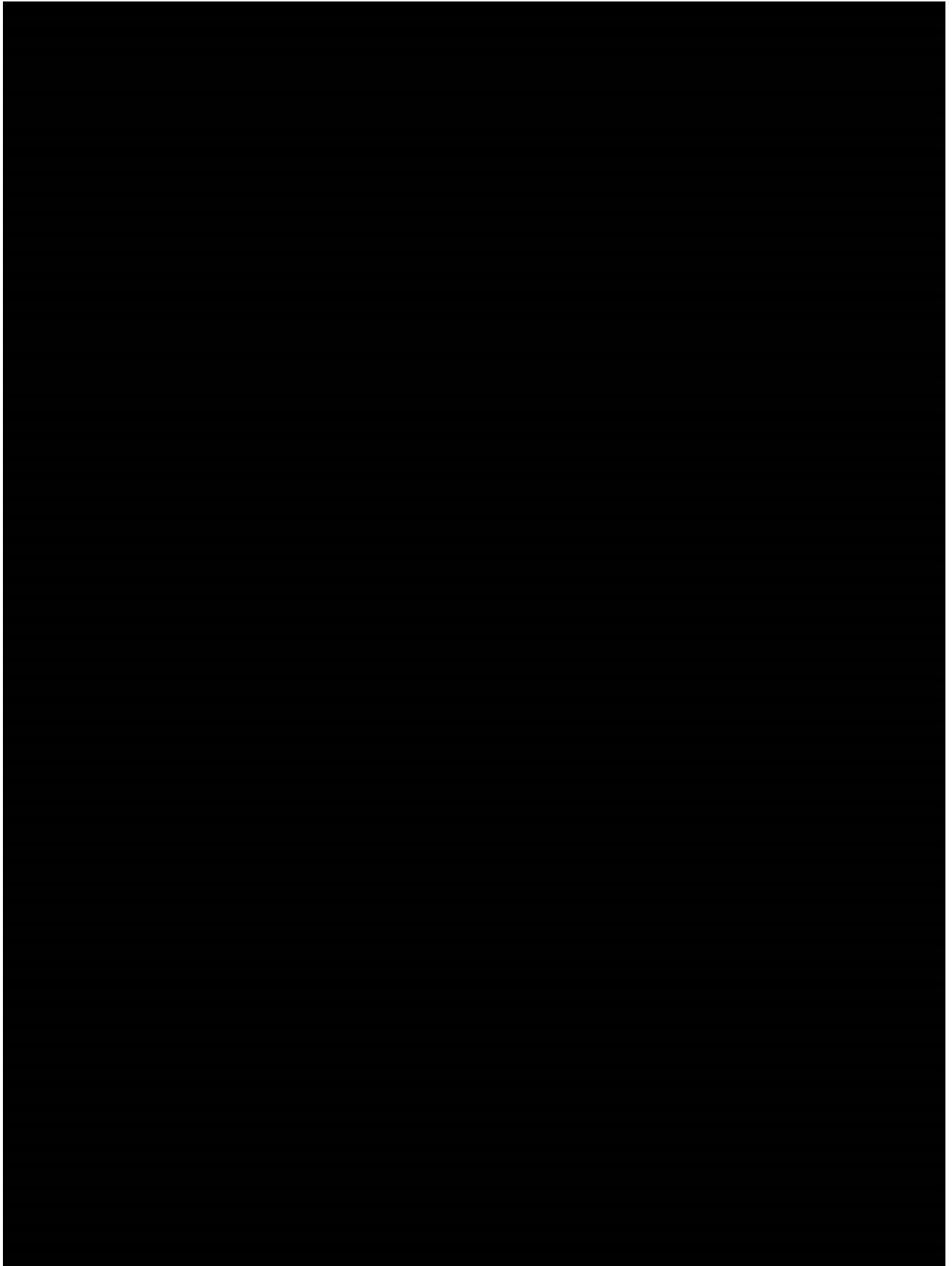
osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 65 roku życia ze złamaniami kręgowymi lub złamaniami szyjki kości udowej oraz spełniających jeden z następujących warunków: niepowodzenie leczenia bisfosfonianami lub nietolerancja bądź przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów. Oszacowanie takie przeprowadzono w celu określenia wzrostu populacji kwalifikującej się do leczenia wynikającego z poszerzenia wskazania refundacyjnego we wrześniu 2014 i zależności między tym wzrostem, a wzrostem liczby pacjentów leczonych (por. rozdz. 2.6.4).

Rysunek 1.

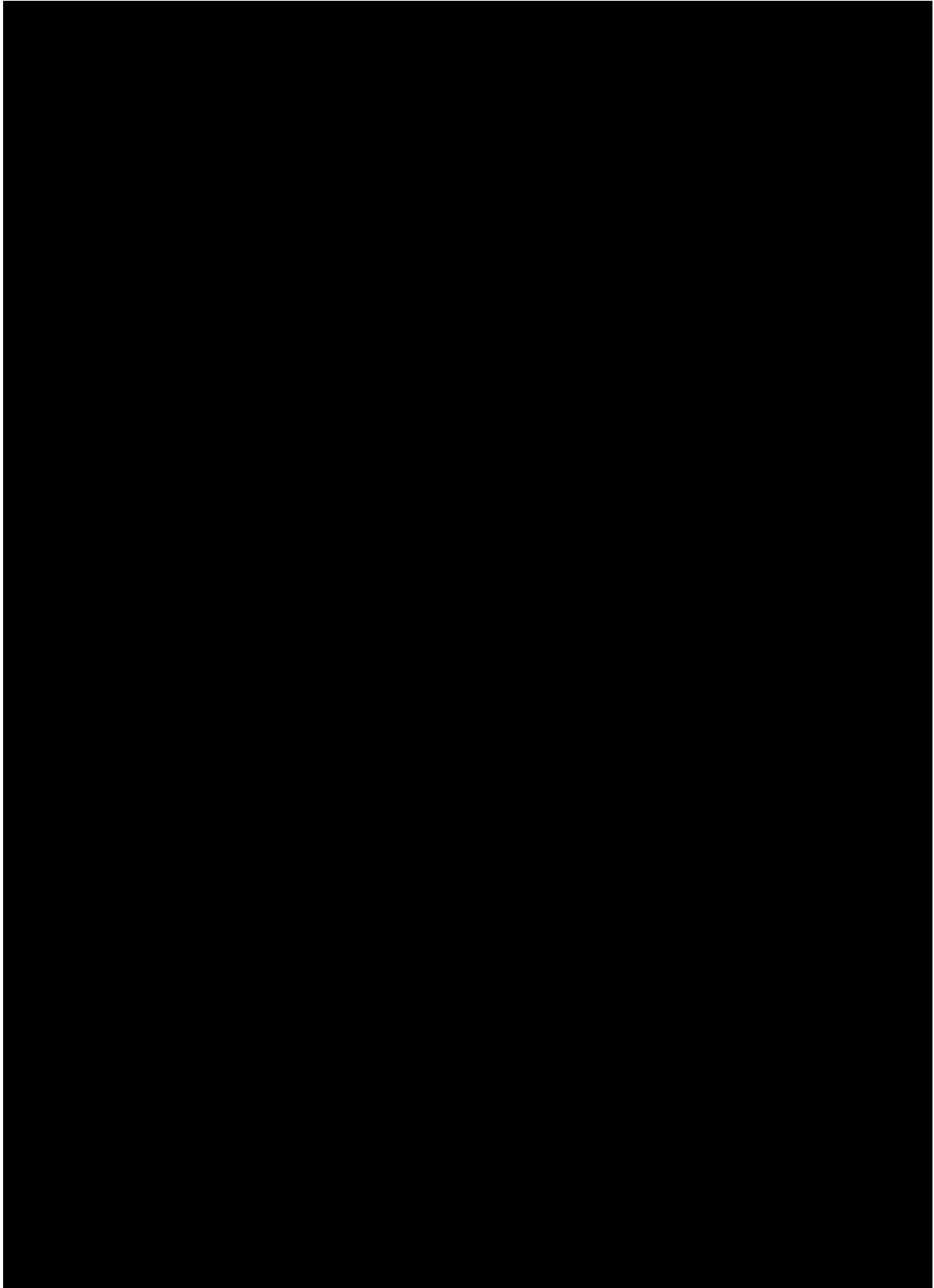
Liczba kobiet włączonych do obecnej populacji refundacyjnej z powodu przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami



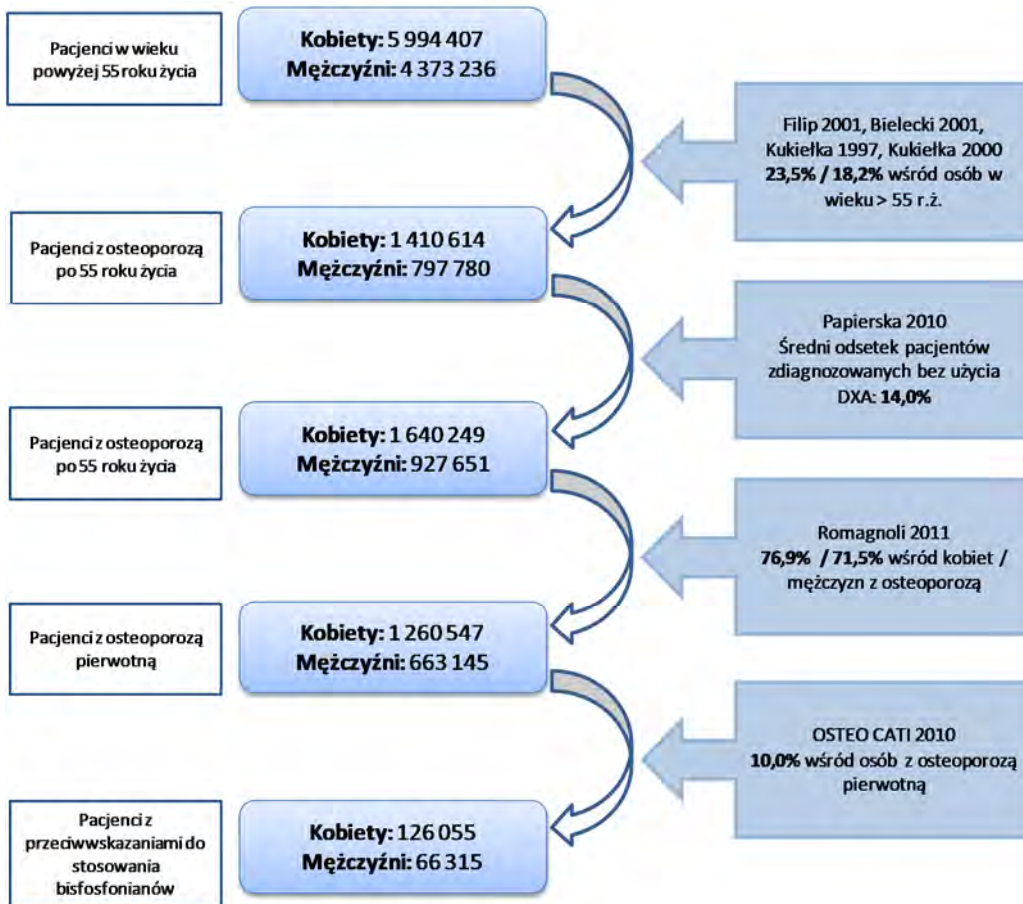
Rysunek 2.
Liczba kobiet włączonych do obecnej populacji refundacyjnej z powodu nietolerancji doustnych bisfosfonianów



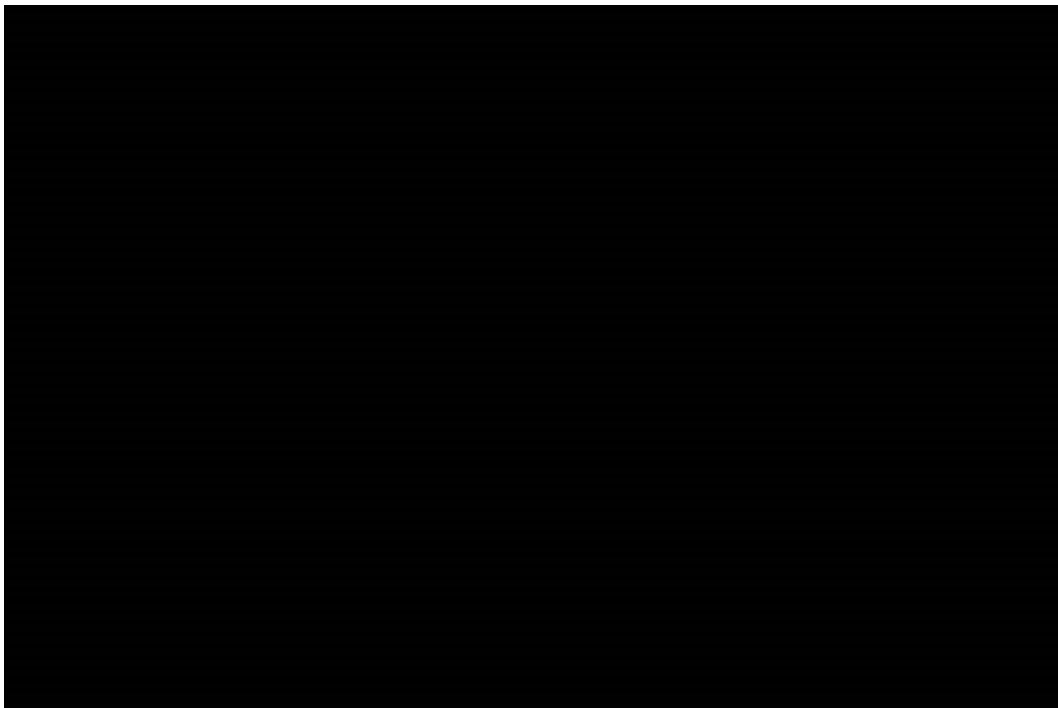
Rysunek 3.
Liczba kobiet włączonych do obecnej populacji refundacyjnej z powodu niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami



Rysunek 4.
Liczba pacjentów włączonych do populacji docelowej z powodu przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami



Rysunek 5.
Liczba pacjentów włączonych do populacji docelowej z powodu nietolerancji doustnych bisfosfonianów



Rysunek 6.
Liczba pacjentów włączonych do populacji docelowej z powodu niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami

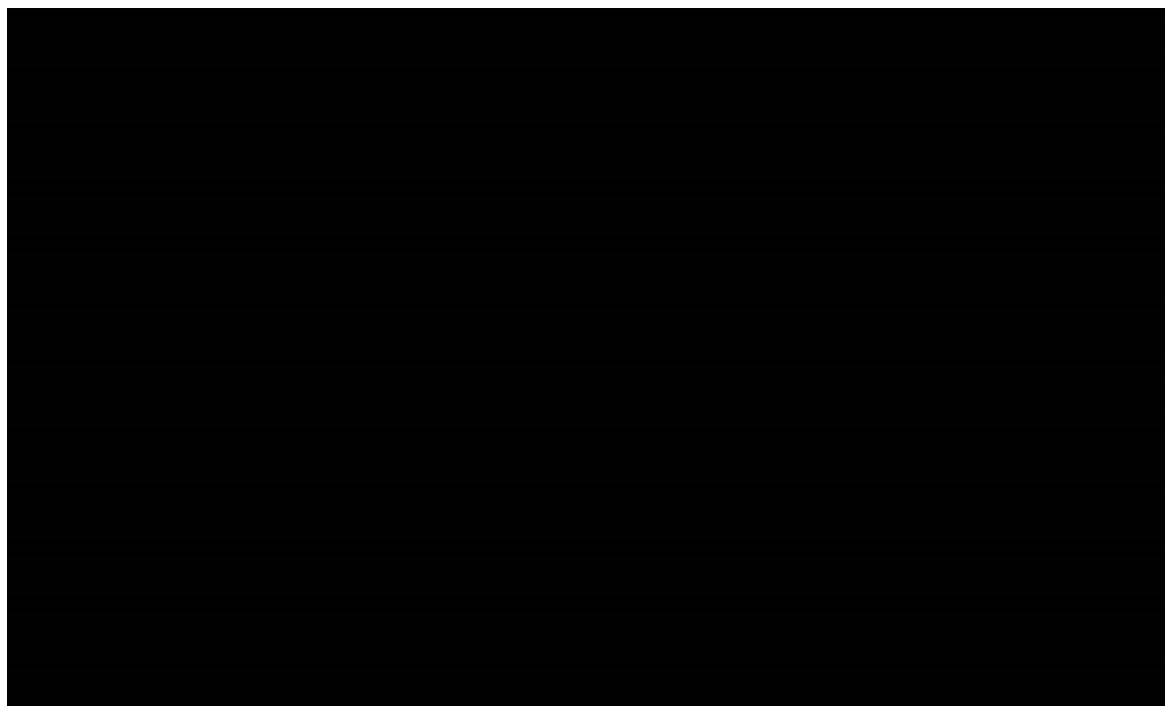


Tabela 6.
Liczebność populacji docelowej

| Parametr | Scenariusz istniejący (obecna populacja refundacyjna) | Scenariusz nowy (wnioskowana populacja docelowa) | | |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|----------------|
| | | Kobiety | Mężczyźni | Razem |
| Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów | 35 329 | 126 055 | 66 315 | 192 369 |
| Pacjenci z nietolerancją doustnych bisfosfonianów | 5 044 | 21 078 | 3 318 | 24 396 |
| Pacjenci z niepowodzeniem terapii bisfosfonianami | 2 950 | 3 809 | 600 | 4 409 |
| Łącznie | 43 324 | 150 942 | 70 232 | 221 174 |

Wykonane powyżej oszacowania dotyczyły roku 2010 z uwagi na dostępność danych. W kolejnych latach uwzględniono wzrost liczebności populacji wyznaczony w oparciu o wzrost liczebności pacjentów z osteoporozą po 50 roku życia. Szczegółowe wartości zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.
Prognoza populacji docelowej i obecnej populacji refundacyjnej

| Scenariusz | Płeć | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Populacja zgodna ze wskazaniami z okresu 05.2012-08.2014 | Kobiety | 14 861 | 15 184 | 15 460 | 15 724 | 15 996 | 16 207 | 16 463 | 16 716 | 16 971 |
| | Obecna populacja refundacyjna | 43 324 | 44 265 | 45 069 | 45 839 | 46 631 | 47 248 | 47 994 | 48 731 | 49 474 |
| Wnioskowana populacja docelowa | Kobiety | 150 942 | 154 648 | 157 962 | 161 129 | 164 347 | 166 848 | 169 750 | 172 571 | 175 388 |
| | Mężczyźni | 70 232 | 72 785 | 74 686 | 76 544 | 78 379 | 79 885 | 81 520 | 83 088 | 84 658 |
| | Razem | 221 174 | 227 433 | 232 648 | 237 674 | 242 726 | 246 733 | 251 270 | 255 659 | 260 046 |

Należy zwrócić uwagę, że oszacowanie liczby osób leczonych drugą linią terapii przeciwosteoporotycznej, ze względu na mnogość źródeł danych oraz poczynionych założeń, jest obciążona znaczną niepewnością.

W kolejnej tabeli zaprezentowano wzrost populacji kobiet wynikający z poszerzenia wskazań refundacyjnych we wrześniu 2014 oraz prognozowany wzrost populacji kobiet wynikający z poszerzenia wskazań we wrześniu 2016 (Tabela 8). W dalszej części analizy wzrost ten zostanie zestawiony ze wzrostem liczby kobiet leczonych denosumabem.

Tabela 8.
Prognoza liczebności kobiet kwalifikujących się do leczenia zgodnie z poszczególnymi wskazaniami refundacyjnymi

| Scenariusz | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|----------------------------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Populacja zgodna ze wskazaniami z okresu 05.2012-08.2014 | 14 861 | 15 184 | 15 460 | 15 724 | 15 996 | 16 207 | 16 463 | 16 716 | 16 971 |
| Obecna populacja refundacyjna | 43 324 | 44 265 | 45 069 | 45 839 | 46 631 | 47 248 | 47 994 | 48 731 | 49 474 |
| Wnioskowana populacja docelowa | 150 942 | 154 648 | 157 962 | 161 129 | 164 347 | 166 848 | 169 750 | 172 571 | 175 388 |
| Wzrost populacji w wyniku poszerzenia wskazań w 09.2014 | - | - | - | - | +192% | +192% | +192% | +192% | +192% |
| Wzrost populacji w wyniku poszerzenia wskazań w 09.2016 | - | - | - | - | - | - | +254% | +254% | +255% |

2.6.3. Populacja obecnie leczona

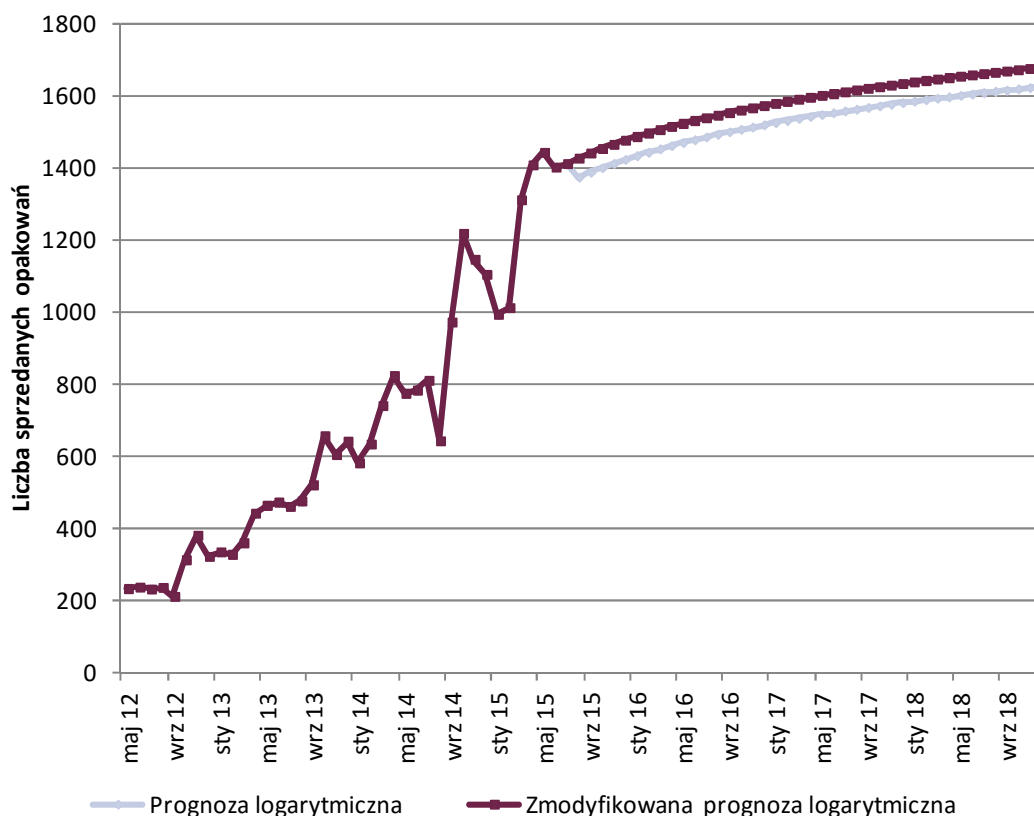
Od maja 2012 roku, denosumab jest lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce, przy czym w okresie od maja 2012 do sierpnia 2014 finansowany był w populacji kobiet z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 65 roku życia ze złamaniami kręgowymi lub

złamaniem szyjki kości udowej oraz spełniających jeden z następujących warunków: niepowodzenie leczenia bisfosfonianami lub nietolerancja bądź przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów. Od września 2014 roku poszerzono wskazania refundacyjne do obecnie obowiązujących.

Populację leczoną wyznaczono w oparciu o miesięczną sprzedaż opakowań preparatu Prolia® uzyskaną z komunikatów NFZ (wyłącznie opakowania refundowane), obejmującą okres od maja 2012 roku do lipca 2015 roku. Dostępne były również dane za sierpień 2015, jednak wskazywały one na znaczny spadek liczby sprzedanych opakowań, co w świetle wcześniejszej stabilizacji sprzedaży może wynikać z błędu w raportowaniu. W konsekwencji w celu uniknięcia zaniżenia wielkości sprzedaży denosumabu, dane z sierpnia nie zostały uwzględnione w przeprowadzonej prognozie, co stanowi podejście konserwatywne.

W kolejnym kroku przeprowadzono prognozę logarytmiczną sprzedaży na kolejne miesiące począwszy od sierpnia 2015 do grudnia 2018, przy czym prognozy dokonano na podstawie sprzedaży w okresie od września 2014, a więc od poprzedniego poszerzenia wskazań refundacyjnych (Wykres 1). Uzyskane wyniki zmodyfikowano w taki sposób, aby wartość z sierpnia 2015 nie była niższa niż wartość z lipca 2015.

Wykres 1.
Prognozowana sprzedaż opakowań preparatu Prolia® w okresie od maja 2012 do grudnia 2018



Zalecana dawka denosumabu, w analizowanym wskazaniu, wynosi 60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy w udo, brzuch lub ramię. W niniejszej analizie wyznaczono liczbę pacjentów leczonych, przy założeniu, że wszyscy pacjenci otrzymują 2 dawki preparatu rocznie. Należy pamiętać, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci stosują się do wskazań, więc liczba osób leczonych może być wyższa. Z punktu widzenia wydatków ponoszonych przez płatnika, interesującym parametrem jest zużycie opakowań wobec czego powyższe założenie nie ma wpływu na wyniki analizy.

Tabela 9.
Liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® – scenariusz istniejący

| Parametr | 2012 ^a | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------------|-------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Zużycie opakowań | 2 141 | 5 728 | 10 202 | 16 220 | 18 371 | 19 267 | 19 888 |
| Liczba pacjentów leczonych ^b | 1 071 | 2 864 | 5 101 | 8 110 | 9 186 | 9 634 | 9 944 |

a) dane obejmują okres od maja do grudnia; b) pacjenci pełnoroczeni

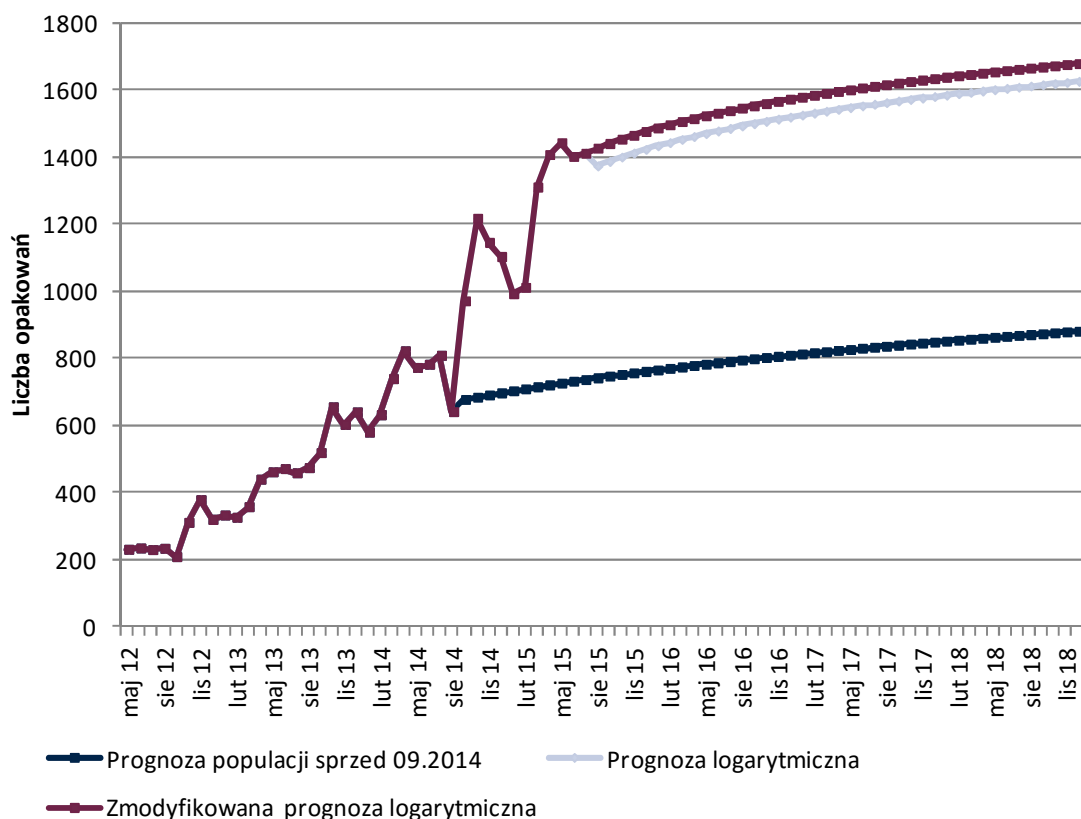
2.6.4. Populacja leczona – scenariusz nowy

W celu określenia liczebności populacji leczonej w scenariuszu nowym (po uwzględnieniu wnioskowanych zmian w populacji refundacyjnej), ponownie wzięto pod uwagę charakter wskazania jakim jest osteoporoza. Z uwagi na jej często bezobjawowy przebieg tylko pewien odsetek chorych sięga po leczenie, i dalej – tylko część z pacjentów leczonych przyjmuje leki regularnie i wg wskazań lekarza.

W chwili obecnej Prolia® jest lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce. We wrześniu 2014 dokonano poszerzenia wskazania refundacyjnego. W celu oszacowania wzrostu liczebności leczonej populacji wynikającego z poszerzenia wskazania, przeprowadzono prognozę liczebności populacji zgodnej ze wskazaniem refundacyjnym z okresu do sierpnia 2014 roku (Wykres 2).

Wykres 2.

Prognozowana sprzedaż opakowań preparatu Prolia® w okresie od maja 2012 do grudnia 2018 – populacja zgodna ze wskazaniami refundacyjnymi sprzed 09.2014



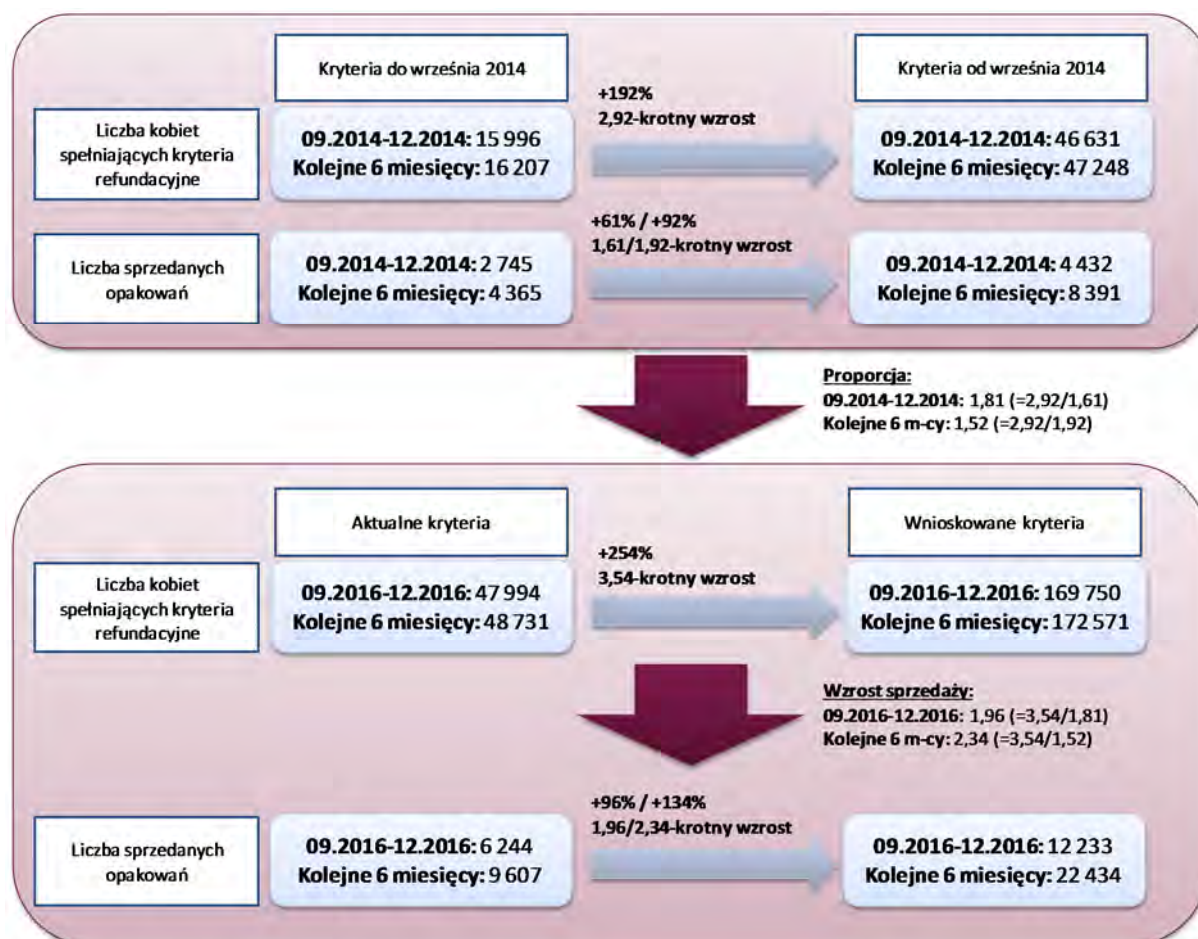
Oszacowanie prognozowanego wzrostu sprzedaży preparatu Prolia® przeprowadzono w następujących krokach:

1. Oszacowano wzrost sprzedaży związany z poprzednim (wrzesień 2014) poszerzeniem wskazań refundacyjnych – 1,61-krotny wzrost w okresie od września do grudnia 2014, a w dalszym okresie 1,92-krotny wzrost.
2. Zestawiono oszacowany wzrost sprzedaży z oszacowanym wzrostem liczebności populacji kobiet spełniającej kryteria refundacyjne wynikającym z poprzedniego poszerzenia kryteriów – wzrost o 192% (2,92-krotny wzrost, por. rozdz. 2.6.2).
3. Określono proporcję wzrostu liczebności populacji kobiet spełniającej kryteria refundacyjnego wzrostu sprzedaży preparatu Prolia®.
4. Zestawiono oszacowany wzrost liczebności populacji kobiet spełniającej kryteria refundacyjne wynikający z wnioskowanego rozszerzenia (3,54-krotny wzrost, por. rozdz. 2.6.2). z oszacowaną proporcją.
5. Określono prognozowany wzrost sprzedaży preparatu Prolia® wynikający z wnioskowanego poszerzenia kryteriów refundacji, przy założeniu, że proporcja wzrostu populacji kobiet spełniających wskazania refundacyjne do wzrostu populacji kobiet leczonych denosumabem będzie na takim samym poziomie jak w wyniku poprzedniego poszerzenia wskazań

refundacyjnych. W konsekwencji w okresie od września do grudnia 2016 prognozowany jest 1,96-krotny wzrost liczby leczonych kobiet, a następnie ok. 2,34-krotny wzrost.

Schemat oszacowania dla prognozy sprzedaży preparatu Prolia® przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 7).

Rysunek 7.
Schemat oszacowań dla prognozy wzrostu sprzedaży preparatu Prolia®



Dodatkowo założono, że kobiety leczone denosumabem będą stanowiły 86,4% wszystkich pacjentów leczonych denosumabem – analogicznie jak wygląda proporcja kobiet i mężczyzn leczonych bisfosfonianami w Polsce według badania Papierska 2010 [6] (por. rozdz. 12.2.4.3).

W ramach analizy wrażliwości rozważono sytuację, w której rozpowszechnienie leczenia preparatem Prolia® w scenariuszu nowym wzrośnie (wariant D1) lub spadnie (wariant D2) o 10% w stosunku do scenariusza istniejącego.

Tabela 10.
Liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® – scenariusz nowy

| Parametr | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------------|---------|---------|---------|
| Populacja docelowa | 251 270 | 255 659 | 260 046 |
| Liczba pacjentów leczonych ^a | 17 100 | 24 979 | 27 227 |
| Zużycie opakowań preparatu Prolia® | 26 286 | 49 958 | 54 454 |

a) pacjenci stosujący pełne terapie

Tabela 11.
Liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości

| Wariant | 2016 | 2017 | 2018 |
|-------------------------|--------|--------|--------|
| Wariant D0 ^a | 17 100 | 24 979 | 27 227 |
| Wariant D1 ^a | 16 309 | 22 481 | 24 504 |
| Wariant D2 ^a | 17 892 | 27 477 | 29 950 |

a) pacjenci stosujący pełne terapie

2.6.5. Udziały leków

Ze względu na fakt, że żaden z leków (poza preparatem Prolia®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych u pacjentów z osteoporozą, wykazujących przeciwwskazania lub nietolerancję bisfosfonianów, ani też po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami założono, że poszerzenie populacji refundacyjnej denosumabu zwiększy jedynie liczbę leczonych pacjentów. Nie uwzględniono zastępowania żadnego z leków dotychczas finansowanych ze środków publicznych w leczeniu osteoporozy w Polsce.

2.6.6. Koszty

2.6.6.1. Koszty leków

Obecną cenę opakowania preparatu Prolia® uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [3] (██████████).

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

██████████ W kolejnej tabeli (██████████) zestawiono przyjęte koszty leku w zależności od uwzględnionego wariantu.

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Przyjęto założenie o utrzymaniu istniejącej grupy limitowej dla denosumabu – 231.0: Leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab.

W analizie przyjęto, że podanie leku wiąże się u każdego pacjenta z dwiema wizytami specjalistycznymi 1-go typu. W jednym z wariantów analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym zaniedbano koszty podania leku.

Tabela 14.
Koszt podania preparatu Prolia®

| Świadczenia specjalistyczne | Liczba punktów NFZ | Cena za punkt | Koszt NFZ |
|---------------------------------------|--------------------|---------------|-----------|
| Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5 | 10 zł | 35 zł |

2.6.6.2. Koszty leczenia złamań

W celu określenia aktualnych kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto się na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego - akronim OSTEO [2]) przeprowadzonego przez firmę [REDAKTOWANE] we współpracy z [REDAKTOWANE] w 2009 roku wśród specjalistów zajmujących się leczeniem pacjentów z osteoporozą oraz leczeniem złamań osteoporotycznych. Na podstawie dokumentacji lekarskiej zebrano dane dotyczące liczby wizyt specjalistycznych, diagnostyki, procedur szpitalnych (w przypadku złamań), stosowanych leków i ich dawkowania oraz sprzętu ortopedycznego stosowanego w trakcie leczenia. W ankiecie wzięło udział 42 specjalistów, a do badania włączono pacjentki ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną bez złamań osteoporotycznych, pacjentki w pierwszym oraz drugim roku po złamaniu - łącznie 207 pacjentek. W ramach przeprowadzonego badania każdy z wybranych specjalistów zobowiązany został do uzupełnienia przygotowanej na potrzeby badania ankiety. Zebrane dane opisujące historię choroby pacjentów leczonych przez specjalistów na przestrzeni co najwyżej ostatnich pięciu lat posłużyły do wyznaczenia schematu leczenia osteoporozy i złamań osteoporotycznych.

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

Koszty leczenia złamań kręgowych oraz złamań biodra podzielono na pierwszy rok i kolejne lata leczenia. W analizie nie szacowano natomiast kosztów związanych z leczeniem osteoporotycznego

złamania nadgarstka po pierwszym roku od wystąpienia zdarzenia. Ze względu na konstrukcję analizy wpływu na budżet, a mianowicie brak śledzenia losów poszczególnych pacjentów, i co za tym idzie niemożność przypisania im oddzielnie kosztów pierwszego i kolejnych lat leczenia, konserwatywnie wykorzystano wyłącznie wartości uzyskane dla dwóch pierwszych lat po wystąpieniu zdarzenia, zaniedbując koszty generowane od trzeciego roku po złamaniu. Kosztom „innych” złamań osteoporotycznych przypisano uśrednione koszty złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka.

W analizie kosztów leczenia złamań osteoporotycznych (nadgarstka, kręgu, biodra) uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- wizyty ambulatoryjne,
- hospitalizacja,
- sprzęt ortopedyczny,
- rehabilitacja,
- leczenie ambulatoryjne.

Szczegółowe opisy szacowania kosztów na każdym etapie analizy zostały zawarte w opisie analizy kosztów – użyteczności (CUA) [2]. Podobnie jak w analizie CUA w wariantcie podstawowym nie uwzględniono leków nier refundowanych (uwzględniono jedynie leki, w kosztach których pacjent partycypuje na zasadzie współpłacenia). W ramach analizy wrażliwości (wariant G1) uwzględniono koszty leków nier refundowanych. W poniższych tabelach zestawiono koszty leczenia złamań oraz koszty leczenia pacjentów z osteoporozą bez złamań uwzględnione w analizie (Tabela 15, Tabela 16, Tabela 17).

Tabela 15.
Koszty leczenia złamań osteoporotycznych w pierwszym i kolejnych latach od złamania w podziale na rodzaj złamania – analiza podstawowa

| Czas od złamania | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ+ pacjent | | | |
|------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|---------------|--------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| | Złamanie nadgarstka | Złamanie kręgu | Złamanie biodra | Inne złamanie | Złamanie nadgarstka | Złamanie kręgu | Złamanie biodra | Inne złamanie |
| Pierwszy rok | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Kolejne lata | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Łączny koszt złamania ^a | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

a) uwzględniono pierwsze dwa lata po złamaniu

Tabela 16.
Koszty leczenia złamań osteoporotycznych w pierwszym i kolejnych latach od złamania w podziale na rodzaj złamania – analiza wrażliwości (wariant G1)

| Czas od złamania | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ+ pacjent | | | |
|------------------|---------------------|----------------|-----------------|---------------|--------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| | Złamanie nadgarstka | Złamanie kręgu | Złamanie biodra | Inne złamanie | Złamanie nadgarstka | Złamanie kręgu | Złamanie biodra | Inne złamanie |
| Pierwszy rok | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Czas od złamania | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ+ pacjent | | | |
|------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------|---------------|--------------------------|----------------|-----------------|---------------|
| | Złamanie nadgarstka | Złamanie kręgu | Złamanie biodra | Inne złamanie | Złamanie nadgarstka | Złamanie kręgu | Złamanie biodra | Inne złamanie |
| Kolejne lata | █ | ███ | ███ | █ | █ | ███ | ███ | █ |
| Łączny koszt złamania ^a | ███ | ███ | ███ | ███ | ███ | ███ | ███ | ███ |

a) uwzględniono pierwsze dwa lata po złamaniu

Tabela 17.
Koszty leczenia pacjentów z osteoporozą bez złamań

| Płeć | Analiza podstawowa | | Analiza wrażliwości (wariant G1) | |
|-----------|--------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| | Perspektywa NFZ | Perspektywa NFZ+ pacjent | Perspektywa NFZ | Perspektywa NFZ+ pacjent |
| Kobiety | ███ | ███ | ███ | ███ |
| Mężczyźni | ███ | ███ | ███ | ███ |

W celu wyznaczenia rocznej liczby złamań wykorzystano wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej świadczącej o wysokości 10-letniego ryzyka złamań osteoporotycznych oddzielnie dla każdego z analizowanych typów złamań, jak również w podziale na stosowaną terapię (Prolia® vs brak leczenia). Uzyskaną wartość przeliczono następnie na średnie prawdopodobieństwo wystąpienia złamania przypadające na pacjenta na rok (Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo wystąpienia złamania u osoby z populacji docelowej – kobiety

| Typ złamania | Prolia® | | Brak leczenia | |
|---------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| | 10-letnie ryzyko wystąpienia / pacjenta ^a | Średnia liczba złamań / pacjenta / rok | 10-letnie ryzyko wystąpienia / pacjenta | Średnia liczba złamań / pacjenta / rok |
| Złamanie biodra | 0,2171 | 0,0217 | 0,2344 | 0,0234 |
| Złamanie kręgowce | 0,1536 | 0,0154 | 0,1835 | 0,0183 |
| Złamanie nadgarstka | 0,1052 | 0,0105 | 0,1059 | 0,0106 |
| Inne złamanie | 0,2684 | 0,0268 | 0,2687 | 0,0269 |

a) wykorzystano wyniki przy założeniu, że pacjenci nie przerywają terapii denosumabem

Tabela 19.
Prawdopodobieństwo wystąpienia złamania u osoby z populacji docelowej – mężczyźni

| Typ złamania | Prolia® | | Brak leczenia | |
|---------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| | 10-letnie ryzyko wystąpienia / pacjenta ^a | Średnia liczba złamań / pacjenta / rok | 10-letnie ryzyko wystąpienia / pacjenta | Średnia liczba złamań / pacjenta / rok |
| Złamanie biodra | 0,1483 | 0,0148 | 0,1614 | 0,0161 |
| Złamanie kręgowce | 0,0999 | 0,0100 | 0,1143 | 0,0114 |
| Złamanie nadgarstka | 0,0258 | 0,0026 | 0,0268 | 0,0027 |

| Typ złamania | Prolia® | | Brak leczenia | |
|---------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| | 10-letnie ryzyko wystąpienia / pacjenta ^a | Średnia liczba złamań / pacjenta / rok | 10-letnie ryzyko wystąpienia / pacjenta | Średnia liczba złamań / pacjenta / rok |
| Inne złamanie | 0,2032 | 0,0203 | 0,2086 | 0,0209 |

a) wykorzystano wyniki przy założeniu, że pacjenci nie przerywają terapii denosumabem

2.8. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie wpływu na budżet mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. Z tego powodu przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

- odsetek złamań szyjki kości udowej i złamań kręgowych wśród złamań osteoporotycznych (wskazanie refundacyjne z okresu 05.2012-08.2014),
- odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów,
- odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami,
- rozpowszechnienie leczenia preparatem Prolia® w populacji docelowej w scenariuszu nowym w stosunku do istniejącego,
- koszty bezpośrednie złamań,
- koszty podania preparatu Prolia®.

W analizie wrażliwości obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden z parametrów podlegał zmianie, natomiast reszta parametrów przyjmowała wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób szacowano wpływ niepewności w oszacowaniu poszczególnych zmiennych na wydatki płatnika i wyznaczono scenariusz minimalny i maksymalny analizy.

Wyniki analizy wrażliwości zostały szczegółowo przedstawione rozdziale 3.4

3. WYNIKI

3.1. Scenariusz istniejący

3.1.1. Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.1.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ + pacjent)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.2. Scenariusz nowy

3.2.1. Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.2.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ + pacjent)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.3. Wydatki inkrementalne

3.3.1. Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.3.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ + pacjent)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.4. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 31.
Warianty analizy wrażliwości

| Parametr | Wariant analizy | Wartość | Źródło |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Odsetek złamań szyjki kości udowej i złamań kręgowych wśród złamań osteoporotycznych | Wariant A0 | 34,01% | Strom 2011 [7] |
| | Wariant A1 | 42,25% | Johnel 2006 [8] |
| Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów | Wariant B0 | 10% | OSTEO CATI (mediana) |
| | Wariant B1 | 11% | OSTEO CATI +10% |
| | Wariant B2 | 9% | OSTEO CATI -10% |
| Odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami | Wariant C0 | 13,3% | Modi 2015 [9] |
| | Wariant C1 | 1,32% | Landfeldt 2011 [10] (hospitalizacje z powodu działań niepożądanych żołądkowo jelitowych) |
| Rozpowszechnienie leczenia preparatem Prolia® | Wariant D0 | Bez zmian w scenariuszu nowym w odniesieniu do istniejącego | - |
| | Wariant D1 | Wzrost o 10% | - |
| | Wariant D2 | Spadek o 10% | - |
| Koszty bezpośrednie złamań | Wariant E0 | Uwzględnione | - |
| | Wariant E1 | Nieuwzględnione | - |
| Koszty podania preparatu Prolia® | Wariant F0 | Uwzględnione | - |
| | Wariant F1 | Nieuwzględnione | - |
| Koszty leków nier refundowanych | Wariant G0 | Nieuwzględnione | - |
| | Wariant G1 | Uwzględnione | - |

3.4.1. Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku poszerzenia wskazania refundacyjnego dla denosumabu w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię osteoporozy w Polsce. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie osteoporozy będą w stanie prowadzić również terapię denosumabem w poszerzonej populacji.

Podjęcie decyzji o finansowaniu denosumabu ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu denosumabu umożliwiłoby skuteczne leczenie pacjentom z populacji docelowej, które nie mają obecnie dostępu do refundowanego leczenia. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie denosumabu w populacji kobiet i mężczyzn powyżej 55 roku życia po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania doustnych bisfosfonianów. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego w drugim rzucie leczenia umożliwi zlikwidowanie segregacji pacjentów w zależności od płci i wystąpienia złamania osteoporotycznego.

Tabela 36.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności

| Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach? | Terapia denosumabem przynosi lepszy efekt zdrowotny (wyrażony w QALY) niż brak leczenia. |
| Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej | Brak takich podgrup |

Tabela 37.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych

| Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii | Poszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach wykazu leków refundowanych pozwoli zapewnić dostęp do nowej opcji terapeutycznej ponad pięciokrotnie większej populacji, niż miało to miejsce dotychczas (według szacunków niniejszej analizy). |

| Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych | Włączenie denosumabu jako terapii po niepowodzeniu leczenia lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów u kobiet i mężczyzn powyżej 55 roku życia będzie stanowić w znacznie większej liczbie przypadków niż dotychczas jedyną dostępną terapię, która ze względu na brak refundacji innych leków, umożliwi dostęp do leczenia osteoporozy pacjentom, dla których bisfosfoniany nie mogą stanowić opcji terapeutycznej. |
| Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia | |
| Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi | Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w odpowiednich obwieszczeniach Ministra Zdrowia w kwestii wykazu leków refundowanych. |
| Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka | Zbliżony do wpływu innych technologii stosowanych w leczeniu osteoporozy. |

Tabela 38.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych

| Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej | Wprowadzenie tej metody terapeutycznej w poszerzonej populacji daje pacjentom i lekarzom możliwość wprowadzenia nowego skutecznego leczenia osteoporozy bez konieczności codziennego przyjmowania leków, a poprzez poprawę współpracy pacjenta z lekarzem (<i>compliance</i>) poprawę prewencji złamań w szerszej niż dotychczas populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów. |
| Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych | Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobne jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub niechęci poszczególnych pacjentów do iniekcji. |
| Możliwość stygmatyzacji chorych | Zbliżona do obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii. |
| Możliwość wywołania lęku | Istnieje możliwość wywołania lęku związanego z iniekcjami u pacjentów, którzy wcześniej stosowali leki doustne. |
| Możliwość powodowania dylematów moralnych | Zbliżona do obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii. |
| Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych | Zbliżona do obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii. |
| Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku | Identyczna jak dla alternatywnych metod terapii, jedynie konieczne jest poinformowanie pacjenta o konieczności podawania leku co 6 miesięcy. |
| Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku | Zbliżona lub nieistotnie większa (ze względu na podskórną drogę podawania) niż dla dziś stosowanych metod. |
| Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii | Zbliżona do obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii. |
| Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii | Identyczna jak dla obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii. |

5. PODSUMOWANIE

W analizie wpływu na budżet przedstawiono przewidywane wydatki płatnika w przypadku podjęcia decyzji o poszerzeniu populacji refundacyjnej dla denosumabu (Prolia®). Analizę oparto w głównej mierze na danych populacyjnych, ale wykorzystano również dane dotyczące sprzedaży aptecznej preparatów stosowanych w leczeniu osteoporozy. Sprzedaż opakowań preparatu Prolia® w scenariuszu nowym oszacowano poprzez uwzględnienie danych o aktualnej liczbie opakowań objętych refundacją oraz wzrostu populacji po poszerzeniu wskazań refundacyjnych. Wyznaczono wydatki poniesione przez płatnika osobno dla scenariusza istniejącego i nowego.

Liczebność populacji

Liczba pacjentów leczonych preparatem Prolia® w populacji docelowej (liczba pełnych rocznych terapii) wyniesie 9 186 w 2016, 9 634 w 2017 i 9 944 w 2018 roku w przypadku utrzymania obecnych wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® oraz 17 100 w 2016, 24 979 w 2017 i 27 227 w 2018 roku w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

Scenariusz istniejący

[Redacted content]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted content]

6. WNIOSKI

Łączne wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem denosumabu (Prolia®) u pacjentów z osteoporozą zwiększą się po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych. Preparat Prolia® jest obecnie jedynym lekiem finansowanym ze środków publicznych w drugiej linii leczenia osteoporozy tj. po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub też u osób z przeciwwskazaniami lub nietolerancją tego typu leczenia. W związku z tym poszerzenie wskazań refundacyjnych spowoduje, że terapia będzie dostępna dla większej grupy kobiet oraz mężczyzn, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej alternatywnej metody finansowanej ze środków publicznych. Należy podkreślić, że denosumab jest substancją o potwierdzonej skuteczności w zapobieganiu złamaniom, a poszerzenie wskazań refundacyjnych poprawi dostępność do terapii i pozwoli na dodatkową redukcję liczby złamań osteoporotycznych i uzyskanie oszczędności związanych z ich leczeniem. Dodatkowo przyczyni się również do poprawy jakości życia leczonej grupy pacjentów.

Analiza wrażliwości wykazała niewielki rozrzut wyników w zależności od przyjętych wariantów. Ze względu na fakt, że Prolia® jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w populacji węższej niż wnioskowana, a prognozy uzależniono głównie od krotności wzrostu liczebności populacji docelowej, inkrementalne wyniki oszacowań cechowała stabilność.

Decyzja o poszerzeniu wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® nie wpłynie dodatkowo na system opieki zdrowotnej, jako że substancja ta znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych.

7. OGRANICZENIA

- Populacja docelowa została oszacowana z wykorzystaniem danych z bardzo różnorodnych źródeł – zarówno danych sprzedażowych jak i badań epidemiologicznych, w tym polskich i zagranicznych. Kompilacja tak uzyskanych parametrów jest więc obarczona znaczną niepewnością.
- Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących niektórych parametrów uwzględnionych w analizie dla populacji mężczyzn (w tym odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów, odsetki pacjentów ze złamaniami osteoporotycznymi), parametry te przyjęto na takim samym poziomie jak w populacji kobiet.
- Liczbę złamań w analizowanej populacji i co za tym idzie wydatki ponoszone przez płatnika publicznego na ich leczenie zostały wyznaczone na podstawie oszacowanego w analizie ekonomicznej 10-letniego ryzyka złamań (osobno dla denosumabu i braku leczenia), które to przeliczono średnią liczbę złamań w okresie 1 roku. Wykorzystano również wyniki niniejszej analizy dotyczące całkowitej liczebności populacji refundacyjnej i liczby pacjentów otrzymujących pełną terapię denosumabem w danym roku analizy. Podejście takie obarczone jest ograniczeniami i stanowi jedynie przybliżenie wydatków płatnika poniesionych na leczenie złamań w populacji objętej refundacją.
- W analizie uwzględniono koszty związane z lekami stosowanymi w leczeniu osteoporozy oraz koszty bezpośrednio związane ze złamaniami osteoporotycznymi, nie uwzględniono kosztów leczenia ewentualnych działań niepożądanych oraz pozostałych kosztów medycznych i kosztów niemiedycznych związanych z leczeniem osteoporozy.
- W analizie pominięto koszty suplementacji wapnia i witaminy D, z uwagi na fakt, że nie stanowią one kosztów różniących i oszacowanie ich w żaden sposób nie wpłynęłoby na wyniki ani wnioskowanie w analizie.
- Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi uzyskano w oparciu o badanie kosztowe przeprowadzone wśród specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy i jej powikłań. Ze względu na odmienne praktyki związane z leczeniem poszczególnych złamań, często ustalone przez poszczególne placówki indywidualnie, istnieje możliwość, że zaproponowane przez specjalistów schematy leczenia nie będą zgodne ze stanem odpowiadającym ogólnopolskiej praktyce. Koszty leczenia złamań osteoporotycznych, oszacowane w oparciu o tak zdefiniowane schematy leczenia, mogą zatem odbiegać od kosztów rzeczywistych.
- W badaniu kosztowym, w przypadku złamań biodra lub kręgu, dane zbierano w podziale na pierwszy rok po złamaniu oraz lata kolejne. W niniejszej analizie przyjęto, że koszt złamania będzie równy sumie kosztów wyznaczonych dla dwóch pierwszych lat po zdarzeniu.

- Kosztom „innych” złamań osteoporotycznych przypisano uśrednione koszty złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka, gdyż do badania kosztowego OSTEO 2009 nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamania biodra, kręgu czy nadgarstka. Rzeczywiste koszty związane z wystąpieniem złamań innych niż biodrowe, kręgowo i nadgarstka mogą odbiegać od przyjętej średniej.

8. DYSKUSJA

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

Ze względu na charakter osteoporozy oraz wskazania refundacyjne preparatu Prolia®, wyznaczenie w ramach niniejszej analizy liczebności populacji kobiet, u których lek może być obecnie finansowany ze środków publicznych oraz liczebności wnioskowanej populacji docelowej związane było z kompilacją danych z wielu różnorodnych źródeł. Wykorzystano zarówno dane demograficzne (GUS), jak i wyniki badań obserwacyjnych i rejestrów, w tym polskich i zagranicznych. Uwzględniono także dane o sprzedaży aptecznej bisfosfonianów, które następnie zostały przeliczone na liczbę pacjentów z niepowodzeniem lub nietolerancją tego typu leczenia. Dostępne dane umożliwiały wyznaczenie liczebności wszystkich subpopulacji na rok 2010, w związku z czym wartości uzyskane w latach objętych analizą zostały wyprognozowane w oparciu o szacunkowy wzrost liczby pacjentów z osteoporozą w Polsce.

Wszystkie etapy kalkulacji obarczone są szeregiem założeń zarówno związanych z metodyką obliczeń jak i z ekstrapolacją wyników badań na populację polską. Niemniej, ze względu na fakt, że w Polsce nie są prowadzone rejestry osteoporozy, ani żadne statystyki złamań osteoporotycznych przyjęte podejście wydaje się być najlepszym z możliwych sposobów oszacowania wielkości niezbędnych do przeprowadzenia analizy. Należy tutaj nadmienić, że inkrementalne wydatki płatnika związane z terapią denosumabem zależą wyłącznie od wzrostu populacji po podjęciu decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych (nie zaś bezwzględnej liczebności). W analizie, wzrost ten nałożony został na prognozę danych o sprzedaży opakowań preparatu Prolia®, uzyskanej na podstawie rzeczywistych danych Narodowego Funduszu Zdrowia. W związku z takim podejściem ograniczenia w szacowaniu liczebności populacji mają niewielki wpływ na wyniki inkrementalne a więc i wnioskowanie w analizie.

Oszacowanie liczebności populacji mężczyzn w ramach populacji docelowej cechują się niższą wiarygodnością niż oszacowanie liczby kobiet ze względu na znacznie mniejszą liczbę opublikowanych badań dotyczących osteoporozy u mężczyzn. W konsekwencji w przypadku niektórych parametrów, konieczne było przyjęcie dla populacji mężczyzn takiej samej wartości jak dla populacji kobiet.

Wnioskowane rozszerzenie wskazań refundacyjnych stanowić będzie kolejne rozszerzenie wskazań (pierwsze miało miejsce w sierpniu 2014 roku). Przyjęto, że wzrost liczby kobiet leczonych w stosunku do wzrostu liczby kobiet spełniających kryteria refundacyjne będzie na takim samym poziomie jak oszacowany wzrost związany z poprzednim rozszerzeniem wskazań. Analiza rzeczywistych skutków poprzedniego rozszerzenia kryteriów refundacji i przełożenie ich na wnioskowane rozszerzenie podnosi wiarygodność przeprowadzonych oszacowań i pozwala z wysokim prawdopodobieństwem sądzić, że przeprowadzona prognoza będzie zgodna z rzeczywistym trendem sprzedaży.

Liczbę leczonych mężczyzn oszacowano oddzielnie ze względu na niższą wiarygodność oszacowanej liczby mężczyzn w ramach populacji docelowej. Ponadto oddzielne oszacowanie liczby leczonych mężczyzn pozwala na odzwierciedlenie odmiennego podejścia do leczenia u kobiet i mężczyzn. Wydaje się, że udział mężczyzn w populacji leczonej denosumabem będzie na zbliżonym poziomie jak udział w populacji pacjentów leczonych bisfosfonianami.

Koszty złamań wyznaczono w oparciu o przeprowadzone w 2009 roku badanie OSTEO (badanie ankietowe przeprowadzone wśród lekarzy specjalistów). Należy pamiętać, że zasady rozliczania świadczeń w roku 2009 różniły się znacznie od obecnych, co przyczyniło się do konieczności poczynienia dodatkowych założeń (m.in. w odniesieniu do opieki ambulatoryjnej) w celu dostosowania wyników do sposobu rozliczeń obowiązującego w chwili obecnej. Co więcej, ze względu na konstrukcję modelu (analiza CUA), koszty złamań biodra i kręgu podzielono na leczenie pierwszego roku oraz leczenie w roku drugim i latach kolejnych (podział dokonany na etapie projektowania badania). Budowa analizy wpływu na budżet nie przewiduje jednak uwzględnienia czasu od złamania u poszczególnych pacjentów, wobec czego konieczne okazało się uzyskanie całkowitego kosztu złamania przeliczonego na moment jego wystąpienia. Pamiętając, że oceniana interwencja ogranicza ryzyko złamań konserwatywnym podejściem zastosowanym w analizie było przyjęcie minimalnego kosztu złamania. Założono więc, że będzie on ograniczony wyłącznie do pierwszych dwóch lat leczenia. W rzeczywistości jednak, oszczędności związane ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa złamań będą wyższe niż oszacowane.

Dodatkowym ograniczeniem był fakt, że w analizie wpływu na budżet rozważano wszystkie typy złamań niskoenergetycznych podczas gdy badanie OSTEO pozwoliło na oszacowanie kosztów jedynie trzech z nich: złamania kręgu, złamania biodra oraz złamania nadgarstka. Przyjęto więc założenie, że koszt związany ze złamaniami innego typu będzie uśrednionym kosztem złamań wyżej wymienionych. Podejście to jest obarczone niepewnością, ponieważ rzeczywisty koszt złamania innego typu prawdopodobnie odbiega od wyznaczonego. Wydaje się jednak, że jest to najlepszy możliwy sposób pozwalający choć w przybliżeniu oszacować pożądaną wartość. W przypadku

rzeczywistego kosztu niższego niż oszacowany, oszczędności płatnika z tytułu redukcji liczby złamań będą niższe, w związku z czym w ramach analizy wrażliwości testowano wariant nie uwzględniający kosztów złamań, i biorący pod uwagę jedynie koszt preparatu Prolia®. W przypadku, gdy koszt złamań innego typu niż wymienione będzie wyższy niż oszacowano oszczędności płatnika wzrosną.

Rozważając aspekty etyczne i społeczne finansowania preparatu Prolia® w szerszej niż obecna populacji refundacyjnej, pamiętać należy, że żaden inny lek nie jest finansowany w drugiej linii leczenia pacjentów z osteoporozą. Wobec powyższego podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu denosumabu istotnie zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej, nienależącym do aktualnej populacji refundacyjnej.

9. BIBLIOGRAFIA

2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-28-pazdziernika-2015-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-listopada-2015-r> (19.11.2015).
3. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. (2010) Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J. Urol.* 184(1):162–167.
4. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostęp: <http://85.128.14.124/krm/> (5.11.2013).
5. Papierska L, Rabijewski M. (2010) Bisfosfoniary w leczeniu osteoporozy — zalecenia a rzeczywistość. *Forum Medycyny Rodzinnej* 4(6):423–430.
7. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, Jönsson B. (2011) Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 6(1-2):59–155.
8. Johnell O, Kanis JA. (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17(12):1726–1733.
9. Modi A, Siris S, Yang X, Fan C-PS, Sajjan S. (2015) Association between gastrointestinal events and persistence with osteoporosis therapy: analysis of administrative claims of a U.S. managed care population. *J Manag Care Spec Pharm* 21(6):499–506.
10. Landfeldt E, Lang A, Robbins S, Ström O. (2011) Gastrointestinal tolerability and patterns of switching in patients treated for primary osteoporosis: the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Calcif. Tissue Int.* 89(3):234–245.
11. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/>.
12. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (16.10.2013).
13. Bielecki DA, Wołczyński S, Jarocki S. (2001) [Incidence of osteoporosis discovered during prophylactic tests in women from the Northeastern region of Poland]. *Ginekol. Pol.* 72(7):554–560.
14. Filip RS, Zagórski J. (2001) Bone mineral density and osteoporosis in rural and urban women. Epidemiological study of the Lublin region (Eastern Poland). *Ann Agric Environ Med* 8(2):221–226.
15. Hoszowski K, Gawron J, Korczyk P, Grabski T, Jedrzejewska-Korczyk J, Markiewicz J, Lorenc RS. (1993) [Analysis of risk factors and prevalence of spinal osteoporosis in a population sample of Warsaw residents over 50 years of age]. *Pol Tyg Lek* 48 Suppl 3:31–35.
16. Kukielka R, Czerwiński E, Wójcik B. (1997) [Evaluation of the prevalence of osteoporosis in a population of women living in Krakow based on densitometric measurements of the forearm]. *Prz. Lek.* 54(4):263–265.
17. Miazgowski T, Napierała K, Czekalski S, Krzyształkowski A, Ogonowski J. (1993) [Prevalence and risk factors of osteoporosis in a population sample of Szczecin residents over 50 years of age]. *Pol Tyg Lek* 48 Suppl 3:13–15.
18. Nawrot P, Nowakowski A, Kubaszewski L. (2005) [Verification of the indication for densitometry examination in the population of patients referred by the home doctors]. *Chir Narzadów Ruchu Ortop Pol* 70(4):279–283.
19. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Czekajło A, Grzeszczak W, Burak W, Drozdowska B. (2012) Epidemiological data on osteoporosis in women from the RAC-OST-POL study. *J Clin Densitom* 15(3):308–314.
20. Badurski J, Dobreńko A, Nowak N, Jeziernicka E, Daniluk S, Mrowiec A. (2008) Epidemiologia złamań osteoporotycznych i ocena 10-letniego ryzyka złamania w populacji kobiet regionu Białystok (BOS-2) algorytmem FRAX™ – WHO. *Reumatologia* 46(2):72–79.
21. Kukielka R, Czerwiński E, Lorenc R. (2000) Badanie densytometryczne przedramienia w skriningu osteoporozy na podstawie 20.000 badań osób z regionu krakowskiego. *Osteoporoza* 7(7):717–722.
22. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.). Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>.

23. Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson ANA, Johansson H, Kanis JA, Melton LJ 3rd. (2010) The potential impact of new National Osteoporosis Foundation guidance on treatment patterns. *Osteoporos Int* 21(1):41–52.
24. Melton LJ 3rd. (1995) How many women have osteoporosis now? *J. Bone Miner. Res.* 10(2):175–177.
25. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. (2005) Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int* 16(2):134–141.
26. Yun H, Curtis JR, Guo L, Kilgore M, Muntner P, Saag K, Matthews R, Morrisey M, Wright NC, Becker DJ, Delzell E. (2014) Patterns and predictors of osteoporosis medication discontinuation and switching among Medicare beneficiaries. *BMC Musculoskelet Disord* 15:112.
27. Franek E, Tałała M, Wichrowska H, Czerwieńska B, Filip R, Safranow K, Marcinowska-Suchowierska E, Więcek A. (2011) Switching from one generic alendronate to another—a common procedure in Poland in the years 2001–2005. *Endokrynol Pol* 62(1):14–17.
28. Abrahamsen B, Rubin KH, Eiken PA, Eastell R. (2013) Characteristics of patients who suffer major osteoporotic fractures despite adhering to alendronate treatment: a National Prescription registry study. *Osteoporos Int* 24(1):321–328.
29. Zambon A, Baio G, Mazzaglia G, Merlino L, Corrao G. (2008) Discontinuity and failures of therapy with bisphosphonates: joint assessment of predictors with multi-state models. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17(3):260–269.
30. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, Miller PD, Sajjan S, Berger ML, Chen Y-T. (2006) The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50–99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 17(4):565–574.
31. Czerwinski E, Kanis JA, Trybulec B, Johansson H, Borowy P, Osieleniec J. (2009) The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos Int* 20(8):1363–1367.
32. Analiza wpływu na budżet płatnika denosumabu w leczeniu pierwotnej osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. HTA Consulting 2014 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/044/AW/044_AW_OT_4350_6_Prolia_osteoporoz_a_BIA_2014.05.08.pdf.
33. Romagnoli E, Del Fiacco R, Russo S, Piemonte S, Fidanza F, Colapietro F, Diacinti D, Cipriani C, Minisola S. (2011) Secondary osteoporosis in men and women: clinical challenge of an unresolved issue. *J. Rheumatol.* 38(8):1671–1679.
34. Ryan CS, Petkov VI, Adler RA. (2011) Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int* 22(6):1845–1853.
35. Cakir B, Odabasi E, Turan M, Güler S, Kutlu M. (2002) Secondary osteoporosis in women. A retrospective analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 266(4):214–217.
36. Morin S, Lix LM, Azimaee M, Metge C, Caetano P, Leslie WD. (2011) Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int* 22(9):2439–2448.
37. Robitaille J, Yoon PW, Moore CA, Liu T, Irizarry-Delacruz M, Looker AC, Khoury MJ. (2008) Prevalence, family history, and prevention of reported osteoporosis in U.S. women. *Am J Prev Med* 35(1):47–54.
38. Hamrick I, Steinweg KK, Cummings DM, Whetstone LM. (2006) Health care disparities in postmenopausal women referred for DXA screening. *Fam Med* 38(4):265–269.
39. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Chen Y-T, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. (2002) Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J. Bone Miner. Res.* 17(12):2222–2230.
40. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. (2000) Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 27(5):585–590.
41. D'Amelio P, Spertino E, Martino F, Isaia GC. (2013) Prevalence of postmenopausal osteoporosis in Italy and validation of decision rules for referring women for bone densitometry. *Calcif. Tissue Int.* 92(5):437–443.

10. SPIS ELEMENTÓW

Spis tabel

| | | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | Kwota refundacji preparatu Prolia® w latach 2012-2015..... | 12 |
| Tabela 2. | Aktualne wydatki płatnika związane z terapią denosumabem | 12 |
| Tabela 3. | Prognoza liczby chorych objętych wskazaniami rejestracyjne preparatu Prolia® | 18 |
| Tabela 4. | Różnice między populacją docelową i obecną populacją refundacyjną | 18 |
| Tabela 5. | Populacja docelowa oraz obecna populacja refundacyjna – podział na subpopulacje..... | 19 |
| Tabela 6. | Liczebność populacji docelowej | 24 |
| Tabela 7. | Prognoza populacji docelowej i obecnej populacji refundacyjnej | 25 |
| Tabela 8. | Prognoza liczebności kobiet kwalifikujących się do leczenia zgodnie z poszczególnymi wskazaniami refundacyjnymi..... | 25 |
| Tabela 9. | Liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® – scenariusz istniejący | 27 |
| Tabela 10. | Liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® – scenariusz nowy..... | 30 |
| Tabela 11. | Liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® w scenariuszu nowym – analiza wrażliwości | 30 |
| | | 30 |
| | | 31 |
| Tabela 14. | Koszt podania preparatu Prolia® | 31 |
| Tabela 15. | Koszty leczenia złamań osteoporotycznych w pierwszym i kolejnych latach od złamania w podziale na rodzaj złamania – analiza podstawowa..... | 32 |
| Tabela 16. | Koszty leczenia złamań osteoporotycznych w pierwszym i kolejnych latach od złamania w podziale na rodzaj złamania – analiza wrażliwości (wariant G1)..... | 32 |
| Tabela 17. | Koszty leczenia pacjentów z osteoporozą bez złamań..... | 33 |
| Tabela 18. | Prawdopodobieństwo wystąpienia złamania u osoby z populacji docelowej – kobiety..... | 33 |
| Tabela 19. | Prawdopodobieństwo wystąpienia złamania u osoby z populacji docelowej – mężczyźni | 33 |
| | | 35 |
| | | 36 |
| | | 36 |
| | | 37 |
| | | 37 |
| | | 38 |
| | | 38 |
| | | 39 |
| | | 39 |
| | | 40 |
| | | 40 |
| Tabela 31. | Warianty analizy wrażliwości | 41 |
| | | 42 |
| | | 42 |

Spis wykresów

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykres 1. Prognozowana sprzedaż opakowań preparatu Prolia® w okresie od maja 2012 do grudnia 2018 | 26 |
| Wykres 2. Prognozowana sprzedaż opakowań preparatu Prolia® w okresie od maja 2012 do grudnia 2018 – populacja zgodna ze wskazaniami refundacyjnymi sprzed 09.2014 | 28 |
| Wykres 3. Krzywe przeżycia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (Nørgaard 2010 [6])..... | 65 |

Spis rysunków

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1. Liczba kobiet włączonych do obecnej populacji refundacyjnej z powodu przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami | 20 |
| Rysunek 2. Liczba kobiet włączonych do obecnej populacji refundacyjnej z powodu nietolerancji doustnych bisfosfonianów | 21 |
| Rysunek 3. Liczba kobiet włączonych do obecnej populacji refundacyjnej z powodu niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami | 22 |
| Rysunek 4. Liczba pacjentów włączonych do populacji docelowej z powodu przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami | 23 |
| Rysunek 5. Liczba pacjentów włączonych do populacji docelowej z powodu nietolerancji doustnych bisfosfonianów | 23 |
| Rysunek 6. Liczba pacjentów włączonych do populacji docelowej z powodu niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami | 24 |
| Rysunek 7. Schemat oszacowań dla prognozy wzrostu sprzedaży preparatu Prolia® | 29 |

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 39.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

| Wymaganie | Rozdział |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| § 2. | |
| <i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i> | Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w listopadzie 2015 roku |
| § 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera: | |
| 1. oszacowanie rocznej liczebności populacji: | |
| a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, | Rozdz. 2.6.1 |
| b. Docelowej, wskazanej we wniosku, | Rozdz. 2.6.2 |
| c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana | Rozdz. 2.6.3 |
| 2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...) | Rozdz. 2.6.4 |
| 3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; | Rozdz. 0 |
| 4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...) | Rozdz. 3.1 |
| 5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...) | Rozdz. 3.2 |
| 6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...) | Rozdz. 3.3 |
| 7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...) | Rozdz. 3.4 |
| 8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...) | Rozdz. 2.5, 12.1, 12.2 Skoroszyt Excel – arkusze: „Dane”, „Dane kosztowe”, „Populacja” |
| 9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu, | Rozdz. 1.6 |
| 10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...) | Załącznik do analizy |

| Wymaganie | Rozdział |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| § 6.2 | |
| Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. | Rozdz. 2.4 |
| § 6.3 | |
| Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt. 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt. 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt. 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt. 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. | Nie dotyczy |
| § 6.4 | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach: | <ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka |
| | 3 |
| § 6.5 | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 1 i 3 ustawy. | Nie dotyczy |
| § 6.6 | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 2 ustawy | Nie dotyczy |
| § 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; | Rozdz. 9 |
| <ol style="list-style-type: none"> 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. | |

12. ANEKS

12.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których Prolia® może być stosowana – rak gruczołu krokowego

W celu oszacowanie subpopulacji pacjentów ze wskazaniami do stosowania preparatu Prolia® w postaci leczenia utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [5] obejmujące zapadalność na raka gruczołu krokowego (RGK).

Tabela 40.
Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – dane KRN

| Rok | Liczba zachorowań na RGK | Rok | Liczba zachorowań na RGK |
|------|--------------------------|------|--------------------------|
| 1999 | 4 414 | 2007 | 7 638 |
| 2000 | 5 049 | 2008 | 8 269 |
| 2001 | 5 391 | 2009 | 9 142 |
| 2002 | 5 236 | 2010 | 9 273 |
| 2003 | 5 832 | 2011 | 10 318 |
| 2004 | 6 257 | 2012 | 10 948 |
| 2005 | 7 095 | 2013 | 12 162 |
| 2006 | 7 154 | - | - |

Na podstawie powyższych danych wyprognozowano liczbę zachorowań w latach 2014-2018.

Tabela 41.
Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce - prognoza na lata 2014-2018

| | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Liczba zachorowań na RGK | 12 680 | 13 197 | 13 715 | 14 232 | 14 750 |

W dalszej analizie wykorzystano krzywe przeżycia pacjentów z przerzutami do kości (Wykres 3), na podstawie których wyznaczono średnie przeżycie wynoszące od 9,22 roku dla pacjentów bez przerzutów (przyjęto średni wiek pacjentów równy 70 lat w momencie diagnozy i założono, że chorzy nie żyją dłużej niż 100 lat) do 1,27 u chorych z przerzutami do kości. Stosując najbardziej konserwatywne podejście oszacowana liczba chorych z rakiem gruczołu krokowego nie przekracza 136 tys. osób.

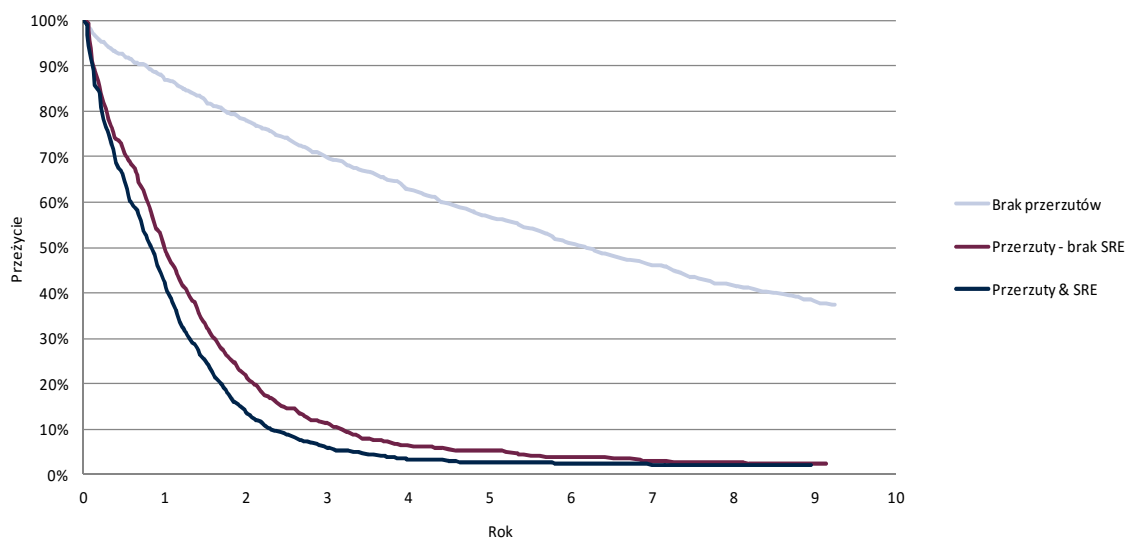
Tabela 42.
Górne oszacowanie liczby chorych na raka gruczołu krokowego

| Parametr | Wartość |
|---------------------------------------------------------|------------|
| Maksymalna roczna liczba zachorowań na RGK do roku 2018 | 14 750 |
| Maksymalna średnia długość życia chorych z RGK | 9,218 roku |
| Górne oszacowanie liczby chorych na RGK | 135 962 |

Ponadto zauważyć należy, że część z chorych wykazuje przerzuty do kości (czego konserwatywnie nie uwzględniono w szacunkach), co znacznie obniża średnie przeżycie oraz nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej.

Na podstawie powyższego stwierdzić można, że analizowana subpopulacja obejmująca mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego stanowi niewielki odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii preparatem Prolia® w odniesieniu do subpopulacji obejmującej kobiety z osteoporozą pomenopauzalną.

Wykres 3.
Krzywe przeżycia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (Nørgaard 2010 [6])



12.2. Populacja docelowa i obecna populacja refundacyjna

12.2.1. Liczba kobiet z osteoporozą w Polsce

12.2.1.1. Dane polskie

W celu określenia liczby kobiet z osteoporozą w Polsce, przeszukiwano bazę Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [11] oraz bazę PubMed [12] poszukując polskich badań epidemiologicznych oraz danych z polskich rejestrów. Strategię przeszukiwania przestawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych dla osteoporozy

| Baza informacji medycznej | Zapytanie / słowo kluczowe | Data przeszukania | Liczba wyników |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| GBL | Osteoporoza - Epidemiologia | 20.10.2015 | 86 |
| PubMed | (osteoporosis) AND (prevalence OR epidemiology OR incidence OR morbidity) AND (poland or polish) | 20.10.2015 | 206 |

Odnaleziono 7 publikacji opisujących polskie badania epidemiologiczne dotyczące osteoporozy, z czego 3 badań [15, 17, 18] nie uwzględniono w obliczeniach z powodu niezgodności z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie. Dodatkowo odnaleziono 2 publikacje dotyczące występowania złamań osteoporotycznych: Pluskiewicz 2012 [19] i Badurski 2008 [20] (w ramach referencji do badania Pluskiewicz 2012), które wykorzystano w dalszej części analizy (rozdz. 12.2.4.4).

W tabeli poniżej (Tabela 44) przedstawione zostały wyniki badań dotyczące chorobowości osteoporozy wykorzystane w niniejszej analizie (Tabela 44). Opis badań wykluczonych został zamieszczony w rozdz. 12.3.1.

Tabela 44.
Chorobowość (dane polskie)

| Źródło | Charakterystyka danych źródłowych | Grupa wiekowa | Chorobowość | |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|-----------|
| | | | Kobiety | Mężczyźni |
| Filip 2001 [14] | W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego mieszkańców Lublina (populacja miejska) i Urzędowa (populacja wiejska). Badaniem objęto 503 kobiety w wieku 30-79. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W niniejszej analizie wykorzystano skumulowane dane z obszarów miejskich i wiejskich dla kobiet powyżej 45 roku życia. | 45-55 | 5,66% | – |
| | | 55+ | 18,35% | – |
| Bielecki 2001 [13] | W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego z regionu Polski północno-wschodniej. Badaniem objęto 803 kobiety w wieku 30-87 lat, w tym 506 kobiet po | 51-55 | 3,48% | – |
| | | 56-60 | 8,08% | – |
| | | 61-65 | 15,22% | – |

| Źródło | Charakterystyka danych źródłowych | Grupa wiekowa | Chorobowość | |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|-----------|
| | | | Kobiety | Mężczyźni |
| | menopauzie. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku kości przedramienia. W niniejszej analizie wykorzystano dane dla kobiet powyżej 50 roku życia. | 66-70 | 25,00% | – |
| | | 71-75 | 34,09% | – |
| | | 76+ | 42,11% | – |
| Kukiełka 1997 [16] | W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego 325 mieszkańców Krakowa (w tym 232 kobiet). Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku kości przedramienia. W niniejszej analizie wykorzystano dane dla kobiet powyżej 50 roku życia. | 50-59 | 9,72% | – |
| | | 60-69 | 31,25% | – |
| | | 70+ | 62,50% | – |
| Kukiełka 2000 [21] | W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego 20 000 mieszkańców Krakowa (w tym 17 964 kobiet). Uwzględniono pacjentów, którzy zgłaszali się spontanicznie. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku kości przedramienia. W niniejszej analizie wykorzystano dane dla pacjentów powyżej 50 roku życia. | 50-59 | 12,30% | 17,20% |
| | | 60-69 | 40,00% | 31,70% |
| | | 70-79 | 61,70% | 50,60% |
| | | 80+ | 87,90% | 78,50% |

Estymację liczby kobiet i mężczyzn z osteoporozą (określoną jako T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) w Polsce oparto na danych GUS obejmujących prognozę liczby kobiet i mężczyzn po 50 roku życia na kolejne lata [22]. Dane te skompilowano następnie z wielkościami uzyskanymi z powyższych badań epidemiologicznych. W celu oszacowania odsetka kobiet z osteoporozą nie uwzględniono badania Kukiełka 2000. W badaniu tym uzyskano wyraźnie wyższe odsetki kobiet z osteoporozą, co jest skutkiem metodologii badania – nie przeprowadzono go na losowej próbie, ale na próbie pacjentów zgłaszających się spontanicznie. Ze względu na brak innych badań epidemiologicznych dla mężczyzn, badanie Kukiełka 2000 wykorzystano w celu określenia proporcji występowania osteoporozy u kobiet i mężczyzn.

Otrzymane wyniki zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45.
Liczba pacjentów z osteoporozą (określoną jako T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) w Polsce

| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-----------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Liczba kobiet po 50 roku życia | 7 489 640 | 7 600 073 | 7 673 283 | 7 739 018 | 7 803 053 | 7 753 980 | 7 788 244 | 7 819 417 | 7 852 026 |
| Odsetek kobiet z osteoporozą^a | 19,8% | 20,0% | 20,1% | 20,3% | 20,5% | 20,6% | 20,8% | 21,0% | 21,2% |
| Liczba kobiet z osteoporozą po 50 roku życia | 1 485 958 | 1 518 261 | 1 545 819 | 1 572 230 | 1 599 401 | 1 594 533 | 1 616 981 | 1 639 178 | 1 661 656 |

| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|-------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Liczba kobiet po 55 roku życia | 5 994 407 | 6 151 132 | 6 292 079 | 6 421 075 | 6 542 720 | 6 545 341 | 6 610 510 | 6 663 981 | 6 713 215 |
| Odsetek kobiet z osteoporozą^a | 23,5% | 23,5% | 23,5% | 23,5% | 23,5% | 23,4% | 23,6% | 23,7% | 23,9% |
| Liczba kobiet z osteoporozą po 55 roku życia | 1 410 614 | 1 445 249 | 1 476 221 | 1 505 820 | 1 535 894 | 1 533 631 | 1 557 636 | 1 580 956 | 1 604 272 |
| Liczba mężczyzn po 55 roku życia | 4 373 236 | 4 562 072 | 4 689 496 | 4 808 514 | 4 920 619 | 4 870 438 | 4 930 820 | 4 981 961 | 5 029 339 |
| Odsetek mężczyzn z osteoporozą^a | 18,2% | 18,1% | 18,1% | 18,1% | 18,1% | 18,1% | 18,2% | 18,3% | 18,5% |
| Liczba mężczyzn z osteoporozą po 55 roku życia | 797 780 | 826 777 | 848 376 | 869 485 | 890 321 | 882 466 | 898 052 | 913 225 | 928 431 |

a) wartość średnia wyznaczona na podstawie polskich badań epidemiologicznych, dostosowana do prognozowanej struktury wiekowej w Polsce

12.2.1.2. Dane ogólnoświatowe

W celu określenia chorobowości w populacji generalnej, przeszukano bazę PubMed [12] poszukując badań epidemiologicznych z krajów europejskich oraz Stanów Zjednoczonych (są to obszary odpowiadające szerokości geograficznej Polski). Poniżej przedstawiono dane zawarte w 3 [23–25] spośród 8 odnalezionych publikacji opisujących badania epidemiologiczne dotyczące osteoporozy. Pozostałych 5 badań nie uwzględniono z powodu niepełnych danych lub niezgodności z założeniami przyjętymi w analizie. Za względu na dostępność danych polskich dotyczących epidemiologii osteoporozy, opisanych w tym rozdziale badań nie uwzględniono w dalszej analizie.

Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukiwania oraz badań wykluczonych został zamieszczony w aneksie (rozdz. 12.3.2). W tabeli poniżej (Tabela 46) przedstawione zostały natomiast wyniki odnalezionych badań.

Tabela 46.
Chorobowość w zależności od miejsca badania densytometrycznego (dane zagraniczne)

| Źródło | Charakterystyka danych źródłowych | Chorobowość | |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------|
| | | Grupa wiekowa | BMD szyjka kości udowej |
| Dawson-Hughes 2009 [23] | W publikacji opisano wyniki badania epidemiologicznego NHANES III (USA). W publikacji zamieszczono wyniki dla 1 754 kobiet w wieku pomenopauzalnym rasy białej. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego bliższego odcinka kości udowej. Na | 50-59 | 8,00% |
| | | 60-69 | 15,90% |

| Źródło | Charakterystyka danych źródłowych | Chorobowość | | | | |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------|---------------------|---------------------------|-----------------|
| | potrzeby niniejszej analizy, spośród wielu publikacji opisujących badanie NHANES III, wybrano publikację, gdzie zaprezentowano dane z podziałem na podgrupy wiekowe dla populacji kobiet białych. | 70-79 | 28,50% | | | |
| | | 80+ | 47,50% | | | |
| | | BMD | | | | |
| | | Grupa wiekowa | Odcinek lędźwiowy | Szyjka kości udowej | Dowolny odcinek | |
| | | 50-54 | 5,10% | 6,80% | 9,60% | |
| Vestergaard 2005 [25] | W publikacji zamieszczono wyniki duńskiego badania epidemiologicznego. Badaniem objęto 9933 kobiet. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na jednym bądź dwóch odcinkach kostnych. | 55-59 | 9,70% | 12,10% | 17,60% | |
| | | 60-64 | 17,30% | 20,00% | 29,60% | |
| | | 65-69 | 27,70% | 30,40% | 44,00% | |
| | | 70-74 | 39,60% | 42,50% | 59,10% | |
| | | 75-79 | 51,10% | 54,60% | 72,20% | |
| | | 80-84 | 60,20% | 65,40% | 81,30% | |
| | | 85-89 | 66,00% | 73,90% | 85,80% | |
| | | 90-94 | 68,20% | 79,90% | 88,60% | |
| | | 95+ | 65,60% | 83,90% | 92,30% | |
| | | BMD | | | | |
| | | Grupa wiekowa | Odcinek lędźwiowy | Szyjka kości udowej | Odcinek kości promieniow. | Dowolny odcinek |
| Melton 1995 [24] | W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego z ośrodka Rochester (Minnesota, USA). Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na jednym bądź trzech odcinkach kostnych. | 50-59 | 7,60% | 3,90% | 3,70% | 14,80% |
| | | 60-69 | 11,80% | 8,00% | 11,80% | 21,60% |
| | | 70-79 | 25,00% | 24,50% | 23,10% | 38,50% |
| | | 80+ | 32,00% | 47,50% | 50,00% | 70,00% |

12.2.2. Parametry związane z leczeniem bisfosfonianami

W celu określenia odsetków pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów oraz z nietolerancją lub niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed. Strategię przeszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących leczenia bisfosfonianami

| Baza informacji medycznej | Zapytanie / słowo kluczowe | Data przeszukania | Liczba wyników |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| GBL | Osteoporoza - farmakoterapia OR Osteoporoza - leczenie | 21.10.2015 | 840 |
| PubMed | ((osteoporosis) AND (alendronate OR risedronate OR ibandronate OR Zoledronate OR bisphosphonates)) AND (discontinuation OR failure OR switch OR intolerant OR contraindication OR tolerability)) | 21.10.2015 | 703 |

Odnaleziono 7 publikacji dotyczących leczenia bisfosfonianami z czego 3 badań nie uwzględniono w obliczeniach:

- Yun 2014 [26] ze względu na zbyt wąską populację – kobiety w wieku powyżej 65 lat,
- Franek 2011 [27], ze względu na fakt, że wysoki odsetek pacjentów zmieniających terapię z powodu działań niepożądanych otrzymywało inny preparat tej samej substancji (alendronianu), co wskazuje na niejasny schemat postępowania w leczeniu pacjentów włączonych do badania,
- Abrahamsen 2013 [28], ze względu na uwzględnienie złamań występujących od 6 miesięcy do 3 lat po rozpoczęciu leczenia (niepowodzenie leczenia w niniejszej analizie stwierdza się w przypadku wystąpienia złamania po 12 miesiącach terapii bisfosfonianami)

W obliczeniach uwzględniono badania Papierska 2010 [6], Modi 2015 [9], Zambon 2008 [29] i Landfeldt 2011 [10] nie odnaleziono badań pozwalających na określenie odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów.

12.2.2.1. Przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów

Na podstawie badania ankietowego OSTEO CATI, przeprowadzonego przez firmę S [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] we współpracy z [REDAKTOWANO] na zlecenie Zamawiającego wyznaczono m.in. odsetek pacjentek z przeciwwskazaniami do podawania bisfosfonianów wśród kobiet ze stwierdzoną osteoporozą.

Badanie to miało charakter wywiadu telefonicznego. Przeprowadzone zostało w czerwcu 2010 roku na próbie 100 ortopedów pracujących w lecznictwie otwartym. Ankietowani charakteryzowali się co najmniej 2-letnim stażem pracy, przy czym średnia stażu wynosiła 20,7 lat. 95% ankietowanych posiadało specjalizację z ortopedii. Na podstawie odpowiedzi lekarzy wyznaczono charakterystyki opisowe pacjentów takie jak średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz pierwszy i trzeci kwartył (Tabela 48). W przypadku udzielenia przez ankietowanego odpowiedzi „Trudno powiedzieć” wyłączano taką odpowiedź z obliczeń. W tabeli poniżej zamieszczono wyłącznie wynik badania pozwalający określić odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów, ze względu na fakt, że został on wykorzystany w dalszej analizie.

Tabela 48.
Wyniki badania OSTEOPATI 2010

| Pytanie | N | Średnia | SD | Mediana | Pierwszy kwartyl | Trzeci kwartyl |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|--------|---------|------------------|----------------|
| Odsetek pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną z przeciwwskazaniami do podawania bisfosfonianów | 86 | 11,58% | 10,67% | 10,00% | 5,00% | 15,00% |

Mając na uwadze duży rozrzut uzyskanych parametrów liczbowych, w ramach niniejszej analizy przyjęto wartość odpowiadającą medianie szacowanego odsetka. Z uwagi na niepewność oszacowanego w ramach badania OSTEOPATI parametru opisującego odsetek pacjentów, wśród których istnieją przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ tego parametru na końcowe wyniki analizy wpływu na budżet, przyjmując jego 10-cio procentową zmianę (+/- 10%) (Tabela 49).

Tabela 49.
Odsetek pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów (warianty analizy)

| Wariant analizy | Odsetek pacjentek z przeciwwskazaniami |
|----------------------------------|----------------------------------------|
| Wariant B0 (podstawowy) | 10,00% (mediana) |
| Wariant B1 (analiza wrażliwości) | 9,00% (mediana - 10%) |
| Wariant B2 (analiza wrażliwości) | 11,00% (mediana + 10%) |

12.2.2.2. Liczba pełnych rocznych terapii bisfosfonianami

W celu wyznaczenia liczebności subpopulacji pacjentów z nietolerancją doustnych bisfosfonianów lub też po niepowodzeniu wspomnianej terapii punktem wyjściowym była liczba pełnych rocznych dawek bisfosfonianów. Wykorzystano dane o sprzedaży aptecznej z roku 2010. Dysponowano również danymi o refundacji preparatów z lat 2008-2015, jednakże dane te obejmują jedynie preparaty wpisane na wykaz leków refundowanych i sprzedawane za częściową odpłatnością NFZ. Mając na uwadze fakt, że ceny preparatów zawierających bisfosfoniany są przystępne założono, że mogą one być stosowane również poza refundacją i uwzględnienie wyłącznie opakowań finansowanych ze środków publicznych mogłoby zaniżyć faktyczną liczebność populacji.

Poniżej przedstawiono liczbę pełnych rocznych terapii bisfosfonianami stosowanymi w leczeniu osteoporozy (obliczenia oparto na wielkości DDD poszczególnych substancji: kwas alendronowy, kwas ibandronowy, kwas rizedronowy oraz liczbie sprzedanych opakowań).

Tabela 50.
Liczba pełnych rocznych dawek leków przeciwosteoporotycznych pierwszej linii sprzedanych w roku 2010

| Substancja czynna | Liczba pełnych rocznych dawek |
|-------------------|-------------------------------|
| ██████████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ |
| ██████████ | ██████ |
| Razem | ██████ |

Tabela 51.
Pełne roczne dawki bisfosfonianów

| Rok | Liczba pełnych rocznych dawek w ramach refundacji | Liczba pełnych rocznych dawek w ramach sprzedaży aptecznej |
|-------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 2010 | 164 193 | ██████ |
| 2011 | 165 089 | █ |
| 2012 | 113 894 | █ |
| 2013 | 98 888 | █ |
| 2014 | 84 862 | █ |
| 2015 I-VIII | 49 946 | █ |

W analizie przyjęto konserwatywnie wartość uzyskaną w oparciu o dane ze sprzedaży aptecznej.

Założono konserwatywnie, że cała sprzedaż bisfosfonianów odpowiada populacji w wieku powyżej 55 lat.

12.2.2.3. Odsetek chorych z nietolerancją leczenia bisfosfonianami

Zalecenia stosowania doustnych bisfosfonianów są złożone (m.in. konieczność przyjmowania leków na czczo, popijając odpowiednią ilością wody, oraz utrzymując pozycję stojącą przez co najmniej 30 min. po zażyciu). Konsekwencją niestosowania się do powyższych zaleceń może być zwiększone prawdopodobieństwo pojawienia się efektów ubocznych, głównie ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, niestrawność, krwotoki, nudności i wymioty, choroba wrzodowa). Potencjalną konsekwencją złej tolerancji leczenia jest jego zaprzestanie lub zmiana terapii.

Odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami (rozumianą jako zdarzenia żołądkowo-jelitowe), skutkującą zmianą stosowanego preparatu, wyznaczono na podstawie publikacji Modi 2015 [9], w której opisane zostały wyniki badania dotyczącego kobiet w wieku powyżej 55 lat leczonych bisfosfonianami w USA. W badaniu wyróżniono pacjentów, u których zdarzenia żołądkowo-jelitowe wystąpiły również przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami (Tabela 52). Na potrzeby niniejszej analizy jako nietolerancję leczenia uwzględniono wystąpienie zdarzenia żołądkowo-jelitowe podczas terapii bisfosfonianami u pacjentów, u których takie zdarzenia nie wystąpiły przed

rozpoczęciem terapii. W konsekwencji oszacowany odsetek pacjentów z nietolerancją leczenia bisfosfonianami wyniósł 19,6% (10 886 spośród 55 520 pacjentów).

Tabela 52.
Pacjenci ze zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi związanymi ze stosowaniem bisfosfonianów w badaniu Modi 2015

| | Zdarzenia żołądkowo-jelitowe po rozpoczęciu terapii bisfosfonianami | Brak zdarzeń żołądkowo-jelitowych po rozpoczęciu terapii bisfosfonianami | Razem |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Zdarzenia żołądkowo-jelitowe przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami | 10 276 | 9 797 | 20 073 |
| Brak zdarzeń żołądkowo-jelitowych przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami | 10 866 | 44 654 | 55 520 |
| Razem | 21 142 | 54 451 | 75 593 |

Zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu jedynie 67,9% pacjentów, u których stwierdzono zdarzenia żołądkowo-jelitowe przerywali lub zmieniali dotychczasową terapię (Tabela 53). Ostatecznie w analizie podstawowej jako odsetek pacjentów z nietolerancją leczenia bisfosfonianami przyjęto wartość 13,3% (67,9% spośród 19,6% pacjentów ze zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi).

Tabela 53.
Konsekwencje wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowymi związanymi ze stosowaniem bisfosfonianów w badaniu Modi 2015

| | Liczba pacjentów | Kontynuacja terapii | Przerwanie terapii | Zmiana terapii | Zwiększenie dawki |
|---------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|--------------------|----------------|-------------------|
| Zdarzenia żołądkowo-jelitowe po rozpoczęciu terapii bisfosfonianami | 21 142 | 6 739 (31,9%) | 14 186 (67,1%) | 160 (0,8%) | 57 (0,3%) |

Odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami, skutkującą zmianą stosowanego preparatu, wyznaczono również w publikacji Landfeldt 2011 [10], w której opisane zostały wyniki badania opartego na danych szwedzkiego rejestru SARA. Zmianę terapii określono jako zaprzestanie leczenia jednym preparatem oraz, w czasie nieprzekraczającym 8 tygodni, rozpoczęcie leczenia innym. Zmianę terapii bisfosfonianami odnotowano u 1331 pacjentów (całkowita populacja liczyła 56 169 chorych), co stanowiło 2,37%. W badaniu raportowano również odsetki pacjentów ze zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz z hospitalizacjami z powodu działań żołądkowo-jelitowych.

W badaniu Zambon 2008 [29] częstość występowania zdarzeń żołądkowo-jelitowe wyniosła 1,2 na 1000 pacjento-miesiący co przekłada się na roczny odsetek wynoszący 1,44%.

W poniższej tabeli (Tabela 54) zestawiono odsetki raportowane w odnalezionych badaniach. Ponieważ w publikacjach nie prezentowano wyników w spójnym horyzoncie czasu, wszystkie wartości przeliczono na okres 1 roku.

Tabela 54.
Odsetek kobiet z nietolerancją leczenia bisfosfonianami – dane z odnalezionych badań

| Badanie | Wartość | Opis |
|---------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------|
| Modi 2015 [9] | 13,3% | Odsetek pacjentów ze zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi przerywających terapię |
| Landfeldt 2011 [10] | 2,37% | Odsetek pacjentów zmieniających terapię |
| Zambon 2008 [29] | 1,44% | Odsetek pacjentów ze zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi |
| Landfeldt 2011 [10] | 1,32% | Odsetek pacjentów z hospitalizacjami z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych |
| Landfeldt 2011 [10] | 10,40% | Odsetek pacjentów ze zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi |

W ramach analiz wrażliwości uwzględniono wariant minimalny spośród oszacowanych odsetków, tj. odsetek 1,32% z badania Landfeldt 2011.

Ze względu na brak danych dla populacji mężczyzn, założono, że odsetek pacjentów z nietolerancją leczenia bisfosfonianami u mężczyzn jest na takim samym poziomie jak u kobiet.

12.2.2.4. Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami

Przez niepowodzenie leczenia bisfosfonianami rozumiano wystąpienie złamaniaiskoenergetycznego w czasie trwania terapii. W celu wyznaczenia pożądanego odsetka wykorzystano wyniki badania Zambon 2008 [29]. Badanie opisane w publikacji zostało przeprowadzone na populacji kobiet rozpoczynających leczenie doustnymi bisfosfonianami we Włoszech (Lombardia) w okresie 2003-2005. Kryteria wykluczenia obejmowały choroby nowotworowe, choroby kości lub tkanki łącznej (inne niż osteoporoza), cukrzycę lub niedoczynność nerek. Włączona populacja liczyła 11 863 kobiet po 45 roku życia ze zdiagnozowaną osteoporozą. Wynikiem badania była przeciętna roczna liczba hospitalizacji wywołanych złamaniemiskoenergetycznym w trakcie leczenia doustnymi bisfosfonianami (alendronianem lub ryzedronianem). Alternatywnym punktem końcowym w badaniu była konieczność hospitalizacji związanej z zaburzeniami przewodu pokarmowego (odnotowywano zdarzenie, które wystąpiło pierwsze).

W ramach niniejszej analizy nie uwzględniono niepowodzenia leczenia rozumianego jako obniżenie wartości BMD, gdyż nie dysponowano wiarygodnymi danymi pozwalającymi na oszacowanie tak określonej populacji. Przewiduje się natomiast, że odsetek takich pacjentów będzie znikomy.

Wynik badania Zambon 2008 [29] wskazuje, że ryzyko wystąpienia złamania w analizowanej populacji wynosi 2,0/1000 pacjento-miesiący, co daje roczny odsetek 2,4% pacjentów, u których wystąpiło złamanie (Tabela 55).

Tabela 55.
Odsetek kobiet z niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami

| Parametr | Wartość |
|----------------------------------------------------------|---------|
| Odsetek kobiet z niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami | 2,40% |

12.2.3. Wiek pacjentek

Obecna populacja refundacyjna obejmuje pacjentki po 60. roku z dowolnym złamaniem osteoporotycznym w historii. Populacja refundacyjna od maja 2012 do sierpnia 2014 obejmowała pacjentki po 65. roku życia ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej. Ze względu na charakter poszczególnych typów złamań osteoporotycznych oraz samej choroby jaką jest osteoporoza, można przypuszczać, że populacja kobiet ze złamaniem szyjki kości udowej lub złamaniem kręgowym będzie starsza niż kobiet z dowolnym złamaniem osteoporotycznym. Średni wiek osób, u których wystąpiło niskoenergetyczne złamanie będzie również odbiegał od średniego wieku w ogólnej populacji Polski. W związku z powyższym, w celu oszacowania odsetka kobiet w wieku określonym przez założenia analizy wykorzystano dane GUS dotyczące liczebności populacji kobiet w podziale na grupy wiekowe oraz badania epidemiologiczne pozwalające szczegółowo określić zapadalność na poszczególne typy złamań [30, 31], a następnie skalkulować ich liczbę w populacji polskiej.

Element wstępny obliczeń obecnej populacji refundacyjnej oraz populacji refundacyjnej z okresu od maja 2012 do sierpnia 2014 stanowiły kobiety w wieku powyżej 50 roku życia w Polsce. Informację o ich liczbie zaczerpnięto z danych GUS na rok 2010 (Rocznik Demograficzny 2011, Tablica 17) [28]. Wykorzystano dane z roku 2010 w celu zachowania spójności z pozostałymi danymi wykorzystanymi w analizie.

Tabela 56.
Struktura wiekowa kobiet powyżej 50 roku życia w Polsce, dane GUS na rok 2010 [28]

| Wiek | Liczebność grupy |
|-------------|------------------|
| 50-54 | 1 495 233 |
| 55-59 | 1 503 309 |
| 60-64 | 1 260 069 |
| 65-69 | 769 170 |
| 70-74 | 812 251 |
| 75-79 | 722 638 |
| 80-84 | 544 460 |
| 85 i więcej | 382 510 |

Ze względu na brak polskich danych w tym zakresie, zapadalność związaną z poszczególnymi typami złamań oparto na publikacji Siris 2006 [30], opisującej wyniki amerykańskiego badania NORA (*National Osteoporosis Risk Assessment*). Podobne podejście zastosowano w przedłożonej AOTMiT analizie wpływu na budżet dla preparatu Prolia® z 2014 roku [32].

W badaniu tym populację stanowiły kobiety po 50 roku życia. Z badania wykluczono pacjentki ze zdiagnozowaną wcześniej osteoporozą, osoby, które przeszły badanie gęstości kości w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie oraz przyjmujące leki osteoporotyczne. Uczestnicy badania włączani byli przez lekarzy pierwszego kontaktu. Dokonywano pomiaru ich charakterystyk wyjściowych, takich jak BMD i choroby współwystępujące. Kontakt z badanymi w ramach follow-up odbywał się drogą mailową lub za pośrednictwem poczty po 12 miesiącach (164 006 badanych) i 36 miesiącach (124 988 badanych) w celu sprawdzenia czy doszło do złamaniaiskoenergetycznego. Na podstawie wyników wyznaczono ryzyko wystąpienia złamaniaiskoenergetycznego (nadgarstka, biodra, kręgu, przedramienia lub żebra) w ciągu roku. Poniżej przedstawiono średnią roczną częstość występowania złamań osteoporotycznych w poszczególnych kategoriach wiekowych. Wyniki dla kategorii wiekowej 80-99 lat uogólniono na wszystkie osoby po 80 roku życia.

Tabela 57.
Występowanie złamań osteoporotycznych w populacji ogólnej w ciągu roku na 1000 osób wg badania NORA [30]

| Wiek | Liczba złamań / 1000 pacjentolat | | |
|--------------|-----------------------------------|-------------------|------------------------------|
| | Dowolny typ złamania ^a | Złamania kręgowie | Złamania szyjki kości udowej |
| 50-59 | 8,7 (8,3 – 9,2) | 1,2 (1,0 – 1,4) | 0,6 (0,4 – 0,7) |
| 60-69 | 11,2 (10,6 – 11,7) | 1,7 (1,5 – 1,9) | 1,5 (1,3 – 1,7) |
| 70-79 | 19,8 (18,9 – 20,7) | 3,6 (3,2 – 4,0) | 3,9 (3,5 – 4,3) |
| 80-99 | 32,6 (30,2 – 35,0) | 5,0 (4,0 – 5,9) | 10,3 (9,0 – 11,7) |

a) kręgowie, nadgarstka/przedramienia, żebra, szyjki kości udowej

W celu dostosowania współczynnika zachorowalności do warunków polskich wykorzystano badanie opisane w publikacji Czerwiński 2009 [31]. Podobne podejście zastosowano w przedłożonej AOTMiT analizie wpływu na budżet dla preparatu Prolia® z 2014 roku [32].

Badanie Czerwiński 2009 stanowi najlepsze (jedyne wiarygodne) źródło danych na temat zapadalności związanej ze złamaniem biodra w Polsce. Badanie oparte zostało o rejestr Narodowego Funduszu Zdrowia obejmujący wypisy szpitalne w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2005 roku. Złamanie biodra identyfikowano jako złamanie szyjki kości udowej, złamanie przezkrętarzowe lub złamanie podkrętarzowe. Opierając się o współczynnik częstości występowania powyższych typów złamań u pacjentów w określonych przedziałach wiekowych przeskalowano dane dotyczące wszystkich złamań osteoporotycznych uzyskane w badaniu Siris 2006 [30], tak aby odpowiadały częstości złamań w Polsce. Wyniki zestawiono poniżej (Tabela 59).

Tabela 58.
Występowanie złamań biodra ^a w populacji Polskiej wg badania Czerwiński 2009 [31]

| Wiek | Wartość |
|-------|---------|
| 50-54 | 0,0002 |
| 55-59 | 0,0003 |
| 60-64 | 0,0005 |
| 65-69 | 0,0009 |
| 70-74 | 0,0017 |
| 75-79 | 0,0032 |
| 80-84 | 0,0061 |
| 85+ | 0,0114 |

a) złamanie szyjki kości udowej, złamanie przezkrętarzowe, złamanie podkrętarzowe

Tabela 59.
Występowanie złamań osteoporotycznych w Polsce po przeskalowaniu danych z badania NORA

| Wiek | Liczba złamań/1000 pacjentolat | |
|-------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| | Dowolny typ złamania ^a | Złamania kręgowie lub złamania szyjki kości udowej |
| 50-59 | 3,1 | 0,6 |
| 60-64 | 3,6 | 1,0 |
| 65-69 | 8,2 | 2,8 |
| 70-79 | 12,2 | 4,6 |
| 80-99 | 26,3 | 12,3 |

a) kręgowie, nadgarstka/przedramienia, żebra, szyjki kości udowej

Na podstawie powyższych wyników oszacowano liczbę poszczególnych typów złamań w populacji polskiej z podziałem na odpowiednie kategorie wiekowe (Tabela 60), a następnie udział właściwej grupy wiekowej wśród kobiet po 50 roku życia (dla populacji ogólnej z osteoporozą) oraz wśród kobiet po 55 roku życia (dla populacji pacjentek leczonych bisfosfonianami) (Tabela 61).

Tabela 60.
Liczba złamań osteoporotycznych w Polsce

| Wiek | Liczba złamań | |
|-------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| | Dowolny typ złamania ^a | Złamania kręgowie lub złamania szyjki kości udowej |
| 50-59 | 9224 | 1908 |
| 60-64 | 4494 | 1284 |
| 65-69 | 4960 | 1417 |
| 70-79 | 18652 | 7065 |
| 80-99 | 24370 | 11438 |

a) kręgowie, nadgarstka/przedramienia, żebra, szyjki kości udowej

Tabela 61.
Odsetki pacjentów spełniających kryteria wieku

| Parametr | Udział w populacji pacjentek z osteoporozą w wieku powyżej 50 lat | Udział w populacji pacjentek leczonych bisfosfonianami (wiek powyżej 55 lat) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Odsetek kobiet po 65 roku życia w populacji kobiet ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej | 86,2% | 88,9% |
| Odsetek kobiet po 60 roku życia w populacji kobiet z dowolnym złamaniem osteoporotycznym | 85,1% | 90,1% |

12.2.4. Inne parametry epidemiologiczne

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej, jak również obecnej populacji refundacyjnej, niezbędna była znajomość takich parametrów jak odsetek pacjentów z osteoporozą zdiagnozowaną bez badania DXA, odsetek pacjentów z osteoporozą wtórną wśród chorych z osteoporozą, odsetek kobiet wśród osób leczonych bisfosfonianami, odsetek osób z przebyłym w przeszłości złamaniem osteoporotycznym oraz udział poszczególnych typów złamańiskoenergetycznych. W celu wyznaczenia czterech pierwszych parametrów wykorzystano badanie Papierska 2010 [6]. Celem wspomnianego badania była ocena wskazań, z powodu których w Polsce jest włączana terapia alendronianem (lekiem najczęściej przyjmowanym w Polsce oraz najtańszym z bisfosfonianów) i porównanie ich z zaleceniami, ocena powszechności suplementacji witaminy D oraz ocena działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego i wpływ wystąpienia tych objawów na ocenę terapii bisfosfonianami i chęć jej kontynuowania. Badanie miało charakter kohortowy, i objęło kolejnych pacjentów zgłaszających się na wizytę do lekarza POZ (zarówno kobiety, jak i mężczyzn). Do badania losowo wybrano 1300 lekarzy pierwszego kontaktu w całej Polsce. Kryterium włączenia chorych stanowiło leczenie alendronianem przez okres co najmniej jednego miesiąca.

W ankiecie wzięło udział 41 450 osób w wieku 50-98 lat, z czego 86,4% stanowiły kobiety. 30,9% spośród badanych przebyło w przeszłości złamanieiskoenergetyczne. U połowy z nich (14% badanych) było to podstawowe wskazanie do włączenia leczenia (bez badania DXA). Leczenie steroidami stanowiło wskazanie do leczenia u 11,7% badanych, co wskazuje, że u tych chorych osteoporoza miała charakter wtórny. W oparciu o powyższe określono parametry niezbędne w analizie, które zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 62).

Tabela 62.
Inne parametry epidemiologiczne – Papierska 2010

| Parametr | Wartość |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Odsetek pacjentów włączonych do terapii bisfosfonianami bez badania DXA (na podstawie wystąpienia złamania) | 14% |
| Odsetek pacjentów z osteoporozą wtórną wśród chorych z osteoporozą leczonych bisfosfonianami | 11,7% |

| Parametr | Wartość |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Odsetek kobiet wśród osób leczonych bisfosfonianami | 86,4% |
| Odsetek osób z przebyłym w przeszłości złamaniem osteoporotycznym wśród chorych z osteoporozą leczonych bisfosfonianami | 30,9% |

12.2.4.1. Odsetek pacjentów z osteoporozą zdiagnozowaną bez badania DXA

Zgodnie z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi leczeni denosumabem dostępne jest dla pacjentek z osteoporozą zdiagnozowaną na podstawie badania DXA, z T-score $\leq -2,5$. We wnioskowanej populacji docelowej usunięto definicję osteoporozy. Wydane w 2014 roku przez National Bone Health Alliance (NBHA), jedną z najbardziej opiniotwórczych organizacji w kwestiach osteoporozy, stanowisko „Kliniczne rozpoznanie osteoporozy” zmienia podejście odnośnie do diagnozowania osteoporozy, odchodząc od diagnozowania osteoporozy jedynie na podstawie BMD i wskaźnika T określonego metodą DXA. Najnowsze, w tym polskie, kryteria diagnostyki osteoporozy uwzględniają wszystkie aspekty opisane powyżej (występowanie złamań, metodę DXA, BMD i wskaźnik T, a także ryzyko złamań określone kalkulatorem FRAX) i zalecają, by diagnozować osteoporozę, gdy wykaże się zwiększone ryzyko wystąpienia złamania. Rozpoznanie osteoporozy po 50. roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn powinno być upoważnione na podstawie któregośkolwiek z poniższych kryteriów:

- uzyskany metodą DXA wskaźnik T $\leq -2,5$, niezależnie od obecności złamań,
- wystąpienie złamania niskoenergetycznego bliższego końca kości udowej, bez konieczności oznaczenia BMD i wskaźnika T metodą DXA,
- wystąpienie złamania niskoenergetycznego kręgu, bliższego końca kości ramiennej, miednicy i – w niektórych przypadkach – dalszego końca kości promieniowej, przy wykazaniu osteopenii lub osteoporozy metodą DXA (pomiar BMD kręgosłupa lub szyjki kości udowej),
- określenie 10-letniego ryzyko złamań (niezależnie od obecności złamań) z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie $>10\%$. [1]

W badaniu Papierska 2010 14% pacjentów zostało włączonych do leczenia tylko na podstawie wystąpienia złamania osteoporotycznego, bez badania DXA. Nie odnaleziono innych danych pozwalających na wiarygodne określenie występowania osteoporozy zgodnie z powyższymi kryteriami.

Ostatecznie przyjęto następującą modyfikację liczebności pacjentów z osteoporozą:

- w scenariuszu nowym w subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów zwiększono populację tak, aby pacjenci z osteoporozą zdiagnozowaną za pomocą DXA stanowili 86% wszystkich pacjentów z osteoporozą,
- w scenariuszu istniejącym w subpopulacji pacjentów z niepowodzeniem lub nietolerancją bisfosfonianów zmniejszono liczebność pacjentów o 14% w celu uwzględnienia jedynie chorych zdiagnozowanych za pomocą badania DXA.

Zastosowane podejście może prowadzić do zawyżenia populacji z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów w scenariuszu nowym jako, że u części pacjentów spośród raportowanego w badaniu Papierska 2010 odsetka zakwalifikowanych do leczenia bez badania DXA, wynik T-score mógłby wynosić poniżej -2,5 gdyby badanie DXA zostało wykonane. Zastosowane podejście jest podejściem konserwatywnym.

12.2.4.2. Odsetek pacjentów z osteoporozą wtórną

Odsetek pacjentów z osteoporozą wtórną w populacji pacjentów leczonych bisfosfonianami przyjęto na podstawie badania Papierska 2010 (por. Tabela 62).

Odsetek pacjentów osteoporozą wtórną w populacji ogólnej pacjentów z osteoporozą może być wyższy niż w populacji leczonej bisfosfonianami ze względu na fakt, iż bisfosfoniany są wskazane jedynie w leczeniu osteoporozy pierwotnej u kobiet po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn i osteoporozy związanej ze stosowaniem glikokortykosteroidów [1]. W innych przypadkach osteoporozy wtórnej możliwość spowolnienia lub ewentualnego wyleczenia zależna jest od choroby podstawowej [1]. Wydaje się zatem, że w populacji ogólnej odsetek pacjentów z osteoporozą wtórną może być wyższy. Nie odnaleziono danych dotyczących występowania osteoporozy wtórnej w Polsce w populacji ogólnej pacjentów z osteoporozą. Przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed, strategia przeszukania przedstawiona została w kolejnej tabeli (Tabela 63).

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących występowania osteoporozy wtórnej

| Baza informacji medycznej | Zapytanie / słowo kluczowe | Data przeszukania | Liczba wyników |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| PubMed | ("secondary osteoporosis" OR "primary osteoporosis") AND (men OR women or sex) and prevalence | 22.10.2015 | 138 |

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 3 badania, w których raportowano odsetek pacjentów z osteoporozą wtórną w populacji ogólnej pacjentów z osteoporozą: Romagnoli 2011 [33], Ryan 2011 [34] i Cakir 2002 [35].

Badanie Romagnoli 2011 przeprowadzono wśród pacjentów z osteoporozą we Włoszech. Wyniki dotyczące charakteru osteoporozy raportowano dla 123 mężczyzn i 246 kobiet (Tabela 64).

Tabela 64.
Charakter osteoporozy u pacjentów w badaniu Romagnoli 2011

| Parametr | Liczba pacjentów | Osteoporoza pierwotna | Osteoporoza wtórna | Osteopenia |
|------------------------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------|
| Kobiety | 246 | 123 (50,0%) | 43 (17,5%) | 80 (32,5%) |
| w tym kobiety po menopauzie | 216 | 123 | 37 | 56 |
| Mężczyźni | 123 | 65 (52,9%) | 26 (21,1%) | 32 (26,0%) |

Odsetek mężczyzn z osteoporozą wtórną wyniósł 28,5% (26 z 91 mężczyzn z osteoporozą), natomiast odsetek kobiet z osteoporozą wtórną wyniósł 23,1% (37 ze 160 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną).

Celem badania Ryan 2011 było określenie występowania wtórnych czynników powodujących występowanie osteoporozy u mężczyzn, zarówno tych, u których przyczyna osteoporozy była wcześniej znana jak i u takich, u których przyczyna nie była znana. Do badania włączono 234 mężczyzn z osteoporozą w USA. Osteoporoza wtórna stwierdzona została u 75% mężczyzn włączonych do badania.

Do badania Cakir 2002 włączono 1015 kobiet (955 po menopauzie), spośród których u 362 zdiagnozowano osteoporozę pomenopauzalną. Badanie przeprowadzono w populacji tureckiej. Wtórny przyczynę osteoporozy stwierdzono u 3% pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną.

Podsumowanie odnalezionych danych dotyczących odsetków pacjentów z osteoporozą wtórną w ogólnej populacji pacjentów z osteoporozą zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 65).

Tabela 65.
Odsetki pacjentów z osteoporozą wtórną w ogólnej populacji pacjentów z osteoporozą

| Płeć | Badanie | Liczba pacjentów z osteoporozą | Liczba pacjentów z osteoporozą wtórną | Odsetek pacjentów z osteoporozą wtórną |
|-----------|----------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Mężczyźni | Romagnoli 2011 | 91 | 26 | 28,5% |
| | Ryan 2011 | 234 | 176 | 75,2% |
| Kobiety | Romagnoli 2011 | 160 | 37 | 23,1% |
| | Cakir 2002 | 362 | 9 | 3,0% |

Ostatecznie w analizie przyjęto odsetki z badania Romagnoli 2011 ze względu na uwzględnienie w nim pacjentów obydwu płci. Ponadto odsetek kobiet z osteoporozą wtórną raportowany w badaniu Cakir 2002 wydaje się zaniżony (np. w porównaniu z odsetkiem z badania Papierska 2010).

W kolejnej tabeli (Tabela 66) zestawiono przyjęte w analizie odsetki pacjentów osteoporozą wtórną.

Tabela 66.
Odsetki pacjentów z osteoporozą wtórną – dane przyjęte w analizie

| Subpopulacja | Kobiety | Mężczyźni | Źródło |
|--------------------------------------------------|---------|-----------|----------------|
| Niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami | 11,7% | 11,7% | Papierska 2010 |
| Nietolerancja leczenia doustnymi bisfosfonianami | 11,7% | 11,7% | Papierska 2010 |
| Przeciwwskazania do doustnych bisfosfonianów | 25,1% | 28,5% | Romagnoli 2011 |

12.2.4.3. Odsetek kobiet

Odsetek kobiet w populacji pacjentów leczonych bisfosfonianami przyjęto na podstawie badania Papierska 2010 (por. Tabela 62). Odsetek ten uwzględniono również przy szacowaniu liczby pacjentów leczonych denosumabem, zakładając, że proporcja kobiet do mężczyzn leczonych denosumabem będzie taka sama jak proporcja dla pacjentów leczonych bisfosfonianami.

12.2.4.4. Odsetek pacjentów ze złamaniem osteoporotycznym

Odnaleziono 3 badania umożliwiające oszacowanie częstości złamań osteoporotycznych u pacjentów z osteoporozą: Papierska 2010 [6], Badurski 2008 [20] i Pluskiewicz 2012 [19].

W badaniu Papierska 2010 uwzględniono pacjentów leczonych bisfosfonianami, natomiast badania Badurski 2008 i Pluskiewicz 2012 dotyczyły populacji ogólnej pacjentów z osteoporozą.

Do badania Badurski 2008 włączono 1608 kobiet, mieszkanek Podlasia, z przypadkowego, nieselekcjonowanego doboru, w wieku od 40 do 89 lat. Celem badania była ocena ryzyka złamania osteoporotycznego i częstotliwość występowania klinicznych niezależnych czynników ryzyka złamania w populacji kobiet w wieku powyżej 40 lat. Złamania osteoporotyczne wystąpiły u 126 kobiet spośród 211 z osteoporozą (37,4%).

Tabela 67.
Występowanie złamań u pacjentek w badaniu Badurski 2008

| Podgrupa | Liczba pacjentów | Bez osteoporozy (T-score >-2,5) | Osteoporoza (T-score ≤ -2,5) |
|--------------|------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Ze złamaniem | 435 | 309 (71%) | 126 (19%) |
| Bez złamań | 1 173 | 962 (82%) | 211 (18%) |
| Razem | 1 608 | 1 271 | 337 |

W publikacji Pluskiewicz 2012 opisano wyniki badania epidemiologicznego dotyczącego osteoporozy, RAC-OST-POL, do którego włączono 625 kobiet w wieku powyżej 55 lat. Złamania osteoporotyczne wystąpiły u 30,5% spośród 59 pacjentek z osteoporozą (T-score ≤ -2,5).

W kolejnej tabeli zestawiono przyjęte w analizie odsetki pacjentów ze złamaniami osteoporotycznymi (Tabela 68). Ze względu na brak danych dla populacji ogólnej mężczyzn z osteoporozą, przyjęto dla mężczyzn odsetki na takim samym poziomie jak dla kobiet.

Tabela 68.
Odsetki pacjentów ze złamaniami osteoporotycznymi – dane przyjęte w analizie

| Subpopulacja | Kobiety | Mężczyźni | Źródło |
|--------------------------------------------------|---------|-----------|----------------|
| Niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami | 30,9% | 30,9% | Papierska 2010 |
| Nietolerancja leczenia doustnymi bisfosfonianami | 30,9% | 30,9% | Papierska 2010 |

| Subpopulacja | Kobiety | Mężczyźni | Źródło |
|----------------------------------------------|--------------|--------------|------------------|
| Przeciwwskazania do doustnych bisfosfonianów | 37,4% | 37,4% | Badurski 2008 |
| | 30,5% | 30,5% | Pluskiewicz 2011 |
| | 36,4% | 36,4% | Średnia |

Podobnie jak w analizie wpływu na budżet dla preparatu Prolia® z 2014 roku przedłożonej AOTMiT [32] uwzględniono 3 badania umożliwiające oszacowanie odsetka złamań biodra i kręgu wśród wszystkich złamań osteoporotycznych. W publikacji Strom 2011 [7] dokonano przeglądu epidemiologii osteoporozy wraz z jej konsekwencjami w pięciu największych państwach Unii Europejskiej: Niemczech, Francji, Wielkiej Brytanii, Włoszech i Hiszpanii. Dodatkowo uwzględniono również dane pochodzące ze Szwecji. Dla wspomnianych państw, na podstawie dostępnych źródeł danych, dokonano oszacowania liczby następujących złamań: złamanie biodra, złamanie kręgosłupa, złamanie przedramienia oraz inne złamanie osteoporotyczne.

Tabela 69.
Odsetki złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet – Strom 2011 [7]

| Typ złamania | Liczba złamań u kobiet ^a | Odsetek |
|------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| Biodro | 326 191 | 19,82% |
| Kręgi (złamanie potwierdzone klinicznie) | 233 587 | 14,19% |
| Kość przedramienia | 306 555 | 18,63% |
| Inne | 779 531 | 47,36% |
| Łącznie | 1 645 864 | 100% |

a) uwzględniono 5 największych państw europejskich i Szwecję

Jednym z celów badania Johnell 2006 [8] była ocena globalnego rozpowszechnienia złamań osteoporotycznych. W badaniu modelowano występowanie złamań w poszczególnych regionach świata, dla mężczyzn oraz kobiet po 50 roku życia w podziale na 5-letnie przedziały wiekowe. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości uzyskane dla kobiet w wieku powyżej 65 roku życia (jest to wiek graniczny dla obecnej populacji refundacyjnej).

Tabela 70.
Odsetki złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet – Johnell 2006 [8]

| Typ złamania | Liczba złamań u kobiet [tys.] | Odsetek |
|------------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Biodro | 1009 | 26,64% |
| Kręgi (złamanie potwierdzone klinicznie) | 591 | 15,61% |
| Kość przedramienia | 692 | 18,27% |
| Kość ramienia | 358 | 9,45% |
| Inne | 1 137 | 30,02% |
| Łącznie | 3 787 | 100% |

W kolejnym analizowanym badaniu Morin 2011 [36] wykorzystano kanadyjską bazę danych medycznych (1,22 mln osób wg danych z 2009 roku). Badanie miało charakter retrospektywny, kohortowy i obejmowało zarówno mężczyzn, jak i kobiety po 50 roku życia, którzy doświadczyli złamania w okresie od 1 kwietnia 1986 do 31 marca 2007. Złamaniami wyszczególnionymi w badaniu były: złamanie kręgu, złamanie bliższego odcinka kości ramiennej, nadgarstka, biodra (bliższego odcinka kości udowej). Pozostałe raportowane złamania obejmowały żebro, mostek, ramię, miednicę, obojczyk, rzepekę, kość piszczelową, kość strzałkową, staw skokowy, złamanie w obrębie tułowia niesprecyzowane, łopatkę, przedramię i kość udową – poza odcinkiem uwzględnionym wcześniej. Z badania nie wykluczono złamań wywołanych innymi chorobami kości niż osteoporoza z uwagi na fakt, że stanowiły one znikomy odsetek.

Tabela 71.
Liczba złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet w Kanadzie – na podstawie badania Morin 2011 [36]

| Typ złamania | Liczba złamań | Odsetek |
|---------------------|---------------|---------------|
| Biodra ^a | 8 653 | 17,6% |
| Nadgarstka | 11 010 | 22,4% |
| Kości promieniowej | 5 480 | 11,1% |
| Kręgowie | 2 725 | 5,5% |
| Inne | 21 329 | 43,4% |
| Łącznie | 49 197 | 100,0% |

a) bliższego odcinka kości udowej

Dane zamieszczone w publikacji Strom 2011 [7] zostały wyznaczone dla populacji europejskiej, a więc najbliższej populacji polskiej. W związku z powyższym zostały one uwzględnione w głównym wariancie analizy. W analizie wrażliwości rozpatrzono dodatkowo wariant, w którym odsetek złamań biodra i kręgu pochodzi z publikacji Johnell 2006 [8]. Ze względu na fakt, że badanie Morin 2011 [36] obejmuje populację najmniej zbliżoną do populacji polskiej, jak również wyniki oparte są na najmniejszej próbie, badanie ostatecznie nie zostało uwzględnione w dalszej analizie.

Tabela 72.
Odsetek pacjentów ze złamaniem biodra ^a lub kręgu

| Parametr | Wariant A0 | Wariant A1 |
|--------------------------------------------------------|------------|------------|
| Odsetek pacjentów ze złamaniem biodra lub kręgu | 34,01% | 42,25% |

a) w niniejszej analizie złamanie biodra utożsamiano ze złamaniem szyjki kości udowej (w przytoczonych publikacjach nie zostało to sprecyzowane)

12.3. Przeszukiwanie źródeł informacji medycznej

12.3.1. Chorobowość - dane polskie

W celu identyfikacji publikacji opisujących polskie badania epidemiologiczne oraz dane z rejestrów polskich dotyczących liczby pacjentów z osteoporozą przeszukiwano bazę PubMed. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) pozwoliła na włączenie do dalszego etapu 21 ze 126 doniesień odnalezionych na pierwszym etapie przeszukiwania. Drugi etap polegał na analizie pełnych tekstów publikacji, dzięki czemu wyodrębniono kolejnych 6 publikacji opisujących polskie badania epidemiologiczne dotyczące osteoporozy, z czego danych z 3 badań [15, 17, 18] nie uwzględniono w obliczeniach z powodu niezgodności z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie (etap III). Publikacje wykluczone na drugim etapie analizy doniesień były opracowaniami wtórnymi odnoszącymi się jedynie całościowo do problemu osteoporozy w Polsce – nie opisywały badań epidemiologicznych ani rejestrów. Nie odnaleziono publikacji opisujących dane z rejestrów dotyczących liczby pacjentów z osteoporozą w Polsce.

W tabeli poniżej (Tabela 73) przedstawiono zestawienie wyników badań wykluczonych w niniejszej analizie oraz charakterystykę danych zawartych w poszczególnych publikacjach.

Tabela 73.
Chorobowość - badania polskie wykluczone z analizy

| Źródło | Charakterystyka danych źródłowych | Grupa wiekowa | Chorobowość | |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|--------|
| Nawrot 2005 [18] | W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego wykonanego w Poznaniu w ramach badań w Poradni Specjalistycznej Pomoc Maltańska. Badaniem objęto 260 kobiet w wieku 22-103 lat. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Badanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie, gdyż w publikacji nie wyszczególniono wyników badania dla pacjentek powyżej 50 roku życia. | 22+ | 8,85% | |
| | | | | |
| Hoszowski 1960 [15] | W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego stanowiącego część badania EVOS [96]. Badaniem objęto 607 mieszkańców Warszawy (w tym 301 kobiet) w wieku 50-80 lat. Osteoporozę diagnozowano za pomocą stopnia deformacji trzonu kręgu: a) powyżej 15%; b) powyżej 25%. Badanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na sposób diagnostyki osteoporozy, wskazujący (w dzisiejszym rozumieniu) raczej odsetek pacjentek ze złamaniami kręgowymi niż pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną. | | Typ a) | Typ b) |
| | | 50-54 | 36,73% | 12,24% |
| | | 55-59 | 21,15% | 5,77% |
| | | 60-64 | 13,95% | 0,00% |
| | | 65-69 | 10,71% | 1,79% |
| | | 70-74 | 22,92% | 8,33% |
| | | 75-80 | 18,18% | 4,55% |
| Miazgowski 1960 [17] | W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego stanowiącego część badania EVOS [96]. Badaniem objęto 505 mieszkańców Szczecina (w tym 273 kobiety) w wieku 50-80 lat. Osteoporozę diagnozowano za pomocą kryteriów radiologicznych, opisanych szerzej w publikacji. Badanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na sposób diagnostyki osteoporozy. | 50-54 | 2,08% | |
| | | 55-59 | 10,00% | |
| | | 60-64 | 22,00% | |
| | | 65-69 | 32,00% | |
| | | 70-74 | 47,37% | |
| | | 75-80 | 67,57% | |

12.3.2. Chorobowość - dane ogólnoświatowe

W celu identyfikacji publikacji opisujących badania epidemiologiczne oraz dane z rejestrów zagranicznych dotyczących liczby pacjentów z osteoporozą przeszukiwano (w sposób niesystematyczny) bazę PubMed. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) pozwoliła na włączenie do dalszego etapu 105 z ok. 2150 doniesień odnalezionych na pierwszym etapie przeszukiwania. Drugi etap polegał na analizie pełnych tekstów publikacji, dzięki czemu wyodrębniono kolejnych 8 publikacji opisujących badania epidemiologiczne dotyczące występowania osteoporozy w krajach europejskich bądź Stanach Zjednoczonych. Danych z 5 badań [37–41] nie uwzględniono w obliczeniach z powodu niepełnych informacji bądź niezgodności z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie (etap III). Publikacje wykluczone na drugim etapie analizy doniesień były opracowaniami wtórnymi odnoszącymi się do problemu osteoporozy w sposób ogólny (nie opisywały badań epidemiologicznych), opisywały występowanie osteoporozy w krajach innych niż europejskie lub były publikacjami zawierającymi dane dotyczące tych samych badań epidemiologicznych (w takiej sytuacji na etapie II selekcji wybierano publikację zawierającą najbardziej szczegółowe dane dotyczące badania).

W tabeli poniżej (Tabela 74) przedstawiono zestawienie wyników badań wykluczonych w niniejszej analizie oraz charakterystykę danych zawartych w poszczególnych publikacjach.

Tabela 74.
Chorobowość - badania zagraniczne wykluczone z analizy

| Źródło | Charakterystyka danych źródłowych | Grupa wiekowa | Chorobowość | | |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|------------------|-------------|
| Robitaille 2008 [37] | W publikacji zamieszczono wyniki drugiej części badania NHANES (USA) wśród kobiet powyżej 50 roku życia. W ramach badania zapytano wybrane drogą losową pacjentki czy została im zdiagnozowana osteoporoza. Nie posiadano wyników badania densytometrycznego pacjentek na potwierdzenie diagnozy w związku z czym dane zawarte w publikacji nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie. | 50-64 | 11,00% | | |
| | | 64+ | 26,00% | | |
| Hamrick 2006 [38] | W publikacji zamieszczono wyniki badania screeningowego przeprowadzonego w USA. Badaniem objęto 452 kobiety rasy białej w wieku pomenopauzalnym. Do badania włączano pacjentki, u których nie zdiagnozowano wcześniej osteoporozy w związku z czym dane zawarte w publikacji nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie. | 50-65 | 6,10% | | |
| | | 65+ | 39,30% | | |
| Miller 2002 [39] | W publikacji zamieszczono wyniki badania NORA (USA). Badaniem objęto ponad 140 tys. kobiet powyżej 50 roku życia. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na różnych odcinkach kostnych (okolica piętowa, przedramię, palec). Do badania włączano pacjentki, u których nie zdiagnozowano wcześniej osteoporozy w związku z czym dane zawarte w publikacji nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie. | 50+ | BMD - pięta | BMD - przedramię | BMD - palec |
| | | | 4,1% | 9,4% | 12,0% |

| Źródło | Charakterystyka danych źródłowych | Grupa wiekowa | Chorobowość |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|
| Kanis 2000 [40] | W publikacji zamieszczono wyniki dotyczące odsetka kobiet z osteoporozą w Szwecji. W publikacji nie zamieszczono informacji o sposobie zbierania danych oraz informacji dotyczących dokładnego sposobu diagnostyki osteoporozy. Ze względu na brak szczegółowych informacji dotyczących przedstawionych danych nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie. | 50-54 | 6,30% |
| | | 55-59 | 9,60% |
| | | 60-64 | 14,30% |
| | | 65-69 | 20,20% |
| | | 70-74 | 27,90% |
| | | 75-79 | 37,50% |
| | | 80-84 | 47,20% |
| D'Amelio 2013 [41] | W publikacji zamieszczono wyniki dotyczące odsetka kobiet z osteoporozą we Włoszech. Do badania włączono kobiety wybrane losowo przez lekarzy ogólnych spośród ich pacjentów. Taka populacja cechować się może wyższym odsetkiem występowania osteoporozy niż populacja ogólna. | 45+ | 33,67% |