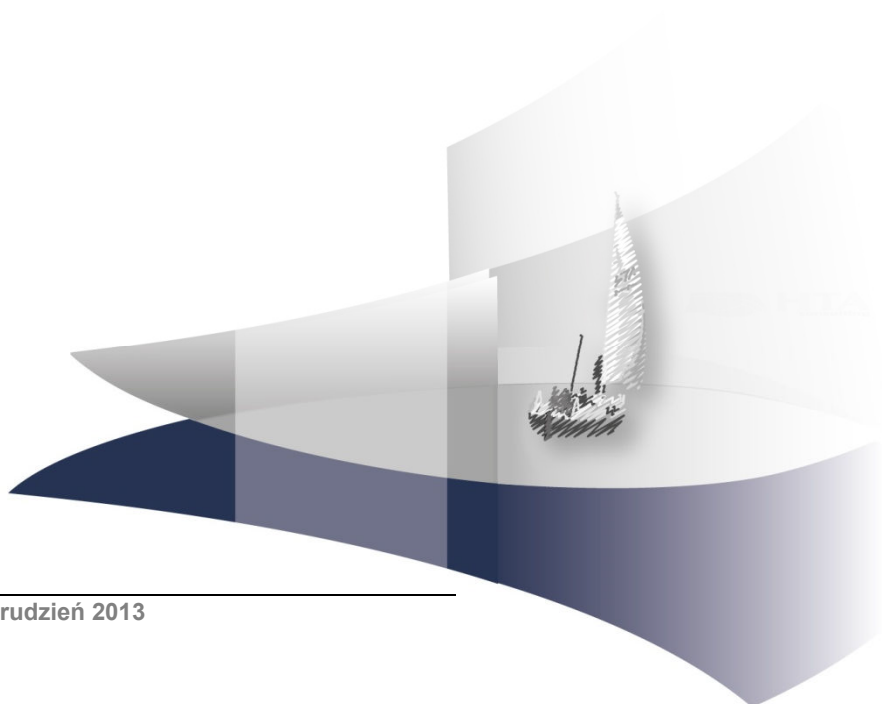


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

# **ZASTOSOWANIE DENOSUMABU W LECZENIU OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>11</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>14</b>
1.1. Cel .....	14
1.2. Problem zdrowotny .....	14
1.2.1. Definicja .....	15
1.2.2. Epidemiologia .....	15
1.2.3. Etiologia i przebieg choroby .....	16
1.2.4. Przebieg choroby .....	16
1.2.5. Rozpoznanie .....	16
1.2.6. Rokowanie .....	18
1.2.7. Jakość życia kobiet z osteoporozą .....	18
1.2.8. Leczenie osteoporozy .....	19
1.3. Interwencja oceniana .....	19
Denosumab .....	19
1.4. Komparatory .....	21
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	22
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>23</b>
2.1. Technika analityczna .....	23
2.2. Struktura modelu .....	23
2.3. Populacja docelowa .....	24
2.4. Porównywane interwencje .....	24
2.5. Perspektywa analizy .....	24
2.6. Horyzont czasowy analizy .....	25
2.7. Efekty zdrowotne .....	25
2.8. Koszty .....	26
2.9. Dyskontowanie .....	27
2.10. Korekta połowy cyklu .....	27
2.11. Próg opłacalności .....	28
2.12. Analiza wrażliwości .....	28
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>31</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	31

3.2. Efektywność interwencji .....	32
3.2.1. Podsumowanie wyników analizy skuteczności DENO vs PLC .....	32
3.3. Użyteczności stanów zdrowia .....	33
3.4. Koszty .....	35
3.4.1. Koszty jednostkowe .....	36
3.4.2. Koszty sumaryczne .....	57
<b>4. CHARAKTERYSTYKA MODELU MARKOWA .....</b>	<b>62</b>
4.1. Założenia modelu .....	62
4.2. Struktura modelu .....	63
4.2.1. Dostosowywanie wskaźnika złamań .....	65
4.3. Przebieg symulacji .....	66
4.4. Prawdopodobieństwa .....	68
4.4.1. Wprowadzenie do BMD .....	68
4.4.2. BMD a relatywne ryzyko wystąpienia złamania .....	68
4.4.3. BMD a ryzyko względne złamania – dane .....	70
4.4.4. Ryzyko względne a wcześniejsze złamania .....	71
4.4.5. Ryzyko względne a wcześniejsze złamania – dane .....	72
4.4.6. Całkowite ryzyko względne złamania .....	72
4.5. Ryzyko dla populacji o wartości T-score poniżej zdefiniowanej wartości .....	73
4.6. Prawdopodobieństwo zgonu .....	73
4.7. Dostosowanie ryzyk .....	74
4.8. Śmiertelność i częstość występowania złamań .....	74
4.8.1. Poziom bazowy częstotliwości złamań .....	74
4.8.2. Prawdopodobieństwa zgonu .....	74
4.8.3. Śmiertelność związana z wystąpieniem złamania biodra i złamania kręgu .....	74
4.8.4. Śmiertelność związana z innymi złamaniami osteoporotycznymi .....	76
4.8.5. Choroby współwystępujące i czas trwania wpływu złamania na śmiertelność .....	77
4.9. Kontynuacja terapii i utrzymywanie się efektu leczenia .....	77
4.9.1. Dane dotyczące odsetków pacjentek kontynuujących leczenie .....	79
4.9.2. Dane dotyczące długości okresu offset time .....	80
<b>5. WYNIKI .....</b>	<b>82</b>
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	82
5.2. Wyniki analizy podstawowej .....	82
5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego .....	82
5.2.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego .....	83
5.3. Analiza PSA .....	84

5.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego .....	84
5.3.2.	Poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	86
5.4.	Analiza wrażliwości .....	88
5.4.1.	Scenariusze analizy wrażliwości .....	88
5.4.2.	Wyniki analizy wrażliwości .....	91
<b>6.</b>	<b>WALIDACJA.....</b>	<b>96</b>
6.1.	Walidacja wewnętrzna .....	96
6.2.	Walidacja konwergencji.....	98
6.3.	Walidacja zewnętrzna .....	100
<b>7.</b>	<b>PODSUMOWANIE .....</b>	<b>101</b>
7.1.	Wyniki analizy .....	101
	Analiza deterministyczna .....	101
	Analiza probabilistyczna .....	101
	Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....	102
<b>8.</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>103</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>104</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>107</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>		<b>109</b>
<b>11.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>116</b>
<b>12.</b>	<b>ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>119</b>
<b>13.</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>122</b>
13.1.	Strategie wyszukiwania.....	122
13.1.1.	Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych .....	122
13.1.2.	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej.....	125
13.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne .....	135
13.3.	Zestawienie publikacji dotyczących okresu offset time.....	138
13.4.	Charakterystyki bazowe populacji w badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie systematycznym.....	140
13.5.	Zestawienie parametrów używanych w modelu .....	141
13.1.	Zestawienie parametrów analizy.....	141

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>ALN</b>	Alendronian ( <i>Alendronate</i> )
<b>AMG 162</b>	Numer ewidencyjny denosumabu
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce ( <i>Agency of Health Technology Assessment in Poland</i> )
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>BMD</b>	Gęstość mineralna kości ( <i>Bone Mineral Density</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-effectiveness analysis registry</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Cost-effectiveness ratio</i> )
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego ( <i>Summary of Product Characteristics</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-utility ratio</i> )
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined daily dose</i> )
<b>DENO</b>	Denosumab ( <i>Denosumab</i> )
<b>DXA (DEXA)</b>	Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska ( <i>Dual Energy X-ray Absorptometry</i> )
<b>EBM</b>	Medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>Evidence-Based Medicine</i> )

<b>EMEA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>ESCEO</b>	Europejskie stowarzyszenie zajmujące się klinicznymi i ekonomicznymi aspektami osteoporozy i osteoartrozy ( <i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis</i> )
<b>ETYD</b>	Etydronian ( <i>Etidronate</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny ( <i>Central Statistical Office- Poland</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HTZ</b>	Hormonalna terapia zastępcza ( <i>Hormone Replacement Therapy</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylne podanie leku ( <i>Intravenous</i> )
<b>IBAND</b>	Ibandronian ( <i>Ibandronate</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>ICSI</b>	Institute for Clinical Systems Improvement
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>INAHTA</b>	Międzynarodowa sieć rządowych agencji HTA ( <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> )
<b>IOF</b>	Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy ( <i>International Osteoporosis Foundation</i> )
<b>IS</b>	Wynik (różnica) istotny statystycznie ( <i>Statistically Significant</i> )
<b>IU (j.m.)</b>	Międzynarodowa jednostka miary ( <i>International Unit</i> )
<b>KAL</b>	Kalcytonina ( <i>Calcitonin</i> )

<b>LDL</b>	Frakcja cholesterolu o niskiej gęstości ( <i>Low Density Lipoproteins</i> )
<b>mc</b>	Masa ciała ( <i>Body Mass</i> )
<b>MPR</b>	Współczynnik przyjmowania leku ( <i>Medical Possession Ratio</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NETSCC, HTA</b>	Brytyjska Agencja HTA ( <i>NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
<b>NGC</b>	Zbiór wytycznych postępowania dostępny na stronie <a href="http://www.guideline.gov">www.guideline.gov</a> ( <i>National Guideline Clearinghouse</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>NOGG</b>	Brytyjska grupa specjalistów tworząca wytyczne postępowania w profilaktyce i leczeniu osteoporozy ( <i>National Osteoporosis Guideline Group</i> )
<b>NS</b>	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie ( <i>Statistically Not Significant</i> )
<b>OD</b>	Podawanie leku raz dziennie ( <i>Once Daily</i> )
<b>OPG</b>	Osteoprotegeryna ( <i>Osteoprotegerin</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>p</b>	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) ( <i>P-value</i> )
<b>p.o.</b>	Doustne podanie leku ( <i>Per Oral</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska Agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo ( <i>Placebo</i> )
<b>PS</b>	Przegląd systematyczny ( <i>Systematic Review</i> )



<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>PTH</b>	Parathormon ( <i>Parathormone</i> )
<b>Q3M</b>	Podawanie leku co 3 miesiące ( <i>Every 3 Months</i> )
<b>Q6M</b>	Podawanie leku co 6 miesięcy ( <i>Every 6 Months</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-adjusted life years</i> )
<b>QW</b>	Podawanie leku raz na tydzień ( <i>Every Week</i> )
<b>RANK</b>	Receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB ( <i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB</i> )
<b>RANK-Ligant (RANK-L)</b>	Aktywator receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-κB ( <i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB-Ligand</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RLX</b>	Raloksyfen ( <i>Raloxifene</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>RYZED</b>	Ryzedronian ( <i>Risedronate</i> )
<b>s.c.</b>	Podskórne podanie leku ( <i>Subcutaneous</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SERM</b>	Selektywny modulator receptora estrogenowego ( <i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i> )
<b>SIGN</b>	Szkocka Międzyuczelniana Sieć Zaleceń ( <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> )
<b>T</b>	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej ( <i>T-score</i> )
<b>TRD</b>	Teryparatyd ( <i>Teriparatide</i> )

- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)
- Z** Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej  
(*Z-score*)

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności denosumabu (Prolia®) w porównaniu z brakiem leczenia (placebo) w prewencji złamań w poszerzonej populacji refundacyjnej preparatu Prolia® - pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 60 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną oraz: złamaniem osteoporotycznym po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

### ■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego: „Global Health Economic Model for Denosumab” (wersja 15.1). Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu polskich danych kosztowych, danych dotyczących populacji wejściowej modelu (takich jak śmiertelność populacji generalnej, wiek, odsetek pacjentek ze złamaniami, wskaźnik BMD), aktualizacji danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia na podstawie aktualnych publikacji badań oraz danych dotyczących efektywności klinicznej porównywanych terapii uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego wykonywanego na zlecenie Zamawiającego przez firmę HTA Consulting. Nie ingerowano w strukturę modelu tj. w kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Populację docelową analizy zdefiniowano jako: kobiety w wieku powyżej 60 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną oraz: złamaniem osteoporotycznym po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

W ramach przeprowadzonej analizy porównano denosumab (DENO), stosowany w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy z brakiem leczenia (placebo – PLC). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik + pacjent). W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencjami: złamania szyjki kości udowej, nowe złamania kręgosłupa, złamania nadgarstka, inne złamania.

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

Roczne stopy dyskontowe ustalono na 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 111 381 zł. W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Wartości użyteczności życia dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego publikacji medycznych.

## ■ Wyniki analizy

Oszacowana dla populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą pierwotną średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] dla denosumabu oraz [REDACTED] dla placebo. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a placebo wynosi [REDACTED] (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

### Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta, kiedy leczony jest z zastosowaniem denosumabu wynosi [REDACTED], zaś średni koszt terapii jednego pacjenta w przypadku braku leczenia denosumabem (placebo) wynosi [REDACTED]. Terapia z zastosowaniem denosumabu jest więc droższa od braku leczenia (placebo). Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a placebo wynosi [REDACTED] i jest istotna statystycznie. Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast placebo wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu zamiast placebo jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi [REDACTED]

### Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu wynosi [REDACTED], zaś średni koszt terapii na jednego pacjenta bez denosumabu (placebo) wynosi [REDACTED]. Terapia pacjenta przy udziale denosumabu jest więc droższa od braku leczenia denosumabem (placebo). Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a placebo wynosi średnio na 1 pacjenta [REDACTED] i jest istotna statystycznie. Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast placebo wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu zamiast placebo jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi [REDACTED]

### Wyniki analizy wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości dla porównania denosumab vs placebo (perspektywa płatnika publicznego) pozwala stwierdzić, że terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna z prawdopodobieństwem [REDACTED]. Natomiast w poszerzonej perspektywie płatnika publicznego terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna z prawdopodobieństwem [REDACTED]. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż żaden z rozważanych scenariuszy nie zmienia końcowych wniosków analizy – w każdym przypadku terapia oparta na denosumabie jest opłacalna i współczynnik ICUR znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności. Największy wpływ na rezultaty analizy mają parametry związane z wyjściowymi charakterystykami populacji oraz danymi dotyczącymi efektywności denosumabu. Przyjęcie charakterystyk oraz efektywności dla populacji zwiększonego ryzyka powoduje spadek współczynnika ICUR [REDACTED] (w zależności od perspektywy). Z kolei wprowadzenie do modelu wyłącznie pacjentek z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi implikuje spadek współczynnika ICUR do ok. [REDACTED], spowodowany przede wszystkim zwiększeniem różnicy w uzyskanych efektach zdrowotnych między denosumabem a placebo. Obniżenie wyjściowego wieku kohorty do 60 lat, czyli skrajnego wieku dla poszerzonej populacji refundacyjnej, pociąga za sobą wzrost współczynnika ICUR do ok. [REDACTED]. Wpływ na końcowe wyniki ma także przyjęcie zerowej wartości dla stopy dyskontowej dla efektów

zdrowotnych (ICUR [REDACTED]), co jest konsekwencją przyjętego dożywotnego horyzontu czasowego analizy.

## ■ Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania braku leczenia terapią denosumabem w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w Polsce. Koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia zweryfikowanego o jakość ([REDACTED] – w zależności od perspektywy) nie przekracza ustalonego na chwilę obecną prógu opłacalności w przypadku przyjęcia wartości T-score zgodnie z charakterystyką populacji FREEDOM. Należy podkreślić, że w badaniu FREEDOM populacją włączoną do badania były pacjentki 60 letnie i starsze, a więc populacja ta była spójna z wnioskiem o rozszerzenie wskazań refundacyjnych. Wyniki testowanego w analizie wrażliwości scenariusza wskazują, że również w przypadku przyjęcia średniego startowego wieku populacji na 60 lat, czyli skrajnej wartości dla wnioskowanej populacji refundacyjnej stosowanie denosumabu jest opłacalne.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy nie zmieniają wniosku dotyczącego opłacalności terapii denosumabem w porównaniu do braku leczenia.

Dokonane w ramach analizy porównanie denosumabu z brakiem terapii wskazuje, że koszt uzyskania jednego efektu zdrowotnego poprzez zastąpienie braku terapii terapią denosumabem jest znacznie niższy w populacji o wysokim ryzyku złamań osteoporotycznych niż w populacji ogólnej.

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności denosumabu (Prolia®) w porównaniu z brakiem leczenia (placebo) w prewencji złamań po rozszerzeniu populacji refundacyjnej preparatu Prolia®.

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

### Populacja

- Kobiety w wieku powyżej 60 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną oraz złamaniem osteoporotycznym po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

### Interwencja

- Denosumab (DENO)

### Komparatory

- Brak leczenia (placebo – PLC)

### Punkty końcowe

- Rok życia skorygowany jego jakością (QALY),
- Koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- Cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

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

### 1.2.1. Definicja

Osteoporoza, wg definicji WHO, jest to choroba układowa szkieletu, która charakteryzuje się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamania. [2]

### 1.2.2. Epidemiologia

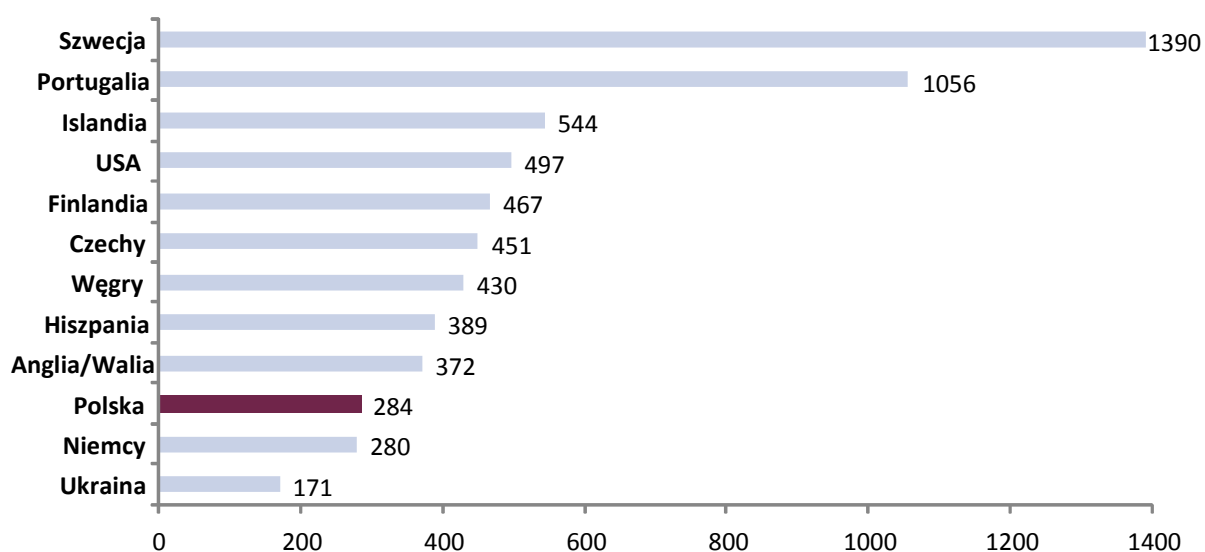
Szacuje się, że osteoporoza występuje u około 200 milionów kobiet na całym świecie.[3] W Polsce osteoporozę stwierdza się u około 7% kobiet w wieku 45–54 lat, około 25% w wieku 56–74 lata oraz u blisko 50% w wieku 75–84 lata. [4] Najpoważniejszym powikłaniem osteoporozy jest złamanie biodra. U kobiet poniżej 40 roku życia ryzyko złamania biodra wynosi 0,01%, rosnąc stopniowo z wiekiem (do 70 lat) i osiągając 1,55% po 80 roku życia. [5]

Charakterystycznymi objawami osteoporozy są złamania. W Polsce częstość złamań osteoporotycznych u osób po 50 r.ż. jest następująca:

- u 25% kobiet dochodzi do złamania kręgosłupa, w tym aż 60% przypadków złamań kręgosłupa jest bezobjawowych,
- złamania bliższego końca kości udowej są trzykrotnie częstsze u kobiet niż u mężczyzn,
- w 2008 roku było ok. 2 636 000 osób ze złamaniami osteoporotycznymi (w tym 83% kobiet),
- częstość złamań bliższego końca kości udowej u kobiet wynosi 284/100 tysięcy i jest zbliżona do częstości obserwowanej w populacji kobiet niemieckich (Wykres 1),
- w 2005 roku zdiagnozowano 17 625 złamań biodra (niezależnie od wieku). [5–7]

Wykres 1.

Częstotliwość złamań bliższego końca kości udowej w przeliczeniu na 100 000 kobiet w wieku  $\geq 50$  lat[7]



### 1.2.3. Etiologia i przebieg choroby

Wytrzymałość kości zależy od masy (gęstości mineralnej kości – BMD, *Bone Mineral Density*) i jakości tkanki kostnej. Naturalną konsekwencją zmniejszenia gęstości kości są ich złamania. Ze względu na różne proporcje części beleczkowej i zbitej w poszczególnych kościach złamania kości 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 skojarzone jest z małą szczytową masą kostną oraz szybką jej utratą. [4]

**Osteoporoza pierwotna** powodowana jest naturalnymi procesami starzenia i menopauzy rozwija się zwykle u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w podeszłym wieku. [4]

**Osteoporoza wtórna** jest wynikiem określonych stanów patologicznych bądź zażywania niektórych leków i występuje z częstością zależną od przyczyny. [4]

### 1.2.4. Przebieg choroby

Charakterystycznym objawem osteoporozy są złamania. Złamanie osteoporotyczne definiuje się jako złamanie pod wpływem siły, która nie łamie zdrowej kości, złamanie po upadku z pozycji stojącej albo po upadku z wysokości 1 metra lub niższej, gdy wykluczono inne przyczyny złamania patologicznego. [4]

W przebiegu osteoporozy około 40% kobiet 50-letnich doznaje do końca życia przynajmniej jednego złamania. Najbardziej powszechnie występują złamania osteoporetyczne 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. Ryzyko złamań u mężczyzn 50-letnich jest mniejsze i wynosi 13–22%. [4, 8]

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 niedowład mięśniowe, spowodowane uciskiem na nerwy międzykręgowe bądź rdzeń kręgowy. [9]

### 1.2.5. Rozpoznanie

Ponieważ osteoporoza przebiega z reguły bez objawów podmiotowych, jej rozpoznanie ustalane jest w oparciu o ocenę występowania czynników ryzyka, a także ocenę jakości i gęstości kości. [4]

Zgodnie z zaleceniami WHO, kryteria rozpoznania osteoporozy zostały opracowane w oparciu o **metodę densytometryczną**, którą jest DXA (*Dual Energy X-ra – Absorptiometry*; dwuwiązkowa



absorpcjometria rentgenowska). Jest to metoda pozwalająca na ocenę gęstości mineralnej kości (BMD). Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i *International Osteoporosis Foundation* (IOF), u kobiet po menopauzie i u mężczyzn po 50 roku życia osteoporozę rozpoznaje się na podstawie pomiaru BMD bliższego końca kości udowej lub kręgow łędźwiowych.

Uzyskany wynik pozwala na wyznaczenie **wskaźnika T** wyrażanego jako liczba odchyłeń standardowych, gdzie punkt odniesienia stanowi szczytowa masa kostna:

- $T > -1$  SD – wartość prawidłowa,
- $T$  od  $-1$  do  $-2,5$  SD – osteopenia,
- $< -2,5$  SD – osteoporoza,
- $< -2,5$  SD i złamanie osteoporotyczne – osteoporoza zaawansowana. [4, 8]

U każdej kobiety po 65. r.ż. lub mężczyzny powyżej 70. r.ż., a także u każdego pacjenta niezależnie od wieku, obciążonego co najmniej jednym klinicznym czynnikiem ryzyka złamania należy ocenić **10 letnie ryzyko złamań** za pomocą kalkulatora ryzyka **FRAX**. Algorytm ten służy do określania ryzyka złamań głównych (złamania trzonów kręgowych, bliższego końca kości udowej, złamania bliższej części kości ramiennej oraz dalszej części przedramienia), oraz oddzielnie ryzyka złamania bliższego końca kości udowej. Za ryzyko wysokie, równoważne z progiem interwencji terapeutycznej (farmakologicznej), uznaje się wartości:

- $\geq 10\%$  ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania,
- $> 3\%$  ryzyko wystąpienia złamania bliższego końca kości udowej. [10]

10-letnie ryzyko złamania jest zależne od wieku pacjentki i wzrasta w miarę starzenia. Ryzyko to jest również tym większe, im niższe wartości osiąga wskaźnik T. Poniżej w tabeli (Tabela 1) przedstawiono zależność 10 letniego ryzyka złamań od wieku i wskaźnika T pacjentki.[11]

**Tabela 1.**  
10-letnie ryzyko złamań u kobiet w zależności od wieku i wskaźnika T [11]

Wiek	Wskaźnik T					
	$> -2,0$	$-2,0$ do $-2,5$	$-2,5$ do $-3,0$	$-3,0$ do $-3,5$	$-3,5$ do $-4,0$	$< -4,0$
50 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie
55 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
60 lat	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
65 lat	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
70 lat	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
75 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
80 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
85 lat	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie

Ryzyko niskie –  $< 10\%$ ; ryzyko średnie –  $10\text{--}20\%$ ; ryzyko wysokie;  $> 20\%$ .

### 1.2.6. Rokowanie

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, o długim okresie utajenia poprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych i powikłań. Złamania kręgow są bolesne i powodują deformację kręgosłupa, ale to złamania kości długich są najczęstszą przyczyną śmierci oraz trwałego inwalidztwa. [12] Najgroźniejszą konsekwencją osteoporozy są złamania szyjki kości udowej, wskutek których ponad 50% poszkodowanych traci zdolność do samodzielnego poruszania się, a co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [8]

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

- po złamaniu kręgosłupa następuje:
  - 11-krotny wzrost ryzyka następnego złamania kręgosłupa,
  - 2,3-krotny wzrost ryzyka złamania bliższego końca kości udowej,
- po złamaniu dalszego odcinka kości przedramienia następuje:
  - 2-krotny wzrost ryzyka złamania bliższego końca kości udowej,
- po złamaniu bliższego końca kości udowej następuje:
  - 6-krotny wzrost ryzyka złamania bliższego końca kości udowej po drugiej stronie. [6]

### 1.2.7. Jakość życia kobiet z osteoporozą

Osteoporoza jest chorobą powodującą obniżenie jakości życia. Złamania powodują psychologiczne następstwa w postaci niepokoju, lęku, depresji, obniżenia poczucia własnej wartości i izolacji od społeczeństwa. Obniżona jakość życia została dobrze udokumentowana u kobiet z osteoporozą i towarzyszącymi jej złamaniami. Raportowana jakość życia pacjentek różni się w zależności typu złamań, ich liczby, czasu pojawienia oraz stopnia ich ciężkości. Niektóre aspekty jakości życia są obniżone nawet u pacjentki z subklinicznymi (przebiegającymi bezobjawowo) złamaniami kręgow, mimo iż spadek BMD przebiega generalnie bezobjawowo. Dodatkowe czynniki takie jak współistniejące choroby oraz ból pleców także mogą wpływać na jakość życia, szczególnie w przypadku starszych kobiet. [13–15]

Po złamaniu biodra jedynie 25% osób wraca do wcześniejszych codziennych aktywności, takich jak gotowanie czy chodzenie po zakupy. Utrata samodzielności, związana z brakiem możliwości poruszania się, spowodowanym zarówno ograniczeniami funkcjonowania jak i strachem przed upadkiem, jest główną konsekwencją złamania biodra. Paradoksalnie, brak aktywności wśród kobiet po złamaniu zwiększa ryzyko upadku i następnego złamania. [13]

Złamania kręgow również mogą nieść za sobą obniżenie zdolności pacjentki do wykonywania codziennych czynności i zajmowania się sobą, co skutkuje narastaniem strachu przed upadkiem, a także podnosi ryzyko wystąpienia nowych złamań. Złamania kręgow są silnie związane z bólem części lędźwiowej kręgosłupa i ograniczeniami co do codziennego funkcjonowania. Złamania takie powodują

zmniejszenie pojemności płuc, serca, brzucha i układu moczowego, znacznie redukując tym samym jakość życia chorych. [13]

### 1.2.8. Leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań kości, dlatego stosuje się interwencje o sprawdzonej skuteczności w tym zakresie (a nie tylko takie, które zapobiegają dalszemu spadkowi BMD). [4] Leczenie osteoporozy ma charakter kompleksowy. Obejmuje ono zarówno postępowanie dietetyczne, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie upadkom jak i leczenie farmakologiczne. [16] Stosowane formy terapii w przypadku zdiagnozowania osteoporozy to

#### 1. Leczenie nefarmakologiczne:

- a. wdrożenie diety bogatej w wapń i fosfor.
- b. ograniczanie produktów utrudniających wchłanianie wapnia
- c. w razie niemożliwości pokrycia zapotrzebowania na wapń samą dietą, zaleca się jego dodatkową suplementację. [4]
- d. odpowiednie spożycie białka
- e. w ramach leczenia osteoporozy zaleca się również ekspozycję na promieniowanie słoneczne (około 20 minut dziennie) oraz suplementację witaminy D. [4]

#### 2. Leczenie farmakologiczne:

- suplementację wapnia i witaminy D (w postaci węglanu wapnia lub inny związków takich jak: glukonian, glukonolaktonian, laktoglukonian wapnia)
- antykataboliczne/antyresorpcyjne (bisfosfoniary, denosumab, hormonalne leczenie zastępcze (HTZ), selektywne modulatory receptorów estrogenowych [SERM], kalcytonina),
- anaboliczne (teryparatyd, parathormon – PTH),
- o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu). [4, 8]

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

## 1.3. Interwencja oceniana

### Denosumab

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki stosowane w chorobach kości: inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (M05BX04). [17]

## Mechanizm działania

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając aktywacji jego receptora (RANK) na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości bełczkowatej. [17]

## Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. [17]

## Wskazania do stosowania

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra),
- leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości (Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow). [17]

## Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Denosumab stosowany jest w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy. Pacjenci leczeni denosumabem muszą przyjmować odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w grupie osób w wieku  $\geq 65$  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 pacjentek. [17]

## Działania niepożądane

Poniżej w tabeli (Tabela 2) zawiera najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu.

**Tabela 2.**  
**Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu [17]**

Częstość występowania	
Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ przypadków)	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ) lub rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenie układu moczowego,</li> <li>• zakażenie górnych dróg oddechowych,</li> <li>• rwa kulszowa,</li> <li>• zaćma,</li> <li>• zaparcie,</li> <li>• wysypka,</li> <li>• ból kończyn.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie uchyłka jelita grubego,</li> <li>• zapalenie tkanki łącznej,</li> <li>• zakażenie ucha,</li> <li>• nadwrażliwość,</li> <li>• hipokalcemia,</li> <li>• wyprysk,</li> <li>• martwica kości szczęki.</li> </ul>

### Status rejestracyjny

26 maja 2010 roku firma Amgen Europe B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Prolia® do obrotu wydane przez Komisję Europejską. Pozwolenie obowiązuje na terenie Unii Europejskiej i jest ważne przez 5 lat, po upływie których musi zostać odnowione. [17]

### Status refundacyjny w Polsce

Lek jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych dla populacji pacjentek z osteoporozą w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy -2,5 mierzony metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów, na poziomie odpłatności 30% ceny leku na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku. [18]

## 1.4. Komparatory

Przy określeniu możliwych komparatorów w analizach oceny technologii medycznych w pierwszej kolejności można wskazać interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez denosumab. Ze względu na brak refundacji w Polsce większości substancji mających wskazanie w leczeniu osteoporozy, jedynym potencjalnym komparatorem dla denosumabu wydaje się być kalcytonina. Jednakże, w 2013 roku EMA wydała komunikat, w którym zaprezentowano wyniki ponownej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Zalecono zatwierdzenie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Uznano, że korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem leki te nie powinny być dłużej stosowane w leczeniu tego schorzenia. [19] Szczegółowy opis i uzasadnienie wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego.[1]

Podsumowując, w kontekście obecnych, polskich warunków finansowania leczenia osteoporozy, jedynym komparatorem w obecnej sytuacji refundacyjnej są preparaty wapnia oraz witaminy D dla denosumabu stosowanego w populacji pacjentek z zaawansowaną osteoporozą pomenopauzalną po niepowodzeniu bifosfonianami. Denosumab można zatem porównać w ramach badań tylko z placebo, gdyż pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali suplementację witaminą D oraz wapnia.

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena efektywności kosztowej denosumabu w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz porównanie go z brakiem leczenia (placebo).

W analizie klinicznej [20] stwierdzono większą skuteczność DENO w porównaniu bezpośrednim z PLC. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego dotyczącego wartości użyteczności dla populacji docelowej analizy w przypadku wystąpienia złamań oceniono, że złamanie ma wpływ na obniżenie jakości życia w populacji kobiet z osteoporozą. Wobec powyższego oraz uwzględniając rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań do analiz ekonomicznych [21] przeprowadzona analiza przyjmie formę analizy kosztów – użyteczności (CUA). Na podstawie przeprowadzonej analizy został oszacowany koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY), oraz porównano go z progiem opłacalności. Pozwoliło to określić opłacalność stosowania denosumabu w porównaniu do braku terapii w leczeniu osteoporozy w polskim systemie ochrony zdrowia.

Analiza efektywności ekonomicznej ocenianej interwencji została przeprowadzona w oparciu o wyniki, w zakresie skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych, przeprowadzonej analizy klinicznej.[20]

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model „*Global Health Economic Model for Denosumab*” (wersja 15.1) stworzonego przez firmę i3 Innovus Inc. (Oskar Ström, John Kanis, Anna Tosteson, Fredrik Borgström, Bengt Jönsson) na zlecenie firmy Amgen Inc. [22]

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

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

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

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

### 2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy dokonano adaptacji dostarczonego przez Zamawiającego modelu „*Global Health Economic Model for Denosumab*” (wersja 15.1) stworzonego przez firmę i3 Innovus Inc. (Oskar Ström, John Kanis, Anna Tosteson, Fredrik Borgström, Bengt Jönsson) na zlecenie firmy Amgen Inc.[22]

Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu polskich danych kosztowych, danych dotyczących populacji wejściowej modelu (takich jak śmiertelność populacji generalnej, wiek, odsetek pacjentek ze złamaniami, wskaźnik BMD), aktualizacja danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia na podstawie aktualnych publikacji badań oraz danych dotyczących efektywności klinicznej porównywalnych terapii uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego wykonywanego na zlecenie Zamawiającego [20]. Nie ingerowano w strukturę modelu tj. w kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach. Rozdział 35 (*Charakterystyka modelu Markowa*) jest tłumaczeniem fragmentu tekstu „*Global Health Economic Model for Denosumab*” *Final Technical Report* [22]

### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy zdefiniowano jako: kobiety w wieku powyżej 60 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną oraz: złamaniem osteoporotycznym po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Cechy charakteryzujące populację kobiet chorych na osteoporozę typu pierwotnego uwzględniane w wykorzystanym modelu obejmują:

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

Odpowiednie wartości wymienionych powyżej parametrów startowych zostały ustalone na podstawie charakterystyk pacjentek włączanych do badań RCT uwzględnianych w przeglądzie systematycznym [20]. Wartości parametrów przypisano zgodnie z wartościami odpowiadającymi poszczególnym populacjom (mieszana, wysokiego ryzyka, zwiększonego ryzyka,) uwzględnianym w niniejszej analizie.

### 2.4. Porównywane interwencje

Porównano terapię denosumabem (DENO), (stosowanym w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy) z brakiem leczenia (placebo-PLC).

### 2.5. Perspektywa analizy

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



## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, cechuje ją postępujący ubytek masy kostnej, osłabienie struktury przestrzennej kości i wzrost podatności na złamania. Wraz z postępem choroby w czasie następuje wzrost prawdopodobieństwa złamań. Osteoporoza może objawiać się pogorszeniem jakości życia, jednak nie jest schorzeniem wpływającym bezpośrednio w sposób znaczny na zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu. Wobec powyższego, oraz uwzględniając rozporządzenie MZ dotyczące minimalnych wymagań do analiz ekonomicznych [21], do analizy kosztów – użyteczności został przyjęty dożywotni horyzont czasowy.

## 2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii denosumabem w populacji docelowej analizy oceniono na podstawie przeglądu systematycznego [20].

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne związane z interwencjami:

- złamania biodra,
- nowe złamania kręgowy,
- złamania nadgarstka,
- inne złamania.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [20] określono skuteczność stosowania denosumabu w odniesieniu do braku leczenia (placebo) (takie porównanie stanowiło także podstawę obliczeń modelu). Wyznaczano różnice w ryzyku wystąpienia nowych złamań kręgowych (złamania morfometryczne potwierdzone radiologicznie), złamań biodra, złamań nadgarstka oraz złamań pozakręgowych. W badaniach, w których raportowano liczbę złamań pozakręgowych nie brano pod uwagę złamań czaszki, twarzy, żuchwy, kości śródreżca, palców u rąk i nóg, ponieważ oceniono, że złamania takie nie wiążą się ze spadkiem BMD. Nie włączano do analizy także złamań wysokoenergetycznych oraz tych związanych z poważnym urazem (definiowanym jako upadek z wysokości większej niż taboret, krzesło lub pierwszy stopień drabiny albo poważny uraz inny niż upadek). Efekty zdrowotne w odniesieniu do złamań pozakręgowych posłużyły do wyznaczenia efektów dla pozostałych typów złamań – „inne złamania”.

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej [20] efektywność terapii została określona na podstawie wartości RR wyznaczonych na podstawie liczby złamań (biodra, kręgu, nadgarstka) w grupach stosujących denosumab oraz w przypadku braku leczenia. Wartości użyteczności dla stanów określonych w modelu zostały przyjęte na podstawie danych odnalezionych w wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego (rozdział 13.1.2). Źródła danych dotyczących parametrów uwzględnionych w modelu zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Źródła danych dotyczących parametrów uwzględnionych w modelu

Parametr	Źródło danych	Ref
RR – złamania	Denosumab – badanie RCT, Brak leczenia (placebo) – badanie RCT	DEFEND, [23], FREEDOM, [24–26], McClung 2006, [27–30], Seeman 2010, [31], Bone 2013, [32] FREEDOM, Pappoulos 2012,[33] FREEDOM, McClung 2013,[34], Miller 2011.[35]
Użyteczności stanów zdrowia	Badania obserwacyjne	Peasgood 2009 [36], Hiligsmann 2008 [37], Borgstorm 2013 [38] Kanis 2004 [39], Roux 2012 [40], Siggeirsdottir 2012 [41], Golicki 2010 [42]

## 2.8. Koszty

W celu określenia aktualnych kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto się na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego - akronim OSTEO) przeprowadzonego przez firmę Sequence HC Partners we współpracy z HTA Consulting wśród specjalistów zajmujących się leczeniem pacjentek z osteoporozą oraz leczeniem złamań osteoporotycznych.

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

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych udostępnianych przez Ministerstwo Zdrowia oraz NFZ. Szczegóły zostały zawarte w rozdziale 3.4. Poniżej w tabeli wyszczególniono źródła danych zastosowanych do oszacowania kosztów złamań (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Źródła parametrów dotyczących kosztów złamań uwzględnionych w analizie

Parametry kosztowe	Źródło
Wizyty ambulatoryjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie OSTEO 2009</li> <li>• Zarządzenie nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informator o umowach NFZ                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opinia eksperta</li> </ul> </li> <li>• Drozdowska 2009</li> </ul> </li> </ul>

Parametry kosztowe	Źródło
Hospitalizacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie OSTEO 2009</li> <li>• Statystyka JGP</li> <li>• Zarządzenie 45/2013/DSOZ Prezesa NFZ</li> <li>• Drozdowska 2009</li> </ul>
Sprzęt ortopedyczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie OSTEO 2009</li> <li>• Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 stycznia 2011 r.</li> </ul>
Rehabilitacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie OSTEO 2009</li> <li>• Zarządzenie nr 9/2013//DSOZ Prezesa NFZ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informator o umowach NFZ</li> <li>• Opinia eksperta</li> </ul> </li> </ul>
Leki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medycyna Praktyczna (www.mp.pl)</li> </ul> </li> </ul>

## 2.9. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [21].

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

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

## 2.10. Korekta połowy cyklu

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

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

## 2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).[43]

Wyznaczona szacunkowa wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011 to 37 127 zł Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy określono więc na kwotę 111 381 zł [44]

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

## 2.12. Analiza wrażliwości

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

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (111 381 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu). [44]

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (nie zawsze można je wyznaczyć).

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

- dla parametrów ryzyka względnego i hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; założenie to wynika z teorii hazardu proporcjonalnego Coxa odnośnie tego typu parametrów;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład normalny w oparciu o Centralne Twierdzenie Graniczne, które mówi, że nawet jeśli rozpatrywany rozkład nie jest normalny, to rozkład średniej na podstawie prostej próby losowej z tego rozkładu będzie coraz bardziej przypominał rozkład normalny;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, gdyż jest on ograniczony przez 0 i 1 (Briggs 2006 [45]);

### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

- roczna stopa dyskontowa równa:
  - 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1a),
  - 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych (scenariusz 1b),
  - 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (scenariusz 1c),
- źródła użyteczności (scenariusz 2),
- wskaźnik złamań (scenariusz 3),
- brak porzucania leczenia (scenariusz 4),
- stały (*fixed*) okres *offset time* dla denozumabu (scenariusz 5),
- 2-letni okres *offset time* dla denozumabu (scenariusz 6),
- koszty innych złamań osteoporotycznych na poziomie kosztów minimalnych (scenariusz 7),
- wysokość przyjętej do obliczeń marży hurtowej (scenariusz 8),
- charakterystyk wejściowych populacji (startowy wiek, wartość T-score, wcześniejsze złamania) (scenariusz 9)
- dane dotyczące efektywności (scenariusz 10),
- wpływ złamania na zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu (scenariusz 11),
- nieuwzględnione nieistotnie statystycznie różnice w efektach zdrowotnych (scenariusz 12),
- nieuwzględniony koszt podania denozumabu (scenariusz 13),

- efektywność na podstawie wyników badania FREEDOM (scenariusz 14).

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

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Możliwe do uwzględnienia w opracowanym modelu cechy charakterystyki wejściowej populacji zostały ustalone na podstawie charakterystyk pacjentek włączanych do badań RCT uwzględnianych w analizie klinicznej. [20]

W większości badań dane dotyczące charakterystyk pacjentów były niepełne, w szczególności nie zamieszczano danych dotyczących wartości współczynnika T-score szyjki kości udowej pacjentów włączanych do badań. Wobec powyższego, wartość współczynnika T-score przyjęto bazując na wartości średniej tego współczynnika wśród pacjentów włączonych do badania FREEDOM, gdyż było to jedyne badanie, w którym zaprezentowano wartość danego współczynnika. Dodatkowo, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, uwzględniono parametry z subpopulacji określonych w badaniu FREEDOM. Wartość startowa przyjęta w scenariuszu podstawowym analizy (-2,16 w populacji ogólnej, -2,4 w populacji wysokiego ryzyka oraz -1,9 dla populacji zwiększonego ryzyka) odbiega od wyżej wymienionej wartości ze względu na różnorodność miejsc badania poziomu BMD (odcinek lędźwiowy kręgosłupa, kość biodrowa) w ramach kryteriów włączania pacjentów do badania FREEDOM.

Średni wiek pacjentek dla populacji ogólnej analizy, który uwzględniono w charakterystyce wejściowej modelu obliczeniowego oparto na średniej wieku ważonej liczbą pacjentów populacji uwzględnionych w badaniach FREEDOM [24–26], DEFEND [23]. Ze względu na małą liczebność populacji badanej w badaniu DEFEND [23], oraz uwzględniania w modelu jedynie pełnych lat, wartość ta jest równa średniemu wiekowi w populacji z badania FREEDOM [24–26]. Wiek w pozostałych uwzględnionych w analizie wrażliwości populacjach oparto na charakterystykach pacjentów w populacjach wysokiego i zwiększonego ryzyka w badaniu FREEDOM.

W tabeli poniżej (Tabela 5) zaprezentowano zestawienie parametrów wykorzystanych w niniejszej analizie. Szczegółowy opis charakterystyk pacjentów włączanych do badań RCT zamieszczono w analizie klinicznej. [20]

**Tabela 5.**  
Charakterystyka wejściowa populacji przyjęta w analizie ekonomicznej

Populacja	Wiek	Wartość współczynnika T-score (szyjka kości udowej)	Odsetek pacjentek z historią złamania kręgowego
Ogólna	72 lat	$\leq -2,16$	23,6%
Wysokiego ryzyka (denosumab vs placebo)	■	■	■
Zwiększonego ryzyka	■	■	■

Oszacowany na podstawie danych z polskiego badania epidemiologicznego Bielecki 2001 [46] średni wiek kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w Polsce oszacowany dla populacji powyżej 60 r. ż wyniósł 73 lata i nie odbiegał znacznie od wieku osób włączanych do badań RCT. W związku z powyższym nie uwzględniono danych dot. wieku populacji polskiej z badania Bielecki 2001 [46] w niniejszej analizie. Pozostałych charakterystyk populacji wyjściowej nie udało się ustalić w oparciu o polskie badania epidemiologiczne.

## 3.2. Efektywność interwencji

### 3.2.1. Podsumowanie wyników analizy skuteczności DENO vs PLC

Wartości RR dla występowania złamań dla analizowanej interwencji oraz komparatora (brak leczenia) określono w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny. Dokładny opis metodyki oraz uwzględnionych badań znajduje się w dokumencie [20]. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności, wykorzystane w celu obliczeń w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej oraz w analizie wrażliwości, dla porównania DENO z PLC po 12–36 miesiącach obserwacji łącznie dla wszystkich badań (Tabela 6) oraz w podziale na podgrupy w zależności od występowania wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych.

Tabela 6.  
Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania DENO vs PLC

Odsetek pacjentów z określonym punktem końcowym	RR [95%CI]
<b>Scenariusz podstawowy analizy</b>	
Morfometryczne złamania kręgowie	
Złamania pozakręgowie	0,80 [0,68; 0,94]
Złamania biodra	0,61 [0,37; 0,98]
Złamania nadgarstka	
<b>Scenariusz analizy wrażliwości –pacjentki z wysokim ryzykiem złamań a priori<sup>1</sup> (DP)</b>	
Morfometryczne złamania kręgowie	
Złamania pozakręgowie	
Złamania biodra	
Złamania nadgarstka	
<b>Scenariusz analizy wrażliwości - pacjentki ze zwiększonym ryzykiem złamań a priori<sup>2</sup>(DP)</b>	
Morfometryczne złamania kręgowie	
Złamania pozakręgowie	
Złamania biodra	



Odsetek pacjentów z określonym punktem końcowym	RR [95%CI]
Złamanie nadgarstka	
<b>Scenariusz analizy wrażliwości – wyniki badania FREEDOM</b>	
Morfometryczne złamanie kręgosłupa	
Złamanie pozakręgosłupowe	0,81 [0,69; 0,96]
Złamanie biodra	0,61 [0,37; 0,98]
Złamanie nadgarstka	
1	

### 3.3. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności życia dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych szczegółowo opisany w aneksie do dokumentu w rozdziale 13.1.2. W niniejszym modelu oparto się na wartościach współczynników zmniejszenia użyteczności opisanych w przeglądach Hiligsman 2008 [37], Peasgood 2009 [36], oraz Borgstorm 2013 [38], oraz skompilowano dane z następujących publikacji: Roux 2012 [40], Siggersdottir 2012 [41] dla wartości współczynników w kolejnych latach dla innych złamań niż złamanie biodra, kręgu i nadgarstka. Dla stanu zdrowia opisywanego jako osteoporoza bez złamań przyjęto brak utraty użyteczności, gdyż założono, że osteoporoza do czasu wystąpienia złamania jest chorobą przebiegającą w sposób bezobjawowy.

Publikacja Golicki 2010 [42] posłużyła do wyodrębnienia danych dotyczących średniej wartości użyteczności stratyfikowanej ze względu na wiek w populacji bez złamań. W tabeli poniżej (Tabela 7) zestawiono publikacje źródłowe, które wykorzystano do obliczeń dla każdego ze stanów uwzględnionych w modelu. Ze względu na to, że publikacja Borgstorm 2013 [38] zawiera najbardziej aktualne dane, a wyniki przedstawiono dla szerokiej populacji pacjentek z wielu krajów, wartości współczynników spadku użyteczności uwzględnione w analizie głównej zdecydowano się oprzeć na tym badaniu. Wartości wyznaczone na podstawie danych z publikacji Borgstorm 2013 [38] dla złamań biodra, kręgu i nadgarstka w 4 miesiącu od złamania oraz przed złamaniem przeliczono następnie na bezwzględny współczynnik spadku użyteczności dla konkretnego rodzaju złamania. Dla złamań osteoporotycznych innych niż w/w skompilowano dane z publikacji Roux 2012 [40] i Siggeisdottir 2012 [41]. Wartości w roku 2 od złamania i latach kolejnych wyznaczono jako średnią ze współczynników proporcji zaprezentowanych w przeglądach Hiligsman 2008 [37] i Peasgood 2009 [36]. W analizie wrażliwości uwzględniono dane z przeglądów systematycznych Hiligsman 2008 [37] (scenariusz 2a) i Peasgood 2009 [36] (scenariusz 2b).

**Tabela 7.**  
**Źródła wartości użyteczności uwzględnione w analizie.**

Stan modelu	Analiza główna	Analiza wrażliwości (scenariusz 2a)	Analiza wrażliwości (scenariusz 2b)
Utility in the normal population	Golicki 2010- Poland - EQ-5D	Golicki 2010- Poland - EQ-5D	Golicki 2010- Poland - EQ-5D
Hip fracture 1st year	Borgstrom 2013	Hiligsmann 2008	Peasgood 2009
Vertebral fracture 1st year	Borgstrom 2013	Hiligsmann 2008	Peasgood 2009
Wrist fracture	Borgstrom 2013	Hiligsmann 2008	Peasgood 2009
Other fracture	Roux 2012, Siggersdottir 2012, Hiligsmann 2008 (średnia arytmetyczna)	Hiligsmann 2008	Roux 2012, Siggersdottir 2012, Hiligsmann 2008 (średnia arytmetyczna)
Hip fracture 2nd and following years	Hiligsmann 2008	Hiligsmann 2008	Roux 2012, Siggersdottir 2012, (średnia arytmetyczna)
Vertebral fracture 2nd and following years	Hiligsmann 2008	Hiligsmann 2008	Roux 2012, Siggersdottir 2012, (średnia arytmetyczna)

Poniżej w tabelach (Tabela 8, Tabela 9) przedstawiono poszczególne wartości wyodrębnione z badań oraz wyznaczoną średnią wartość użyteczności w obrębie grup określających rodzaj złamania. Wartość z publikacji Roux 2012 została wyznaczona, jako średnia ważona liczbą pacjentów z różnic pomiędzy użytecznością przed złamaniem i po złamaniu dla poważnych i drobnych złamań innych niż kręgosłupowe i biodra.

**Tabela 8.**  
**Wartości współczynników proporcji dla wartości użyteczności uwzględnione w analizie**

Publikacja	Hip fracture 1st year	Vertebral fracture 1st year	Wrist fracture	Other fracture	Hip fracture 2nd and following years	Vertebral fracture 2nd and following years
Peasgood 2009 [36]	0,700	0,590	0,956	b.d.	b.d.	b.d.
Hiligsmann 2008 [37]	0,797	0,720	0,940	0,910	0,899	0,931
Borgstorm 2013 [38]	0,816	0,862	0,907	b.d.	b.d.	b.d.
Roux 2012 [40]	b.d.	b.d.	b.d.	0,963	b.d.	b.d.
Siggeirsdottir 2012 [41]	b.d.	b.d.	b.d.	0,963	b.d.	b.d.
<b>Analiza główna</b>	0,816	0,862	0,907	0,945	0,899	0,931
<b>Analiza wrażliwości (scenariusz 2a)</b>	0,797	0,720	0,940	0,910	0,899	0,931
<b>Analiza wrażliwości (scenariusz 2b)</b>	0,700	0,590	0,956	0,945	0,899	0,931

Wartości użyteczności bazowej w populacji bez złamań przyjęto na podstawie publikacji Golicki 2010 [42], gdzie przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla populacji polskiej.

Na podstawie danych na temat wartości EQ-5D w zależności od wieku z powyższego badania dopasowano do przedziałów wiekowych odpowiednie wartości użyteczności z powyższego badania. Poniżej w tabeli (Tabela 9) przedstawiono dane z badania uwzględnione w niniejszej analizie.

**Tabela 9.**  
**Wartości użyteczności z badania Golicki 2010 (EQ-5D) [42] uwzględnione w analizie**

Przedział wiekowy	Wartość użyteczności
45 - 54	0,90
55 - 64	0,894
≥65	0,798

### 3.4. Koszty

W celu określenia aktualnych kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto się na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego - akronim OSTEO) przeprowadzonego przez firmę [REDACTED] wśród specjalistów zajmujących się leczeniem pacjentek z osteoporozą oraz leczeniem złamań osteoporotycznych. Na podstawie dokumentacji lekarskiej zebrano dane dotyczące lic-

by wizyt specjalistycznych, diagnostyki, procedur szpitalnych (w przypadku złamań), stosowanych leków i ich dawkowania, stosowanego w trakcie leczenia sprzętu ortopedycznego. W ankiecie wzięło udział 42 specjalistów, a do badania włączono pacjentki ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną bez złamań osteoporotycznych, pacjentki w pierwszym oraz drugim roku po złamaniu - łącznie 207 pacjentek (Tabela 10). W ramach przeprowadzonego badania każdy z wybranych specjalistów zobowiązany został do uzupełnienia przygotowanej na potrzeby badania ankiety. Zebrane dane opisujące historię choroby pacjentek leczonych przez specjalistów na przestrzeni co najwyżej ostatnich pięciu lat posłużyły do wyznaczenia schematu leczenia osteoporozy i złamań osteoporotycznych.

**Tabela 10.**  
**Liczba pacjentek skategoryzowana pod względem rodzaju złamań i lekarza prowadzącego**

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

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

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

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

### 3.4.1. Koszty jednostkowe

#### 3.4.1.1. Wizyty ambulatoryjne

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

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

Roczna liczba wizyt ambulatoryjnych oraz odsetek pacjentek odbywających poszczególne wizyty została zaprezentowana w tabeli poniżej (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Odsetek pacjentek z osteoporozą bez złamań odbywających poszczególne wizyty ambulatoryjne

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

Liczba ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych przypadająca na pacjentkę w pierwszym oraz kolejnych latach po złamaniu została przedstawiona w tabeli poniżej (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Liczba ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych przypadająca na pacjentkę w pierwszym i kolejnych latach po złamaniu

Parametr	Wizyta u ortopedy	Wizyta u rehabilitanta	Wizyta u innego specjalisty*
<b>I rok po złamaniu</b>			
<b>Złamanie biodra</b>			
Liczba wizyt/pacjenta	████	████	█
Odsetek wizyt 3 typu	████	█	████
Odsetek wizyt 2 typu	████	█	████
Odsetek wizyt 1 typu	████	█	████
<b>Złamanie kręgu</b>			
Liczba wizyt/pacjenta	██	██	█
Odsetek wizyt 3 typu	████	█	████
Odsetek wizyt 2 typu	████	█	████
Odsetek wizyt 1 typu	████	█	████
<b>Złamanie nadgarstka</b>			
Liczba wizyt/pacjenta	██	██	█
Odsetek wizyt 3 typu	████	█	████

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

\*Geriatra, reumatolog, ginekolog

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

\*\*\*Rozliczenie w ramach porady lekarskiej rehabilitacyjnej

Badanie OSTEOPRO 2009 zostało zaprojektowane w 2009 roku zgodnie z obowiązującymi w tym czasie zasadami rozliczania świadczeń przez NFZ. Należy zaznaczyć, iż w połowie 2011 roku zmieniły się zasady rozliczania świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W celu oszacowania kosztów wizyt specjalistycznych skorzystano z danych zawartych w zarządzeniu nr 71/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 listopada 2012 r. [47]. Wymienione w badaniu OSTEOPRO 2009 testy i badania diagnostyczne dopasowano do odpowiednich rodzajów świadczeń zgodnie z obowiązującymi listami świadczeń specjalistycznych. Koszt badań kosztochłonnych (tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny) uzyskano jako średnią z wartości punktowej świadczeń wliczanych do poszczególnych zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (odpowiednio tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego) przemnożoną przez koszt punktu NFZ, który oszacowano jako średnia wartość kontraktów zawartych na 2013 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami w ramach analizowanego zakresu świadczeń ważona wielkością poszczególnych kontraktów.

Na podstawie danych z badania OSTEOPRO 2009 dotyczących zakresu badań wykonywanych w czasie poszczególnych wizyt ambulatoryjnych dla pacjentek z osteoporozą bez złamań przyjęto, iż w przypadku 7,32% pacjentek ich pierwsza wizyta ambulatoryjna rozliczana jest jako świadczenie specjali-

styczne 3-go typu. Pierwsza wizyta ambulatoryjna pozostałych pacjentek oraz pozostałe roczne wizyty (2-7) rozliczane są jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu.

Szczegóły zostały zaprezentowane w tabelach poniżej (Tabela 13, Tabela 14, Tabela 15, Tabela 16).

**Tabela 13.**  
**Wartość punktowa badania USG Doppler**

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

**Tabela 14.**  
**Wartość punktowa badania Echo serca**

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

**Tabela 15.**  
**Wartość punktowa badania rezonansu magnetycznego**

Badanie rezonansu magnetycznego		
Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa
5.03.00.0000076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego	55
5.03.00.0000079	MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym	70
5.03.00.0000100	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez środka kontrastowego	65
5.03.00.0000101	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	80
5.03.00.0000102	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez środka kontrastowego	85
5.03.00.0000103	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	100
5.03.00.0000105	badanie bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym - MR	75
<b>Średnia</b>		<b>76</b>

**Tabela 16.**  
**Wartość punktowa badania tomografii komputerowej**

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

Wycenę każdego z typów wizyt specjalistycznych przedstawionych w Tabeli 12 oparto na zarządzeniach Prezesa NFZ oraz Informatorze o umowach NFZ. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Rodzaje świadczeń ambulatoryjnych w ramach których odbywały się wizyty pacjentek ze złamaniami**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt wizyty specjalistycznej
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,99 zł	31,47 zł
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	8,99 zł	62,93 zł
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13,0	8,99 zł	116,87 zł

Do kosztów wizyt ambulatoryjnych zostały doliczone koszty (przy uwzględnieniu odsetka pacjentów u których wykonywane jest poszczególne badanie) związane z wykonywanymi badaniami kosztochłonnymi (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa) oraz koszty wykonywania badania echa serca oraz USG Dopplera. Całkowite koszty wizyt ambulatoryjnych, uwzględniających badania kosztochłonne oraz badanie echo serca i USG Dopplera, zostały oszacowane dla osteoporozy bez złamań, poszczególnych typów złamań osteoporotycznych w podziale na pierwszy rok od złamania oraz drugi i kolejne lata po złamaniu oraz dla pacjentów, którzy nie wymagają hospitalizacji.



### 3.4.1.2. Hospitalizacja

Na podstawie wyników badania ankietowego OSTEOP 2009 określono kody JGP dla stosowanych procedur szpitalnych w przypadku złamań biodra, kręgu oraz nadgarstka. W celu oszacowania odsetka pacjentek hospitalizowanych z powodu złamania biodra lub kręgu (z odpowiednim typem złamania) skorzystano z danych zawartych w Statystykach JGP [48]. Taki sposób szacowania odsetka pacjentek pozwolił na uwzględnienie jedynie pacjentek z odpowiednim typem złamania. W przypadku złamania nadgarstka odsetki pacjentek szacowano korzystając z całkowitej liczby hospitalizacji rozliczanych daną grupą JGP.

Odsetki pacjentek hospitalizowanych w ramach poszczególnych grup JGP z podziałem na typ złamania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
Odsetek hospitalizacji pacjentek w podziale na poszczególne grupy JGP i rodzaje złamań

Hospitalizacja w I roku po złamaniu								
<b>Złamanie biodra</b>								
Kod grupy JGP	■	■	■	■	■	■	■	■
Udział	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>Złamanie kręgu</b>								
Kod grupy JGP	■	■	■	■	■			
Udział	■	■	■	■	■			
<b>Złamanie nadgarstka</b>								
Kod grupy JGP	■	■	■	■				
Udział	■	■	■	■				
Ponowna hospitalizacja w I roku po złamaniu								
<b>Złamanie biodra</b>								
Kod grupy JGP	■							
Udział	■							
Hospitalizacja w II roku po złamaniu								
<b>Złamanie biodra</b>								
Kod grupy JGP	■	■	■					
Udział	■	■	■					

Zestawienie kosztów hospitalizacji rozliczanych w ramach poszczególnych grup JGP wyznaczonych na podstawie Zarządzenia nr 45/2013/DSOZ Prezesa NFZ [49] zawarto w tabeli poniżej (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Koszt hospitalizacji rozliczanych w ramach poszczególnych grup JGP**

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Cena / punkt NFZ	Koszt w zł
H02	5.51.01.0008002	Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego *	101		5 252,00 zł
H04	5.51.01.0008004	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita cementowa, bipolarna biodra *	165		8 580,00 zł
H05	5.51.01.0008005	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana, bezcementowa biodra *	234		12 168,00 zł
H06	5.51.01.0008006	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra lub kolana z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego *	383		19 916,00 zł
H07	5.51.01.0008007	Endoprotezoplastyka rewizyjna częściowa *	257		13 364,00 zł
H08	5.51.01.0008008	Endoprotezoplastyka rewizyjna całkowita *	490		25 480,00 zł
H09	5.51.01.0008009	Zabiegi operacyjne - rewizyjne z powodu aseptycznego obluzowania lub z towarzyszącym złamaniem "okołoprotezowym" *	175		9 100,00 zł
H10	5.51.01.0008010	Zabiegi operacyjne - rewizyjne w przypadkach infekcji wokół protezy *	305		15 860,00 zł
H32	5.51.01.0008032	Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy *	89	52 zł	4 628,00 zł
H42	5.51.01.0008042	Duże zabiegi na kończynie górnej *	82		4 264,00 zł
H43	5.51.01.0008043	Średnie zabiegi na kończynie górnej *	25		1 300,00 zł
H51	5.51.01.0008051	Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa *	504		26 208,00 zł
H52	5.51.01.0008052	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów *	270		14 040,00 zł
H53	5.51.01.0008053	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów *	180		9 360,00 zł
H55	5.51.01.0008055	Zabiegi artroskopowi i przeszskórne w zakresie kręgosłupa *	67		3 484,00 zł
H56	5.51.01.0008056	Zespoły bólowe kręgosłupa	30		1 560,00 zł
H62	5.51.01.0008062	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej *	88		4 576,00 zł
H63	5.51.01.0008063	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej *	69		3 588,00 zł
H64	5.51.01.0008064	Mniejsze złamania lub zwichnięcia*	16		832,00 zł

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Cena / punkt NFZ	Koszt w zł
H66	5.51.01.0008066	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa > 10 dni	93		4 836,00 zł
H67	5.51.01.0008067	Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa	46		2 392,00 zł

### 3.4.1.3. Sprzęt ortopedyczny

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

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

Zestawienie danych uzyskanych na podstawie ankiet przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.  
Odsetek pacjentek ze złamaniami korzystających z poszczególnych rodzajów sprzętu ortopedycznego

	Gips	Temblak	Laska	Stabilizator nadgarstka	Balkonik	Sznurówka	Orteza szyjna	Kule	Gorset	Wózek inwalidzki
I rok po złamaniu										
Złamanie biodra	I	I	■	I	■	I	I	■	■	■
Złamanie kręgu	I	I	■	I	■	■	■	■	■	I
Złamanie nadgarstka	■	■	■	■	I	I	I	I	I	I
II rok po złamaniu										
Złamanie biodra	I	I	■	I	■	I	I	■	■	I
Złamanie kręgu	I	I	■	I	■	I	I	■	■	I

Koszty i sposoby finansowania uwzględnionych w analizie sprzętów ortopedycznych przyjęto na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 stycznia 2011 r. [50]. Roczne koszty związane z korzystaniem z poszczególnych rodzajów sprzętów ortopedycznych wyznaczone zostały na podstawie limitu cen dla poszczególnych typów sprzętów podzielonego przez średni okres jego użytkowania. W celu wyznaczenia kosztów z perspektywy płatnika wykorzystano dane dotyczące wysokości udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie ceny sprzętu ortopedycznego.

Wykaz sprzętu ortopedycznego i sposobu jego finansowania został przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Wykaz sprzętu ortopedycznego uwzględnionego w analizie**

Sprzęt ortopedyczny	Sposób finansowania		Limit ceny
	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie ceny	Średni okres użytkowania	
Laska inwalidzka	30%	3 lata	18 zł
Kula pachowa	30%	3 lata	22 zł
Kula łokciowa ze stopniową regulacją	30%	3 lata	22 zł
Balkoniki i podpórki ułatwiające chodzenie	30%	5 lat	240 zł
Gorset Jewetta: z ramą tylną lub z taśmami tylnymi	Bezpłatnie	3 lata	240 zł
Orteza nadgarstka: skórzana albo z tworzywa sztucznego	30%	raz w trakcie leczenia danego schorzenia	150 zł
Orteza stabilizująco-odciążająca	30%	raz w trakcie leczenia danego schorzenia	900 zł
Sznurówka ortopedyczna półgorsetowa typu Hohmanna	30%	raz w trakcie leczenia danego schorzenia	140 zł
Półgorsetowa orteza szyjna	Bezpłatnie	3 lata	295 zł

#### 3.4.1.4. Rehabilitacja

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

W celu oszacowania kosztów poszczególnych wizyt skorzystano z danych zawartych w zarządzeniu nr 9/2013/DSOZ Prezesa NFZ [51], natomiast koszt punktu NFZ oszacowano jako średnia wartość punktów (w ramach poszczególnych rodzajów świadczeń) z umów zawartych w 2013 r. przez NFZ ze świadczeniodawcami ważona wielkością poszczególnych kontraktów. Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Koszt jednostkowy świadczeń rehabilitacyjnych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt NFZ	Koszt wizyty specjalistycznej
5.11.00.0000001	porada lekarska rehabilitacyjna	26	1,16 zł	30,15 zł
5.11.00.0000003	wizyta fizjoterapeutyczna	13	1,04 zł	13,55 zł
5.11.00.0000004	wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych	18	1,00 zł	18,02 zł

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

Wśród ankietowanych specjalistów tylko 10 udzieliło odpowiedzi na pytania dotyczące konkretnych zabiegów. Dostępne dane umożliwiają wyznaczenie średniej liczby zabiegów rehabilitacyjnych w roku pierwszym i kolejnych latach po złamaniu. Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że najczęściej stosowanymi zabiegami rehabilitacyjnymi są w przypadku złamań u pacjentek z osteoporozą [REDACTED]

Szczegółowe wyniki badania ankietowego OSTE0 2009 dotyczące liczby zabiegów rehabilitacyjnych zostały przedstawione poniżej (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Średnia liczba zabiegów rehabilitacyjnych

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

Koszt poszczególnych zabiegów rehabilitacyjnych został przyjęty na podstawie zarządzenia nr 9/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2013 r. [51]. W przypadku, gdy ankietowani lekarze podawali grupę świadczeń rehabilitacyjnych przyjmowano do analizy średni koszt zabiegów z danej grupy.

**Tabela 24.**  
**Katalog świadczeń - rehabilitacja**

Kod świadczenia	Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa	
		W warunkach ambulatoryjnych	W warunkach domowych
<b>Kinezyterapia</b>			
5.11.01.0000073, 5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje)- nie mniej niż 30 min.**	25	50
5.11.01.0000075, 5.11.04.0000075	ćwiczenia wspomagane*	8	16
5.11.01.0000067, 5.11.04.0000067	pionizacja	8	16
5.11.01.0000068, 5.11.04.0000068	ćwiczenia czynne w odciążeniu i czynne w odciążeniu z oporem*	6	12
5.11.01.0000069, 5.11.04.0000069	ćwiczenia czynne wolne i czynne z oporem*	6	12
5.11.01.0000070, 5.11.04.0000070	ćwiczenia izometryczne*	6	12
5.11.01.0000013, 5.11.04.0000013	nauka czynności lokomocji*	8	16
5.11.01.0000015, 5.11.04.0000015	wyciągi	7	14
5.11.01.0000016, 5.11.04.0000016	inne formy usprawniania (kinezyterapia)*	5	10
5.11.01.0000072	ćwiczenia grupowe ogólnie usprawniające (nie więcej niż 10 pacjentki na 1 terapeutę)	1	
<b>Masaż</b>			
5.11.01.0000019, 5.11.04.0000019	masaż suchy - częściowy - minimum 20 minut na jednego pacjenta w tym min. 15 minut czynnego masażu	10	20
5.11.01.0000065, 5.11.04.0000065	masaż limfatyczny ręczny - leczniczy	12	24
5.11.01.0000066, 5.11.04.0000066	masaż limfatyczny mechaniczny - leczniczy	6	12
5.11.01.0000021	masaż podwodny – hydropowietrzny	10	-
5.11.01.0000022	masaż podwodny miejscowy	10	-
5.11.01.0000023	masaż podwodny całkowity	15	-
5.11.01.0000052	masaż mechaniczny	4	-
<b>Elektrolecznictwo</b>			
5.11.01.0000024, 5.11.04.0000024	galwanizacja	4	8
5.11.01.0000025, 5.11.04.0000025	jonoforeza	5	10
5.11.01.0000026	kąpiel czterokomorowa	10	-
5.11.01.0000027	Kąpiel elektryczna – wodna całkowita	14	-
5.11.01.0000028, 5.11.04.0000028	elektrostymulacja	7	14

Kod świadczenia	Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa	
		W warunkach ambulatoryjnych	W warunkach domowych
5.11.01.0000029, 5.11.04.0000029	tonoliza	6	12
5.11.01.0000030, 5.11.04.0000030	prądy diadynamiczne	4	8
5.11.01.0000031, 5.11.04.0000031	prądy interferencyjne	4	8
5.11.01.0000032, 5.11.04.0000032	prądy TENS	4	8
5.11.01.0000033, 5.11.04.0000033	prądy TRAEBERTA	4	8
5.11.01.0000034, 5.11.04.0000034	prądy KOTSA	4	8
5.11.01.0000035, 5.11.04.0000035	ultradźwięki miejscowe	6	12
5.11.01.0000036, 5.11.04.0000036	ultrafonoforeza	7	14
<b>Leczenie polem elektromagnetycznym</b>			
5.11.01.0000037	impulsowe pole elektromagnetyczne wysokiej częstotliwości	6	-
5.11.01.0000038	diatermia krótkofalowa, mikrofalowa	6	-
5.11.01.0000039, 5.11.04.0000039	impulsowe pole magnetyczne niskiej częstotliwości	3	6
<b>Światłolecznictwo i ciepłolecznictwo</b>			
5.11.01.0000076, 5.11.04.0000076	naświetlanie promieniami IR, UV – miejscowe	3	6
5.11.01.0000042, 5.11.04.0000042	laseroterapia - skaner	3	6
5.11.01.0000043, 5.11.04.0000043	laseroterapia punktowa	6	12
5.11.01.0000046	okłady parafinowe	4	-
<b>Hydroterapia</b>			
5.11.01.0000049	kąpiel wirowa kończyn	7	-
5.11.01.0000050	inne kąpiele - wirowa w tanku	15	-
5.11.01.0000051	natrysk biczowy, szkocki, stały płaszczowy, inne natryski	10	-
<b>Krioterapia</b>			
5.11.01.0000055	krioterapia - zabieg w kriokomorze	25	-
5.11.01.0000074	krioterapia - miejscowa (pary azotu)	8	-
<b>Balneoterapia</b>			
5.11.01.0000058	okłady z borowiny - ogólne	8	-
5.11.01.0000059, 5.11.04.0000059	okłady z borowiny - miejscowe	6	12
5.11.01.0000060	kąpiel borowinowa, solankowa, kwasowęglowa, siarczkowo - siarkowodorowa, w suchym CO <sub>2</sub>	12	-

Kod świadczenia	Rodzaj zabiegu	Wartość punktowa	
		W warunkach ambulatoryjnych	W warunkach domowych
5.11.01.0000061	fango	7	-

### 3.4.1.5. Leczenie ambulatoryjne pacjentek nie wymagających hospitalizacji po złamaniu osteoporotycznym

W analizie oszacowano koszty leczenia ambulatoryjnego pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym, które nie wymagają hospitalizacji. Przyjęto w analizie, iż złamanie biodra wymaga w każdym przypadku leczenia szpitalnego, w związku z czym koszty dotyczące tego rodzaju złamania zostały oszacowane w rozdziałach powyżej. Odsetek pacjentek ze złamaniem, które nie wymagają leczenia szpitalnego zaczerpnięto z publikacji Drozdowska 2009 [52]. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie opinii eksperta (lek. ortopeda Michał Skowronek). Szczegółowe dane zostały zawarte w tabelach poniżej (Tabela 25, Tabela 26).

**Tabela 25.**  
Odsetek pacjentek leczonych ambulatoryjnie -Drozdowska 2009 [52]

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

**Tabela 26.**  
Koszty jednostkowe leczenia ambulatoryjnego pacjentek nie wymagających hospitalizacji

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



Parametr	Wartość podana przez eksperta	Wartość uwzględniona w analizie
Liczba wizyt ambulatoryjnych w pierwszym roku	4-5	4,5
Odsetek pacjentek wymagających MRI	0%	0%
Odsetek pacjentek wymagających TK	0%	0%
Średnia liczba wizyt u fizjoterapeuty	1	1
Średnia liczba zabiegów rehabilitacyjnych	10-15	12,5

Rodzaje preparatów przyjmowane przez pacjentki oraz czas trwania terapii zostały określone na podstawie opinii eksperta (lek. ortopeda ██████████). Dzienny koszt leczenia daną grupą leków skalkulowano jako średnią wartość z kosztów otrzymanych w leczeniu pacjentek wymagających hospitalizacji. Szczegółowe wartości zamieszczono poniżej (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Zużycie leków w leczeniu ambulatoryjnym pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym

Grupa leków	Złamanie kręgu		Złamanie nadgarstka	
	Odsetek pacjentek	Średni czas leczenia	Odsetek pacjentek	Średni czas leczenia
Przeciwwzakrzepowe	████	████	██	█
Przeciwbólowe	██	████	██	████
Przeciwobrzękowe	████	████	██	████
Preparaty wapnia	██	█	██	█

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

### 3.4.1.6. Leki i dawkowanie

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

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

Ceny poszczególnych preparatów przyjęto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. [53]. Ceny pre-

paratów nierefundowanych uzyskano z portalu internetowego Medycyna Praktyczna [54]. Szczegóły zawarto poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.  
Wykaz cen leków

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Odpłatność pacjenta	Dopl. NFZ [zł]	Cena detaliczna [zł]
<b>Preparaty wapnia i witaminy D</b>						
<b>Alfadiol</b>	kaps.miękkie	1 mcg	100 kaps,(2 blist,po 50 szt,)	Ryczałt	8,70	19,37
<b>Calcium</b>	tabl. mus.	0,177 g jonów wapnia	14 tabl	Pełnopłatny	0,00	5,90
<b>Calcium 500 D</b>	proszek mus.	3,875 g laktogluconianu, 250 j.m. cholekalcyferolu, 60 mg kwasu askorbinowego	60 torebek 5,4 g	Pełnopłatny	0,00	36,17
<b>Calperos 1000</b>	kaps.	1g	100 kaps	Pełnopłatny	0,00	40,78
<b>Filomag B6</b>	tabl.	0,04 g	75 tabl.	Pełnopłatny	0,00	16,99
<b>Magne B6</b>	tabl. powl.	0,47 g mleczanu magnezu, 0,005 g pirydoksyny	50 tabl.	Pełnopłatny	0,00	20,72
<b>Orocal D3</b>	tabl. do żucia	0,5 g wapnia, 0,01 mg cholekalcyferolu	30 tabl.	Pełnopłatny	0,00	18,18
<b>Osteogenon</b>	tabl. powl.	0,83 g OHC	40 tabl.	Pełnopłatny	0,00	35,10
<b>OsteoDiag</b>	tabl. powl.	1 g cytrynianu wapnia, 0,005 mg cholekalcyferolu, 0,005 g pirydoksyny	60 tabl.	Pełnopłatny	0,00	24,60
<b>Vigantolekten 1000</b>	tabl.	1000 j.m. = 0,025 mg	30 tabl.	Pełnopłatny	0,00	13,33
<b>Vicalvit D</b>	proszek mus.	0,5 g jonów wapnia (w postaci węglanu wapnia), 200 j.m. witaminy D3	20 saszetek 5 g	Pełnopłatny	0,00	17,23
<b>Vitrum D3</b>	kapsułki	25 µg (1000 j.m.)	120 kaps.	Pełnopłatny	0,00	34,84
<b>Vitrum Calcium 1250 + Vitaminum D3</b>	tabletki powlekane	500 mg jonów wapnia (w postaci węglanu wapnia), 200 j.m. wit. D3	120 tabl	Pełnopłatny	0,00	59,48
<b>Leki przeciwbólowe</b>						
<b>Minesulin</b>	tabletki	0,1 g	30 tabl,	50%	3,91	16,35
<b>Diclac 50</b>	tabletki powlekane dojelitowe	0,05 g	50 tabl.	50%	4,57	9,14
<b>Ibuprom Max</b>	draż.	0,4 g	48draż.	Pełnopłatny	0,00	22,70

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Odpłatność pacjenta	Dopl. NFZ [zł]	Cena detaliczna [zł]
<b>Ketoprofen</b>	kapsułki	0,1 g	20 kaps.	50%	3,48	8,54
<b>Ketonal Forte</b>	tabletki powlekane	100 mg	30 tabl.	50%	5,22	15,02
<b>Nimesil</b>	gran.do p.zaw.doust.	0,1 g	30 sasz.a 2g	50%	9,33	18,67
<b>Olfen 75 SR</b>	tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu	0,075 g	30 tabl.	30%	5,87	15,73
<b>Oratram 100</b>	tabl. o przedl. uwalnianiu	0,1 g	10 tabl.	30%	5,60	2,66
<b>Tramal</b>	roztwór do wstrzyknięć	0,1 g/2ml (100 mg w ampulce)	5 amp.a 2ml	30%	6,21	8,87
<b>Profenid</b>	tabletki powlekane	0,1 g	30 tabl.	50%	5,22	13,05
<b>Poltram</b>	krople doustne	0,1 g/1ml	96 ml	30%	56,43	80,63
<b>Zaldiar</b>	tabl. powl.	0,0375 g chlorowodorku tramadolu, 0,325 g paracetamolu	50	Pełnopłatny	0,00	37,12
<b>Leki przeciwzakrzepowe</b>						
<b>Clexane</b>	rozt.do wstrz.podsk.	0,08 g/0,8ml	10 amp.-strz.a 0,8ml	Ryczałt	198,65	202,92
<b>Fragmin</b>	rozt.do wstrz.podsk.	10 000 j.m.	5 amp.-strz. 0,4 ml	Ryczałt	98,02	101,22
<b>Fraxodi</b>	rozt.do wstrz.podsk/doż.	19000j.m./ml	10 amp.-strz. 1ml	Ryczałt	338,97	346,08
<b>Leki przeciwobrzękowe</b>						
<b>Aescin</b>	tabl. powlekane	0,02 g	90 tabl.	Pełnopłatny	0,00	42,07
<b>Cyclo 3 Fort</b>	kaps.	150 mg wyciągu suchego z ruszczyka kolczastego (5-7,5:1), 150 mg metylocha konu hesperydyny, 100 mg kwasu askorbinowego	30 kaps.	Pełnopłatny	0,00	29,54
<b>Leki przeciwinfekcyjne</b>						
<b>Klimicin</b>	kapsułki twarde	0,3 g	16 kaps.	50%	9,53	19,06
<b>Inne</b>						
<b>Angeliq</b>	tabl.	1 mg estradiol + 2 mg drospirenol	28 tabl.	30%	9,67	49,34

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Odpłatność pacjenta	Dopl. NFZ [zł]	Cena detaliczna [zł]
<b>System Conti</b>	plastry, system transdermalny	3,2 mg	8 szt.	30%	29,85	46,66

## Koszt denosumabu

Obecną cenę opakowania preparatu Prolia® uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [53] (cena zgodna z Obwieszczeniem z dnia 24 lutego 2014) oraz od Podmiotu Odpowiedzialnego. Z uwagi na fakt, że w po 1 stycznia 2014 roku zmianie – z 6% na 5% – ulegnie poziom marży hurtowej, cenę denosumabu przeliczono w celu uwzględnienia przewidywanej zmiany.

W analizie przyjęto, iż preparat Prolia® podawany jest pacjentkom w trakcie dwóch dodatkowych wizyt ambulatoryjnych. Koszty związane z podaniem denosumabu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29). W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, iż podanie denosumabu nie wiąże się z koniecznością przeprowadzenia dwóch dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

**Tabela 29.**  
Koszty związane z podaniem denosumabu

Rodzaj świadczenia	Wartość punktowa	Cena za punkt	Koszt jednego podania	Liczba podań w roku	Roczny koszt podania
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,99 zł	31,47 zł	2	62,93 zł

Parametry cenowe preparatu Prolia® zostały zawarte w tabelach poniżej (Tabela 30, Tabela 31).

**Tabela 30.**  
Parametry cenowe preparatu Prolia® - 2013 rok (marża hurtowa 6%)

Źródło	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Obwieszczenie MZ	730,00 zł	788,40 zł	835,70 zł	869,10 zł	608,37 zł	260,73 zł

**Tabela 31.**  
Parametry cenowe preparatu Prolia® - lata 2014-2016 (marża hurtowa 5%)

Źródło	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Odpłatność NFZ	Odpłatność pacjenta
Obwieszczenie MZ	730,00 zł	788,40 zł	829,82 zł	861,02 zł	602,71 zł	258,30 zł

Dla denosumabu utrzymano istniejącą grupę limitową – 231.0: Leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab.

## Leki w terapii osteoporozy w pierwszym roku po złamaniu

W pierwszym roku po złamaniu uwzględniono leki stosowane po hospitalizacji (wynikłej ze złamania), po ponownej hospitalizacji oraz przepisane w trakcie dalszej terapii. W tabeli poniżej (Tabela 32) zaprezentowano leki stosowane przez pacjentki z uwzględnieniem podziału na miejsce złamania. W przypadku terapii trwającej ponad rok od momentu złamania uwzględniono w obliczeniach koszt generowany w trakcie rocznej terapii.

Tabela 32.  
Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w roku, w którym wystąpiło złamanie

Nazwa leku	Zużycie w przypadku złamania biodra	Zużycie w przypadku złamania kręgu	Zużycie w przypadku złamania nadgarstka
<b>Preparaty wapnia i witaminy D3</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leki przeciwbólowe</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leki przeciwzakrzepowe</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Leki przeciwobrzękowe</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
<b>Antybiotyki</b>			
[REDACTED]	[REDACTED]		

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

Dla kolejnych lat po złamaniu uwzględnione zostały leki stosowane po ponownej hospitalizacji oraz przepisane w trakcie dalszej terapii. W tabeli poniżej (Tabela 33) zostały przedstawione leki uwzględnione w analizie kosztów terapii w drugim roku po złamaniu.

Tabela 33.  
Leki stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu

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

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

Tabela 34.  
Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu

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



Nazwa leku	Zużycie w przypadku złamania biodra	Zużycie w przypadku złamania kręgu	Zużycie w przypadku złamania nadgarstka
██████████			██████
██████		██████	
██████		██████	██████

### Leki stosowane w terapii osteoporozy bez złamań

W tabeli poniżej (Tabela 35) zostały przedstawione leki uwzględnione w analizie kosztów terapii pacjentek z osteoporozą bez złamań.

Tabela 35.  
Preparaty stosowane w terapii osteoporozy bez złamań

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

### 3.4.2. Koszty sumaryczne

#### 3.4.2.1. Koszt leczenia pacjentek w pierwszym roku po złamaniu osteoporotycznym

Całkowity roczny koszt leczenia pacjentek po wystąpieniu złamania osteoporotycznego obejmuje koszt hospitalizacji w wyniku złamania, koszt leków, koszt fizjoterapii, koszt wizyt specjalistycznych oraz sprzętu ortopedycznego. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.  
Koszty leczenia pacjentek w pierwszym roku po złamaniu osteoporotycznym wymagającym hospitalizacji

Kategoria kosztowa	Koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	Koszt z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki lub sprzęt)
<b>Złamanie biodra</b>		

Kategoria kosztowa	Koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	Koszt z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki lub sprzęt)
Hospitalizacja	██████	██████
Leki (inne niż osteoporotyczne)	██████	██████
Fizjoterapia	██████	██████
Sprzęt ortopedyczny	██████	██████
Wizyty specjalistyczne	██████	██████
<b>Suma</b>	██████	██████
<b>Złamanie kręgu</b>		
Hospitalizacja	██████	██████
Leki (inne niż osteoporotyczne)	██████	██████
Fizjoterapia	██████	██████
Sprzęt ortopedyczny	██████	██████
Wizyty specjalistyczne	██████	██████
<b>Suma</b>	██████	██████
<b>Złamanie nadgarstka</b>		
Hospitalizacja	██████	██████
Leki (inne niż osteoporotyczne)	██████	██████
Fizjoterapia	██████	██████
Sprzęt ortopedyczny	██████	██████
Wizyty specjalistyczne	██████	██████
<b>Suma</b>	██████	██████

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

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

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

Całkowity roczny koszt leczenia pacjentki w drugim i kolejnych latach po wystąpieniu złamania osteoporotycznego obejmuje koszt ponownych hospitalizacji, koszt leków dodatkowych, koszt fizjoterapii, koszt wizyt specjalistycznych oraz sprzętu ortopedycznego. W analizie przyjęto założenie, iż leczenie złamania nadgarstka nie generuje kosztów w drugim i kolejnych latach po złamaniu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 37).

**Tabela 37.**  
**Koszty leczenia pacjentek w drugim roku po złamaniu osteoporotycznym wymagającym hospitalizacji**

Kategoria kosztowa	Koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)	Koszt z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci, w przypadku współpłacenia za leki lub sprzęt)
<b>Złamanie biodra</b>		
Hospitalizacja	■	■
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)	■	■
Fizjoterapia	■	■
Sprzęt ortopedyczny	■	■
Wizyty specjalistyczne	■	■
<b>Suma</b>	■	■
<b>Złamanie kręgu</b>		
Hospitalizacja	■	■
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)	■	■
Fizjoterapia	■	■
Sprzęt ortopedyczny	■	■
Wizyty specjalistyczne	■	■
<b>Suma</b>	■	■

### 3.4.2.3. Koszty ambulatoryjnego leczenia pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym nie wymagającym hospitalizacji

Całkowity roczny koszt ambulatoryjnego leczenia pacjentki z osteoporozą po wystąpieniu złamania obejmuje koszt leków dodatkowych, koszt fizjoterapii, koszt sprzętu ortopedycznego, koszt wizyt specjalistycznych oraz koszt hospitalizacji w toku leczenia. Zgodnie z opinią eksperta (lek. ortopeda ■■■■■■■■■■) leczenie złamań nadgarstka oraz kręgu nie wymagające hospitalizacji nie generowało kosztów w drugim i kolejnych latach po złamaniu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
**Koszty ambulatoryjnego leczenia osteoporozy u pacjentek postmenopauzalnych**

Kategoria kosztowa	Koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) [zł]	Koszt z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci, w przypadku współpłacenia za leki lub sprzęt) [zł]
<b>Złamanie kręgu</b>		
Leki dodatkowe (inne niż osteoporotyczne)	■	■
Sprzęt ortopedyczny	■	■
Fizjoterapia	■	■
Wizyty specjalistyczne	■	■

Kategoria kosztowa	Koszt z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) [zł]	Koszt z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci, w przypadku współpłacenia za leki lub sprzęt) [zł]
Hospitalizacja w toku leczenia	█	█
<b>Suma</b>	█	█
<b>Złamanie nadgarstka</b>		
Leki dodatkowe (inne niż osteoprotyczne)	█	█
Sprzęt ortopedyczny	█	█
Fizjoterapia	█	█
Wizyty specjalistyczne	█	█
Hospitalizacja w toku leczenia	█	█
<b>Suma</b>	█	█

#### 3.4.2.4. Koszty leczenia osteoporozy bez złamań

Całkowity roczny koszt leczenia pacjentek z osteoporozą (bez złamań) obejmuje koszt leków (wapń, witamina D, preparaty przeciwbólowe) oraz koszt wizyt specjalistycznych. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
Zestawienie rocznych kosztów leczenia pacjentki z osteoporozą bez złamań

Kategoria kosztowa	Koszt z perspektywy płatnika (NFZ)	Koszt z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjenci, w przypadku współpłacenia za leki lub sprzęt)
Wizyty specjalistyczne	█	█
Leki dodatkowe (inne niż osteoprotyczne)	█	█
<b>Suma</b>	█	█

#### 3.4.2.5. Koszty leczenia złamań osteoporotycznych u pacjentek postmenopauzalnych

Koszty leczenia złamań osteoporotycznych u pacjentek postmenopauzalnych otrzymano jako różnica kosztów leczenia pacjentek ze złamaniami osteoporotycznymi i kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą bez złamań. Przy oszacowaniu kosztów sumarycznych uwzględniono odsetek pacjentek z poszczególnymi rodzajami złamań, które zgodnie z danymi zawartymi w publikacji Drozdowska 2009 [52] leczone są wyłącznie ambulatoryjnie. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z danymi zawartymi w publikacji Drozdowska 2009 wszystkie pacjentki ze złamaniem osteoporotycznym biodra wymagają hospitalizacji, a ponadto koszty leczenia złamań osteoporotycznych u pacjentek leczonych ambulatoryjnie (nie wymagających hospitalizacji) ponoszone są wyłącznie w pierwszym roku po zła-

maniu. Dodatkowo, w analizie przyjęto założenie, iż koszty leczenia osteoporotycznego złamania nadgarstka u pacjentek postmenopauzalnych ponoszone są wyłącznie w pierwszym roku po złamaniu.

Koszty sumaryczne leczenia osteoporozy zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
Sumaryczne koszty leczenia osteoporozy u pacjentek postmenopauzalnych

Czas po złamaniu	Koszt NFZ			Koszt NFZ + pacjent		
	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgowce	Złamanie biodra	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgowce	Złamanie biodra
Pierwszy rok	■	■	■	■	■	■
Drugi i kolejne lata	■	■	■	■	■	■

## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU MARKOWA

W niniejszym rozdziale przedstawiono sposób działania modelu „Global Health Economic Model for Denosumab” zaimplementowanego przez ██████████, który posłużył do przeprowadzenia analizy ekonomicznej. Poniższy opis został opracowany na podstawie opisu modelu „Global Health Economic Model for Denosumab” sporządzonego przez ██████████.[22]

### 4.1. Założenia modelu

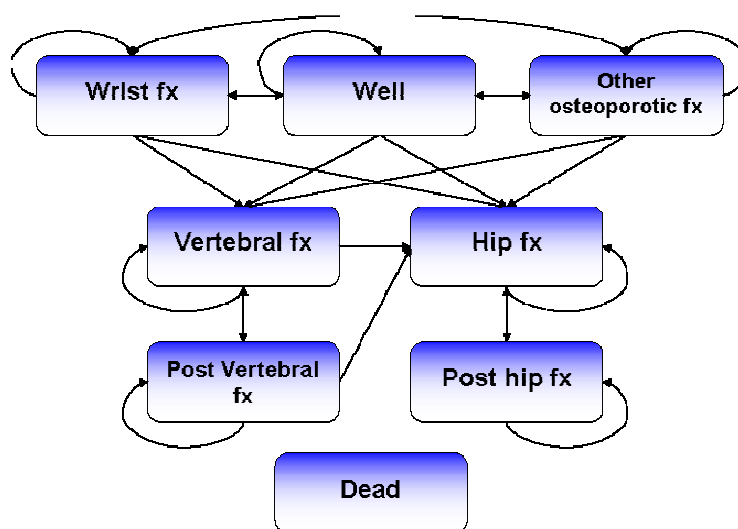
W modelu przyjęto następujące założenia:

- porównywano koszty i efekty zdrowotne terapii denosumabem oraz brakiem leczenia w populacji docelowej analizy,
- jako horyzont czasowy analizy przyjęto horyzont dożywotni (lub osiągnięcie przez pacjentki 100-ego roku życia),
- długość cyklu w modelu Markowa wynosi 6 miesięcy (z uwzględnioną korektą połowy cyklu),
- uwzględniono koszty wyznaczone zgodnie z przyjętą perspektywą analizy (płatnika publicznego – NFZ oraz perspektywa poszerzona – NFZ + płatnik),
- koszty jednostkowe procedur szpitalnych pochodzą z odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ,
- koszty jednostkowe leków refundowanych zostały wyznaczone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualne na dzień przeprowadzania analizy – zaczerpnięto je z platformy IKAR pro [55],
- koszty jednostkowe denosumabu określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualne na dzień przeprowadzania analizy – zaczerpnięto je z platformy IKAR pro [55], oraz od Podmiotu Odpowiedzialnego,
- schematy leczenia pacjentek z osteoporozą bez złamań oraz ze złamaniami ustalono w oparciu o retrospektywne badanie kosztowe (OSTEO 2009),
- użyteczności uzyskano w wyniku przeszukania systematycznego baz doniesień medycznych,
- pacjentkom, u których wystąpiło złamanie kręgosłupa ograniczany jest zestaw możliwych przyszłych złamań (które mogą wystąpić w kolejnych cyklach modelu) do złamań kręgu oraz złamań biodra,
- pacjentkom, u których wystąpiło złamanie biodra ograniczany jest zestaw możliwych przyszłych złamań (które mogą wystąpić w kolejnych cyklach modelu) jedynie do złamań biodra,
- zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [21] dyskontowanie kosztów i użyteczności przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednio 5-procentowej i 3,5-procentowej stopy dyskontowej (w skali rocznej).

## 4.2. Struktura modelu

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

**Schemat 1.**  
Schemat przejść i stanów uwzględnionych w modelu obliczeniowym



Przebieg choroby pacjentek przybliżony jest za pomocą modelu Markowa, którego stany odpowiadają kolejnym stadiom choroby. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie przedstawiony jest na schemacie powyżej (Tabela 41). Kierując się czytelnością schematu pominięto na nim wyznaczenie przejść do stanu zgonu (Dead), jednakże w modelu przejście takie zdefiniowane jest dla każdego ze stanów.

**Tabela 41.**  
Definicja i charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu Markowa

Stan w modelu	Charakterystyka stanu
Well	Pacjenci bez złamań osteoporotycznych
Wrist fx	Pacjenci ze złamaniem nadgarstka
Hip fx	Pacjenci ze złamaniem kości udowej
Vertebral fx	Pacjenci ze złamaniem kręgowym
Other osteoporotic fx	Pacjenci ze złamaniami osteoporotycznymi oprócz złamań biodra, kręgu oraz nadgarstka
Post Vertebral fx	Pacjenci po złamaniu kręgowym
Post hip fx	Pacjenci po złamaniu biodra

Stan w modelu	Charakterystyka stanu
Dead	Zmarli

W modelu określono osiem stanów zdrowia: well, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture, other osteoporotic fracture, post hip fracture, post vertebral fracture oraz dead. Definicje i charakterystyki stanów uwzględnionych w modelu można odnaleźć w powyższej tabeli (Tabela 41).

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

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

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

Przedstawiona hierarchiczna struktura modelu prowadzi do niedoszacowania liczby rejestrowanych w modelu mniej poważnych typów złamań (złamań nadgarstka, innych typów złamań oraz, w przypadku pacjentki ze złamaniem biodra, również złamań kręgowych). Większość modeli mikrosymulacyjnych (z zaimplementowaną pamięcią historii choroby pacjentki) pozwala na rejestrację złamań wielokrotnych, jednakże ze względu na brak danych, dla danego zdarzenia koncentrują się one tylko na złamaniach o najpoważniejszych konsekwencjach [56–58]. W konsekwencji pominięte w prezentowanym modelu Markowa złamania w znacznej części są również pomijane w mikrosymulacyjnym podejściu do modelowania przebiegu choroby pacjentki.



#### 4.2.1. Dostosowywanie wskaźnika złamań

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

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

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

Szczegółowe podsumowanie kolejnych kroków działania mechanizmu kompensacji prezentuje się następująco:

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

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

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

### 4.3. Przebieg symulacji

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

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

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

oraz efektów zdrowotnych:

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

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

Dla wygenerowanego w ten sposób przebiegu choroby następnie obliczane są:

- średni koszt leczenia pacjenta,
- średnia długość życia skorygowana jakością (QALY),
- średnia długość życia (LY),
- 10 letnie ryzyko wystąpienia złamania biodra,
- 10-letnie ryzyko wystąpienia złamania klinicznie istotnego złamania kręgu,
- 10-letnie ryzyko wystąpienia złamania nadgarstka,
- 10-letnie ryzyko wystąpienia innego złamania osteoporotycznego,
- NNT.

Model umożliwia przeprowadzenie analizy probabilistycznej (PSA), która polega na wielokrotnym powtórzeniu (określoną liczbę razy) obliczeń opisanych powyżej. Dla każdej kohorty losowane są od-

dzielnie (na podstawie określonych rozkładów) wartości parametrów kosztowych, użyteczności i efektywności leków, w szczególności:

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

Losowanie każdego parametru odbywa się zgodnie z zadanymi rozkładami. Wszystkie parametry poza współczynnikami hazardu losowane są z rozkładu normalnego związanego z niepewnością oszacowania średnich tych parametrów, które ze względu na centralne twierdzenie graniczne, mają rozkład normalny. Rozkład średnich wartości parametrów wykorzystywany w modelu do generowania parametrów nie powinien być mylony z rozkładami samych parametrów, które często mogą być i są skośne.

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

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

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

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

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

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

## 4.4. Prawdopodobieństwa

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

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

Ryzyko wystąpienia u pacjenta złamania wyznaczone jest za pomocą wzoru:

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

### 4.4.1. Wprowadzenie do BMD

Badanie densytometryczne kości (BMD) jest pomiarem gęstości minerałów tkanki kostnej. Badanie opiera się na wykorzystaniu zjawiska pochłaniania promieniowania rentgenowskiego przez tkanki (technika zwana absorpcjometrią) lub tłumienia przez nie ultradźwięków. Najbardziej użyteczną metodą jest pierwsza z wymienionych tzw. metoda absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego, dająca obraz dobrej jakości, pozwala ona na skrócenie czasu badania i nie naraża osoby badanej na znaczące dawki promieniowania. Metoda ta pozwala wyznaczyć gęstość minerałów tkanki kostnej kręgosłupa, kości udowej lub całego szkieletu.

Badania prospektywne i kliniczno-kontrolne wskazują na istnienie odwrotnej zależności pomiędzy poziomem BMD a ryzykiem wystąpienia złamań u pacjentki [59]. Wspomniana zależność znalazła miejsce w kryteriach diagnostyki osteoporozy wg. WHO. Uzyskany poziom BMD wyznaczony dla szyjki kości udowej (będącym pomiarem referencyjnym z wykorzystaniem metody absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego [60]) o wartości poniżej 2,5 odchyłeń standardowych od średniej uzyskiwanej dla zdrowych młodych kobiet stanowi kryterium diagnostyki osteoporozy.

Poziom BMD jest również jednym z współczynników determinujących prawdopodobieństwo wystąpienia złamań odpowiadającym za ok. 15% jego całkowitej wartości [61]. Siła związku (wzrost ryzyka związany ze spadkiem BMD o odchyleniu standardowym - SD) jest porównywalny z związkiem pomiędzy wzrostem ciśnienia o SD a udarem i silniejsza niż związek pomiędzy wzrostem o jedno SD stężenia cholesterolu w surowicy krwi a występowaniem choroby sercowo-naczyniowej [62].

### 4.4.2. BMD a relatywne ryzyko wystąpienia złamania

Związek pomiędzy wartością BMD a prawdopodobieństwem wystąpienia złamania wyznaczono względem wartości tych parametrów w populacji osób zdrowych. Wartość ryzyka względnego złama-

nia wyznaczana jest na spadek wartości BMD o wartość odchylenia standardowego tego parametru specyficznego dla danej grupy wiekowej. Związek ten ma więc charakter multiplikatywny [62].

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

$$RR_{fx/sd}$$

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

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

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

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

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

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

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

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

Uzyskana wartość  $RR_{BMD}$  zależy zarówno od wartości zmiennej Z-score analizowanej populacji oraz ryzyka względnego na odchylenie standardowe zmiennej BMD (dostosowanego do wieku w przypadku wyznaczania  $RR/SD$  dla złamania biodra). Poziom parametru Z-score można przyjąć na

poziomie stałym przy założeniu identycznego tempa obniżania się poziomu BMD w populacji generalnej i populacji chorych.

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

#### **4.4.3. BMD a ryzyko względne złamania – dane**

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

Wyznaczenie pierwszego, tj. Z-score sprowadza się do oszacowania wartości średniej i odchylenia standardowego BMD dopasowanych do wieku.

Wartości te na potrzeby modelu zgodnie z zaleceniami WHO uzyskano na podstawie danych z bazy NHANES III [59]. Gromadzone w badaniu NHANES dane umożliwiają wyznaczenie wartości średniej i odchylenia standardowego poziomu BMD z podziałem na 10-letnie grupy wiekowe. Do otrzymanych w ten sposób wartości średnich dopasowano prostą metodą regresji liniowej. Natomiast wartość odchylenia standardowego oszacowana została z wykorzystaniem średniej wartości tej statystyki ważonej liczebnością poszczególnych grup wiekowych.

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

Wartość ryzyka względnego wystąpienia złamania dla zmiany BMD o wartość jego odchylenia standardowego oszacowano w przypadku złamań kręgowych, nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego przez Marshall'a [63]. Odpowiednie wartości przyjęte dla poszczególnych typów złamań wyniosły: 1,8 dla złamania kręgowego (w przeglądzie wartość specyficzna dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa), 1,4 dla złamania nadgarstka (w przeglądzie wartość specyficzna dla odcinka dalszego kości promieniowej) oraz 1,5 dla innych złamań (w przeglądzie wartość specyficzna dla wszystkich typów złamań).

Przegląd Marshall-a obejmował również odpowiednie oszacowania dla złamania biodra, jednakże dla tego typu złamań odnaleziono przegląd 12 badań kohortowych (Johnell [64]) pozwalający na wyznaczenie wartości ryzyka względnego dostosowanego do wieku pacjenta. Szczegółowe wartości RRs/SD przyjęte na potrzeby modelu można odnaleźć w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.

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

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

#### 4.4.4. Ryzyko względne a wcześniejsze złamania

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

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

$$RR_{previous\_fracture}(age) = \frac{RR_{frac|prev\ frac}(age)}{prev_{frac}(age) * RR_{frac|prev\ frac}(age) + (1 - prev_{frac}(age))}$$

gdzie  $RR_{frac|prev\ frac}$  jest ryzykiem względnym wystąpienia złamania w populacji z wcześniejszymi złamaniami względem odpowiedniej wartości dla populacji bez złamań (dopasowanymi do wieku dla złamań biodra). Natomiast  $prev_{frac}$  jest dostosowaną do wieku częstotliwością występowania złamań w populacji zdrowych [65].

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

- $RR$  ( $RR_{frac|prev\ frac}$ ) przyjęto na poziomie ryzyka względnego poszczególnych typów złamań w populacji pacjentek z wcześniejszym złamaniem kręgowym (zarówno morfometrycznym jak i klinicznym),
- $prev_{frac}$  przyjęto na poziomie częstotliwości występowania złamań kręgowych dostosowanej do wieku.

#### 4.4.5. Ryzyko względne a wcześniejsze złamania – dane

Kanis et al. [66] przeprowadził w ramach przeglądu systematycznego meta-analizę ryzyk względnych wystąpienia złamania biodra dostosowanych do wieku na podstawie jedenastu badań kohortowych. Jednakże, analogicznych wyników nie odnaleziono dla innych typów złamań rozpatrywanych w modelu. W konsekwencji przyjęto dla nich wartości ryzyk względnych na poziomie uzyskanym w ramach meta-analiz przeprowadzonych na zmiennych niezależnych od wieku [67]. Odpowiednie ryzyka względne uzyskane przez Klotzbuecher-a [67] nie były skorygowane o wpływ poziomu BMD z racji tego ich wartości na potrzeby analizy zostały obniżone o 10%. Jednocześnie Klotzbuecher [67] wykazał brak podstaw do stwierdzenia różnicy istotnej statystycznie między ryzykami względnymi wystąpienia złamań w populacjach z historią morfometrycznego oraz klinicznego złamania kręgu. Do obliczania częstotliwości złamań wykorzystano częstotliwość uzyskaną dla morfometrycznych złamań kręgowych.

Częstotliwość występowania morfometrycznych złamań kręgowych została uzyskana na podstawie zapadalności złamań z badania EVOS/EPOS [68] uwzględniającej śmiertelność związaną ze złamaniami, które zostały dostosowane do uwarunkowań północno europejskich (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
Oszacowania częstotliwości występowania morfometrycznego złamania kręgu

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

#### 4.4.6. Całkowite ryzyko względne złamania

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

$$RR_{fracture}(age) = RR_{BMD}(age) * (RR_{previous\_fracture}(age) * P_{vertebral\_fx} + (1 - P_{vertebral\_fx})),$$

gdzie  $P_{vertebral\_fx}$  jest parametrem, którego wartość ustalono na poziomie odsetka pacjentek w populacji wyjściowej modelu z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi.



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

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

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

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

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

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

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

#### 4.6. Prawdopodobieństwo zgonu

Wystąpienie złamania wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa zgonu pacjenta. Efekt ten w pewnym stopniu utrzymuje się w kolejnych latach, jednakże trudno ocenić, przez jaki czas. W konsekwencji do modelu została dodana opcja umożliwiająca ograniczenie wpływu wcześniejszego

złamania na śmiertelność do 3, 5, 8 lub 10 lat poprzez uwzględnienie śmiertelności z populacji osób zdrowych i proporcji pacjentek ze złamaniami będących w stanie *post fracture* po wyznaczonym horyzoncie czasowym.

## 4.7. Dostosowanie ryzyk

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

- dla stanów absorpcyjnych (*death*):

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

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

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

## 4.8. Śmiertelność i częstość występowania złamań

### 4.8.1. Poziom bazowy częstotliwości złamań

Częstotliwość złamań przedstawiona w tabeli (Tabela 44) została uzyskana na podstawie publikacji Kanis 2000 [69]. W publikacji zamieszczono dane Szwedzkiego Departamentu Radiologii (Department of Diagnostic Radiology in Malmo) dotyczące złamań typu osteoporotycznego różnych odcinków kostnych, zebrane na podstawie rekordów pacjentek z lat 1987, 1991-1994. W niniejszej analizie wykorzystano współczynniki dla populacji kobiet dopasowując model regresji liniowej w celu uzyskania odpowiednich współczynników, zależnych od wieku pacjenta.

### 4.8.2. Prawdopodobieństwa zgonu

Dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej uzyskano na podstawie polskich tablic przeżywalności kobiet na rok 2012 opublikowanych przez GUS (Główny Urząd Statystyczny) [70].

### 4.8.3. Śmiertelność związana z wystąpieniem złamania biodra i złamania kręgu

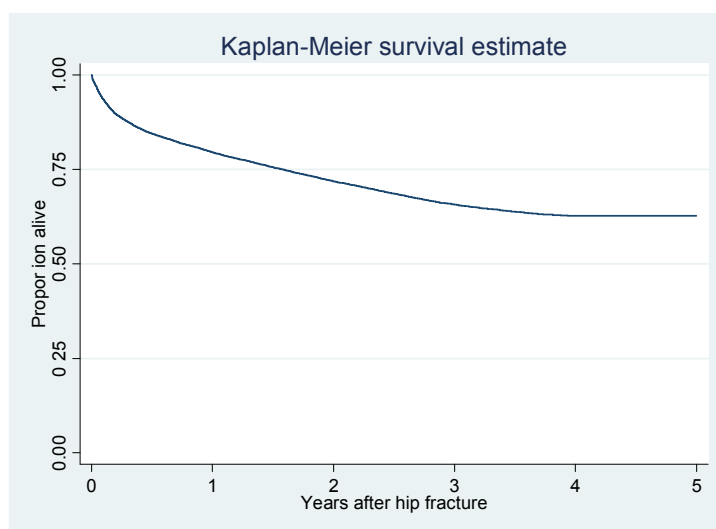
#### Złamanie biodra

Pacjenci ze złamaniem biodra mają wyższe niż populacja generalna prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu. Odpowiednie prawdopodobieństwa zostały oszacowane dla pierwszego roku niezależnie od

prawdopodobieństwa dla drugiego i kolejnych lat po wystąpieniu złamania na podstawie szwedzkiego rejestru hospitalizacji i zgonów [71]. Śmiertelność w pierwszym roku po złamaniu biodra oszacowano na podstawie odpowiedniej diagnozy (wg kodów ICD10) wśród 36 tys. kobiet w Szwecji w latach 1997-2001. Poziom śmiertelności w pierwszym roku jest wysoki by po początkowym szybkim spadku w kolejnych latach się stabilizować (Schemat 2). W konsekwencji przyjęto prawdopodobieństwo zgonu w pierwszym roku zostało oszacowane za pomocą modelu Poissona. Natomiast dla drugiego i kolejnych lat wykorzystano regresję Weibulla.

#### Schemat 2.

Wykres krzywej Kaplana-Meiera dla śmiertelności związanej ze złamaniem biodra



Odpowiednie wzory na prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu przyjmują postać:

- w pierwszym roku po złamaniu:

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

- oraz dla drugiego roku i kolejnych:

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

Wartości standaryzowanych współczynników śmiertelności wyznaczono jako iloraz wyżej wymienionych parametrów i śmiertelności dla szwedzkiej populacji kobiet w roku 2000 [72].

### Złamanie kręgowe

Z wystąpieniem złamania kręgowego związana jest klinicznie wyższa śmiertelność pacjentek [73–75]. Na potrzeby modelu wyznaczono odpowiednie prawdopodobieństwa dostosowane do wieku wystą-

pienia zgonu w pierwszym roku oraz w drugim i kolejnych w oparciu o badanie Johnell [76]. Dla pierwszego, podobnie jak dla złamania kręgowego skorzystano z modelu Poissona:

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

Dla oszacowania śmiertelności w drugim i kolejnych latach skorzystano z średniej śmiertelności uzyskanej dla okresu między 2-5 rokiem po złamaniu. Standaryzowane współczynniki śmiertelności po złamaniu kręgowym wyznaczono jako iloraz wyżej wymienionych parametrów i śmiertelności dla szwedzkiej populacji kobiet w roku 1994 [72].

Szczegółowe wartości ryzyk względnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 44).

**Tabela 44.**  
Częstotliwość złamań a prawdopodobieństwo zgonu

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

<sup>a</sup> Nie skorygowane o występowanie chorób współtowarzyszących

#### 4.8.4. Śmiertelność związana z innymi złamaniami osteoporotycznymi

Dane dotyczące ryzyka względnego wystąpienia zgonu w pierwszym roku po wystąpieniu innego złamania osteoporotycznego (*other fracture*) zostały opublikowane przez Barrett-a [77]. Ze względu na konieczność wyznaczenia jednej wartości dla stanu zawierającego wiele różnych typów złamań skorzystano ze średniej ważonej, gdzie wagi wyznaczono zgodnie z rozkładem częstotliwości występowania poszczególnych typów złamań odnalezione w badaniu Kanis 2000 [69]. Ze względu na niewielką wariancję pomiędzy uzyskanymi wynikami dla poszczególnych lat w modelu została ona przyjęta jako parametr stały – niezależny od wieku pacjenta.

Na potrzeby modelu założono, że inne złamania osteoporotyczne mają wpływ na śmiertelność jedynie w pierwszym roku po ich wystąpieniu.

Oszacowane parametry śmiertelności można odnaleźć w tabeli poniżej (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Śmiertelność w pierwszym roku po innym złamaniu osteoporotycznym**

Typ złamania	Złamania	Udział	Typ złamania	RR dla śmiertelności
Żebrowe	340	30%	Założenie*	1,0
Miednica	47	4%	Miednica	1,7
Kość ramienna bliższa	352	31%	Kość ramienna bliższa	1,4
Trzon kości ramiennej	117	10%	Kość ramienna	1,2
Obojczyk, łopatką, mostek	145	13%	Założenie*	1,0
Inne złamania kości udowej	52	5%	Inne złamania kości udowej	1,8
Piszczał, kość strzałkowa	98	9%	Piszczał, kość strzałkowa	1,1
<b>Całkowite</b>	<b>1 151</b>	<b>100%</b>		<b>1,2</b>

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

#### 4.8.5. Choroby współwystępujące i czas trwania wpływu złamania na śmiertelność

Badania [78–80] wskazują, że osteoporoza wiąże się z gorszym ogólnym stanem zdrowia w porównaniu do stanu zdrowia populacji generalnej, co sugeruje że wzrost śmiertelności po złamaniach osteoporotycznych nie powinien być w pełni przypisywany do samego złamania. Parker i Anand [81] oszacowali że ok. 33% zgonów w pierwszym roku po złamaniu biodra były całkowite niezwiązane z samym złamaniem, 42% prawdopodobnie były związane, a jedynie 25% było związanych bezpośrednio. W innym badaniu [82] przeprowadzonym na szwedzkiej populacji, zgony w pierwszym roku po złamaniu biodra jedynie w zakresie od 17% do 32% (w zależności od wieku) zostały przypisane do samego złamania. Uśredniając uzyskane dane, w modelu jedynie 30% oszacowanego wzrostu śmiertelności zostało związanych z wystąpieniem poszczególnych typów złamań.

Złamanie nadgarstka, zgodnie z odnalezionymi publikacjami [76, 83] nie prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnych złamań osteoporotycznych.

## 4.9. Kontynuacja terapii i utrzymywanie się efektu leczenia

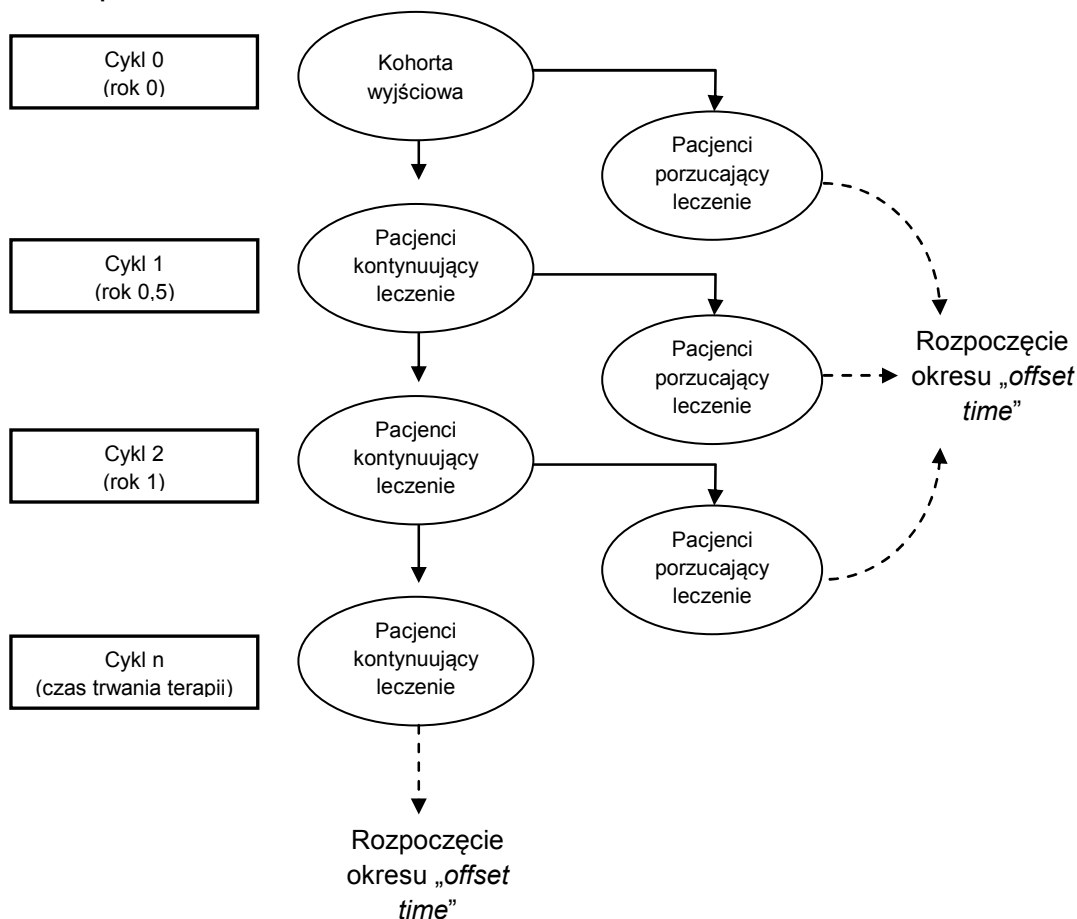
Oszacowanie efektów leczenia w analizach ekonomicznych opiera się zwykle na wynikach efektów zdrowotnych otrzymanych na podstawie badań RCT, przy jednoczesnym założeniu, że stosowanie się do leczenia w populacji generalnej pacjentek jest zbliżone do populacji osób biorących udział w badaniach RCT. Stosowanie się do leczenia, będzie miało szczególne znaczenie w przypadku osteoporozy ze względu na jej bezobjawowy przebieg do czasu wystąpienia złamania, a co za tym idzie mniejszą skłonność pacjentek do długotrwałego stosowania leków. Najprostszym rozwiązaniem

dla uwzględnienia porzucania leczenia przez pacjentek i jego wpływu na elementy analizy byłoby przyjęcie zerowych kosztów i efektów zdrowotnych po zaprzestaniu stosowania terapii. Takie założenie nie byłoby jednak zgodne z rzeczywistością gdyż efekty stosowanego leczenia utrzymują się przez pewien czas od momentu jego porzucenia, a więc nie pozostają bez wpływu na jakość życia i koszty związane z występowaniem złamań osteoporotycznych.

W rozważanym modelu, w zależności od interwencji, każdemu pacjentowi w każdym cyklu przypisano odpowiednie prawdopodobieństwa porzucenia leczenia, co z kolei powoduje obniżenie skuteczności stosowanej terapii w odniesieniu do pacjentek wciąż leczących się. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy, bazując na dostępnych doniesieniach naukowych [84, 85], ryzyko porzucenia terapii przypisano pacjentom przez kolejne 3 lata od momentu rozpoczęcia leczenia.

Schemat sposobu porzucania leczenia zastosowany w modelu zaprezentowano na rysunku poniżej (Schemat 3).

**Schemat 3.**  
**Schemat porzucania leczenia**



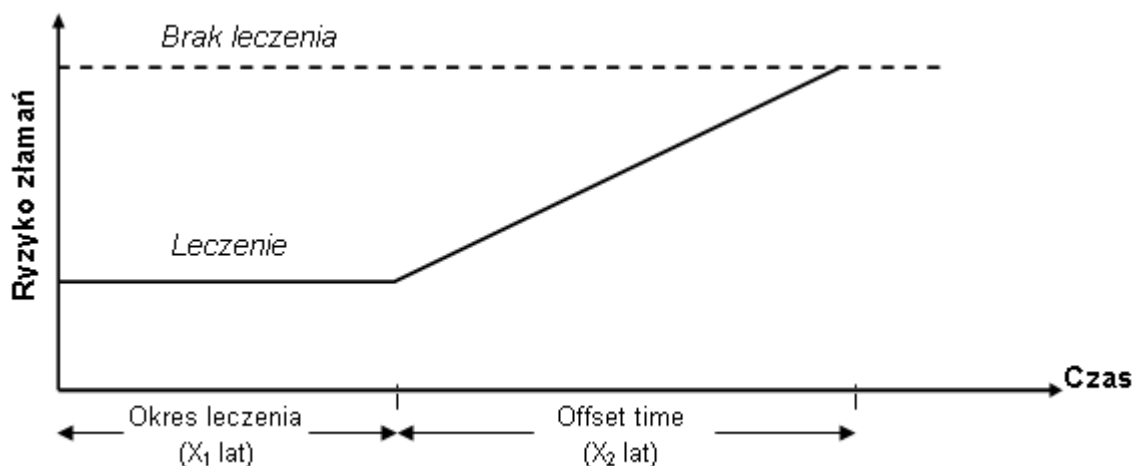
W podstawowym wariantcie analizy czas trwania leczenia osteoporotycznego, o ile pacjent nie porzuci terapii wcześniej, ustalony został na 5 lat. Długość leczenia konieczna do utrzymania efektu osteoporozy nie jest dokładnie określona, jednakże nie istnieją wiarygodne dowody na to, że leki stosowane w

osteoporozie zapobiegają złamaniom po 4-5 latach leczenia z tego powodu rekomendowany jest 5-letni okres trwania terapii. [86]

Dokładny stopień redukcji ryzyka złamań po zaprzestaniu stosowania terapii nie jest znany, ale zwykle przyjmuje się utrzymujący się przez jakiś czas (*offset time*) efekt leczenia. W czasie określanym jako „*offset time*” ( $X_2$ ) przyjęto liniowy spadek redukcji ryzyka złamań do zera (Wykres 2), natomiast sam „*offset time*” modelowany był w oparciu o dwa alternatywne założenia:

- przyjęto, że „*offset time*” będzie odpowiadał długości trwania terapii (*treatment period*) do momentu porzucenia leczenia ( $X_1=X_2$ ), co w konsekwencji powoduje jego skrócenie w przypadku pacjentek, którzy porzucą leczenie przed założonym właściwym czasem trwania terapii (*dynamic offset time*);
- wszystkim pacjentom, niezależnie od czasu trwania terapii, przypisano tę samą, ustaloną arbitralnie długość okresu „*offset time*” (*fixed offset time*).

Wykres 2.  
Efekt leczenia



W podstawowym wariantcie analizy przyjęto pierwsze rozwiązanie (*dynamic offset time*) dla redukcji efektu leczenia, niemniej jednak, użytkownik może zmienić ustawienia bazowe wybierając pewną, dowolnie przez siebie wybraną, stałą długość okresu „*offset time*”. Dodatkowo istnieje możliwość całkowitego pominięcia porzucenia leczenia w modelu (*persistence – off*), co jest równoznaczne z tym, że wszyscy pacjenci będą leczeni przez całkowity okres trwania terapii przyjęty w modelu.

#### 4.9.1. Dane dotyczące odsetków pacjentek kontynuujących leczenie

W celu określenia odsetka pacjentek kontynuujących terapię skorzystano z badania SARA [87] opisującego stosowanie i przerywanie leczenia osteoporotycznego wśród szwedzkich pacjentek (polskie dane w tym zakresie nie były dostępne). Badaniem objęto populację 53 364 pacjentek powyżej 50 roku życia, leczonych z powodu osteoporozy pierwotnej preparatami alendronianu, rizedronianu, ranelinianu strontu oraz raloksyfenu. Odsetki pacjentek kontynuujących terapię oszacowano w oparciu o

dane pochodzące z Szwedzkiego Rejestru Preskrypcji (*Swedish Prescription Register*). Wyniki uzyskane w badaniu SARA [87] przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 46).

W ramach dodatkowego przeszukiwania baz informacji medycznych w celu odnalezienia danych opisujących przerywanie leczenia bisfosfonianami odnaleziono przegląd systematyczny Kothawala 2007 [88] dotyczący stosowania się do leczenia osteoporotycznego. Dane uzyskane w ramach przeglądu nie odpowiadały jednak w pełni założeniom niniejszej analizy, gdyż w ramach metaanaliz przeprowadzonych na potrzeby przeglądu włączane były także badania dotyczące m.in. stosowania się do leczenia HTZ czy też stosowania się do leczenia osteoporozy typu wtórnego. W związku z powyższym wykorzystano dane uzyskane w ramach badania SARA [87], gdyż były to dane najbardziej odpowiadające założeniom przyjętym w niniejszej analizie.

**Tabela 46.**  
**Odsetki pacjentek kontynuujących leczenie (SARA) [87]**

Miesiąc leczenia	Odsetek osób leczących się
1	91%
3	74%
6	62%
12	46%
24	29%
36	16%

Dane dotyczące kontynuacji leczenia dla terapii denosumabem przyjęto w oparciu o wyniki badania DAPS [89] – wieloośrodkowego, randomizowanego, niezaślepionego badania przeprowadzonego w celu określenia stosowania się do terapii, preferencji i satysfakcji z leczenia denosumabem i alendronianem w populacji kobiet ze zdiagnozowaną osteoporozą pomenopauzalną. Pacjenci poddani terapii denosumabem byli o 50% mniej skłonni do przerywania terapii w porównaniu do pacjentek leczonych alendronianem. Odsetki pacjentek nie kontynuujących leczenia denosumabem uzyskano poprzez przemnożenie odpowiedniego odsetka osób uzyskanego z badania SARA [87] przez 0,50.

#### 4.9.2. Dane dotyczące długości okresu offset time

W celu określenia sposobu modelowania okresu offset time przeszukiwano bazę Medline przez PubMed [42] poszukując badań dotyczących długości utrzymania się efektów leczenia osteoporozy oraz sposobu zanikania tych efektów po zakończeniu lub porzuceniu terapii denosumabem. Odnaleziono jedną publikację dotyczącą denosumabu (Miller 2008 [90]), dodatkowo otrzymano od Zamawiającego dokument zawierający dane dotyczące zakończonego badania odnoszącego się do problemu utrzymywania się efektów leczenia denosumabem [91].



Utrzymywanie się efektów leczenia w przypadku publikacji dotyczących denosumabu opisywano w odniesieniu do zmieniającego się na przestrzeni kolejnych miesięcy od zakończenia terapii poziomu BMD mierzonego w różnych odcinkach kostnych lub w odniesieniu do markerów biochemicznych obrotu kostnego.

Wyniki uzyskane w oparciu o odnalezione publikacje, ze względu na charakter opisywanych zależności (zależność spadku poziomu BMD od czasu od momentu zakończenia terapii) nie pozwalają na jednoznaczne określenie czasu utrzymywania się efektów leczenia w odniesieniu do złamań osteoporotycznych. Ze względu na powyższe, na potrzeby niniejszej analizy założono maksymalny okres utrzymywania się tych efektów na jeden rok (okres *offset time*). Zgodnie z zaobserwowanymi zależnościami przyjęto założenie dotyczące liniowego spadku utrzymujących się efektów oraz dynamiczną długość okresu *offset time* zależną od czasu trwania terapii.

Mając na uwadze niepewność przyjętych założeń, w ramach scenariuszy analizy wrażliwości badano wpływ wydłużenia okresu *offset time* do dwóch lat oraz stałą (*fixed*) długość tego okresu na wyniki końcowe niniejszej analizy.

Szczegółowy opis badań uwzględnionych w ramach analizy okresu utrzymywania się efektów leczenia po jego zakończeniu odnaleźć można w aneksie (rozdz. 13.3).

## 5. WYNIKI

### 5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą pierwotną średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnym horyzoncie czasowym wynosi [redacted] dla denosumabu oraz [redacted] dla placebo. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a placebo wynosi [redacted] (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania denosumabu oraz placebo przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.  
Wyniki oceny klinicznej

Lek	Denosumab Średnia [CI95%]	Placebo Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
<b>QALY</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY (zdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY (niezdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>10 letnie ryzyko złamań na pacjenta:</b>			
Złamanie biodra	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Złamanie kręgowce	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Złamanie nadgarstka	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne złamanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>NNT*</b>			[redacted]

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

### 5.2. Wyniki analizy podstawowej

#### 5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu wynosi [redacted], zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku braku leczenia (placebo) wynosi [redacted]. Terapia denosumabem jest więc droższa od braku leczenia (placebo). Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a placebo wynosi [redacted] zł i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast placebo wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu zamiast placebo jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████████.

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

**Tabela 48.**  
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	Denosumab Średnia [CI95%]	Placebo Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania terapii (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty związane ze złama- niami (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR (QALY) (zł)			██████
Cena zbytu netto denosu- mabu (zł)		██████	
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			██████████

### 5.2.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem denosumabu wynosi ██████████, zaś średni koszt na jednego pacjenta w przypadku braku leczenia (placebo) wynosi ██████████. Terapia denosumabem jest więc droższa od braku leczenia (placebo). Różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a placebo wynosi ██████████ i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast placebo wynosi ██████████ i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu zamiast placebo jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi ██████████.

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

Tabela 49.  
Wyniki analizy podstawowej – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	Denosumab Średnia [CI95%]	Placebo Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty leków (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania terapii (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty związane ze złama- niami (zł)	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite (zł)	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR (QALY) (zł)			██████████
Cena zbytu netto denosu- mabu (zł)		██████████	
Cena progowa dla ICUR (QALY) (zł)			██████████

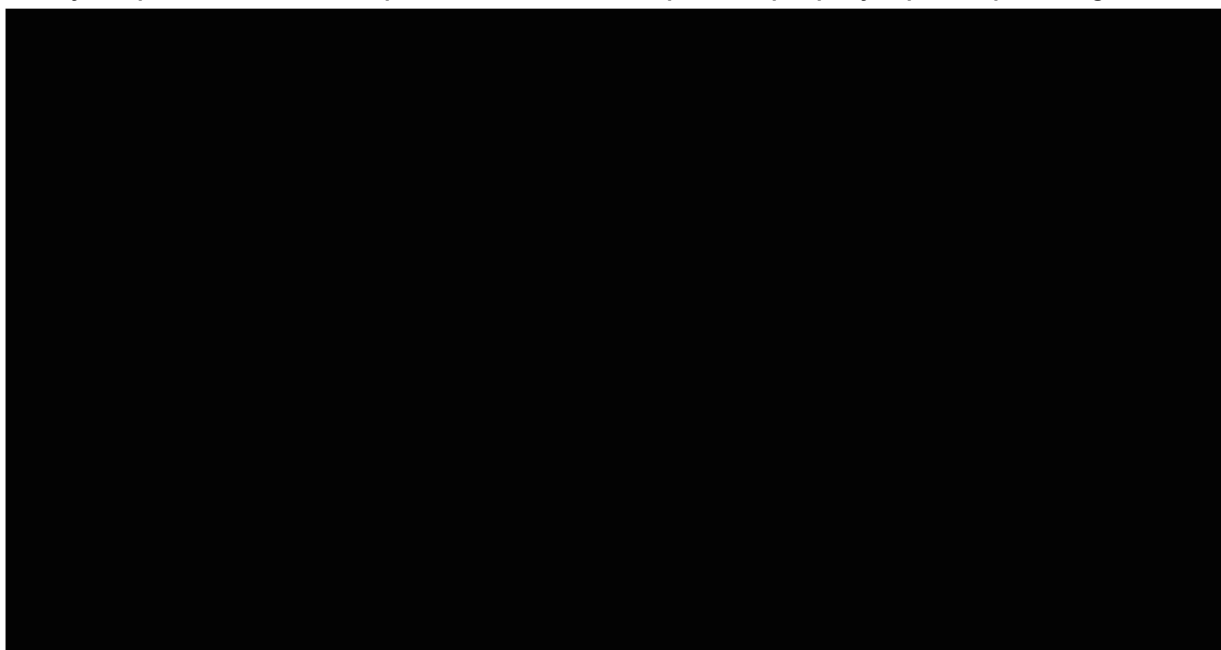
## 5.3. Analiza PSA

### 5.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

#### 5.3.1.1. QALY

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

W drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się ██████████ punktów, wskazując, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem jest zdominowana przez terapię placebo (daje gorsze efekty zdrowotne przy wyższych kosztach). W pierwszej ćwiartce wykresu znajduje się odpowiednio ██████████ punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż brak leczenia (placebo).

**Wykres 3.****Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu z placebo – perspektywa płatnika publicznego**

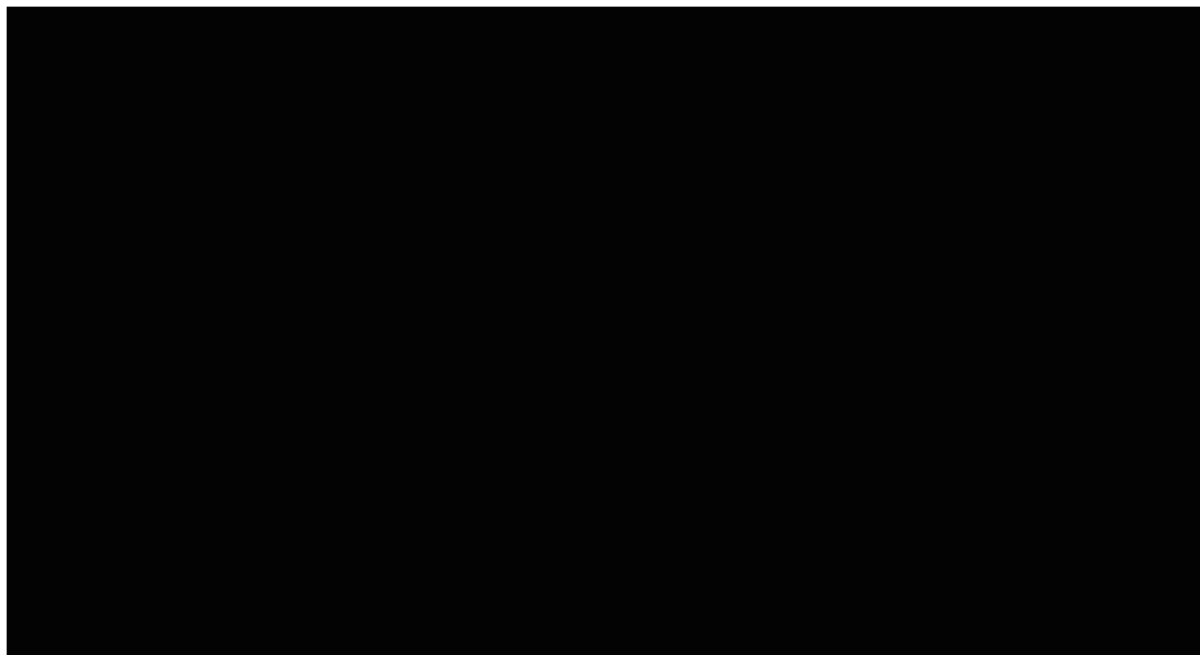
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 50).

**Tabela 50.****Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa płatnika publicznego**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
DENO vs PLC	■	■	■	■

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania denosumabu i placebo.

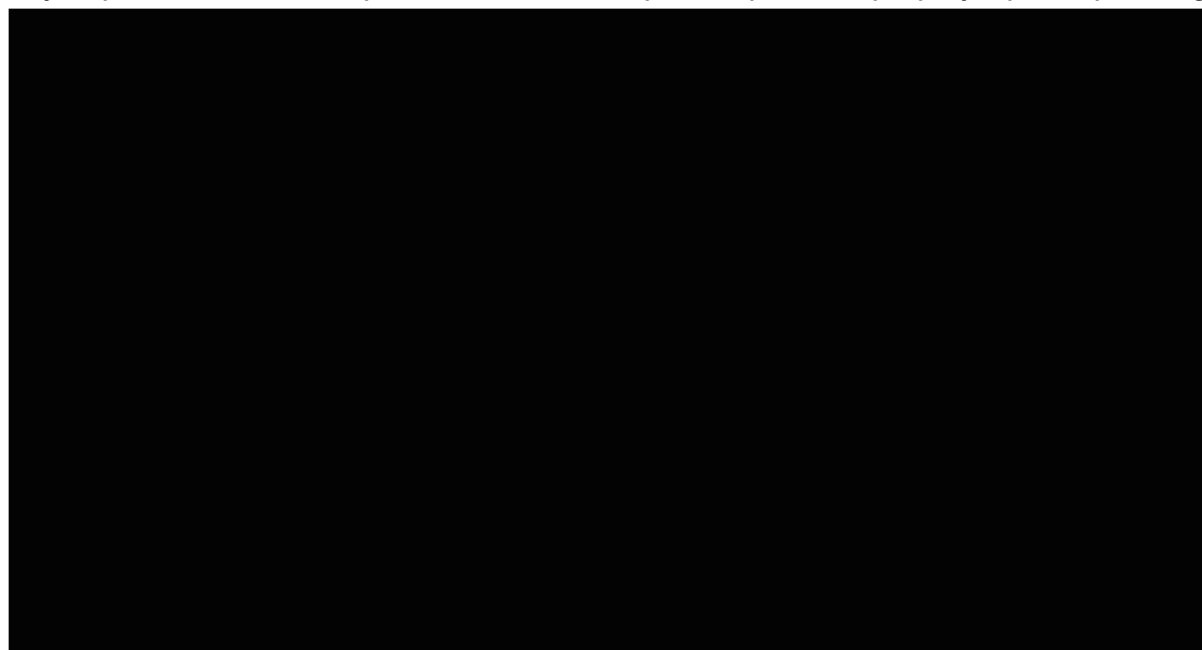
Analizując krzywe opłacalności (Wykres 4) można ocenić, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii denosumabem, wynoszące ■ dla progu o zerowej wartości, utrzymuje się na tym poziomie aż do progu wynoszącego ■ od którego zaczyna rosnąć do poziomu ■ dla progu wynoszącego ok. ■ i osiąga ■ dla progu ok. ■

**Wykres 4.****Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania denosumab vs placebo – perspektywa płatnika publicznego****5.3.2. Poszerzona perspektywa płatnika publicznego****5.3.2.1. QALY**

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

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się [REDACTED] punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia denosumabem wiąże się z wyższymi kosztami, ale jednocześnie daje lepsze efekty zdrowotne niż brak leczenia (placebo).



**Wykres 6.****Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania denosumab vs placebo – poszerzona perspektywa płatnika publicznego****5.4. Analiza wrażliwości****5.4.1. Scenariusze analizy wrażliwości**

W poniższej tabeli (Tabela 52) scharakteryzowano scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości. W arkuszu kalkulacyjnym wybór odpowiedniego scenariusza jest możliwy za pomocą opcji *Choose appropriate scenario* dostępnej na zakładce *Main*.

**Tabela 52.****Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości**

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1a		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM.
1c		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
2a		Na podstawie Hiligsmann 2008 [37]	
2b	Na podstawie Peasgood 2009 [36]		



Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
3	Dostosowany wskaźnik złamań (wyłączony mechanizm kompensacji liczby złamań)	Włączony mechanizm kompensacji liczby złamań	W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto konserwatywne założenie o rejestrowaniu jedynie pojedynczych i wyizolowanych złamań o najpoważniejszych konsekwencjach. Skutkiem takiego podejścia może być niedoszacowanie w modelu liczby złamań kręgowych, złamań kości nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych, których nieuwzględnienie ma pewien wpływ na uzyskiwane wyniki symulacji. Celem zniwelowania wspomnianego ograniczenia konstrukcji modelu w ramach niniejszego scenariusza analiza wrażliwości włączono do niego mechanizm kompensacji liczby występujących wyżej wymienionych typów złamań. Szczegółowy opis funkcji dostosowującej wskaźnik złamań odnaleźć można w rozdziale 4.2.1.
4	Porzucanie leczenia (uwzględnione)	Brak porzucania leczenia	W konsekwencji bezobjawowego przebiegu osteoporozy, kosztów oraz uciążliwej dla pacjentów metody podawania leków pacjent, u którego zdiagnozowano to schorzenie zazwyczaj w niedługim czasie po rozpoczęciu terapii zaprzestaje jej kontynuacji, co uwzględnione zostało w podstawowym scenariuszu analizy. W niniejszym scenariuszu analizy wrażliwości badano wpływ założenia o braku porzucania leczenia na wyniki końcowe analizy.
5	Modelowanie okresu <i>offset time</i> – por. rozdz. 4.9.2 ( <i>dynamic offset time</i> )	<i>fixed offset time</i>	Istnieje niewiele badań dotyczących wpływu dokładnego czasu trwania terapii na jej skuteczność, sposobu zanikania efektu leczenia i długości utrzymywania się tego efektu po zakończeniu terapii. W związku z powyższym ramach niniejszego scenariusza analizy wrażliwości wszystkim pacjentom, niezależnie od czasu trwania terapii, przypisano tę samą, ustaloną na 1 rok długość okresu <i>offset time</i> ( <i>fixed offset time</i> ) i zbadano wpływ takiego założenia na wyniki końcowe analizy.
6	Długość okresu <i>offset time</i> dla denosumabu (1 rok)	2 lata	W ramach niniejszego scenariusza analizy wrażliwości zdecydowano się zbadać wpływ wydłużonego do dwóch lat okresu <i>offset time</i> dla denosumabu.
7	Koszty innych złamań osteoporotycznych (uśredniony koszt złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka)	Na poziomie kosztów minimalnych	Do badania ankietowego nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamanie biodra, kręgu czy nadgarstka. W tej sytuacji w ramach scenariusza podstawowego analizy zdecydowano się na przypisanie kosztom innych złamań osteoporotycznych uśrednionych kosztów złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka. W ramach niniejszego scenariusza analizy wrażliwości przyjęto, że koszt innych złamań osteoporotycznych odpowiadać będzie najniższemu z kosztów oszacowanych dla wszystkich typów złamań, to znaczy, że koszt ten będzie zbliżony do kosztów związanych ze złamaniem nadgarstka.
8	Wysokość marży hurtowej (5%)	6%	Wysokość marży hurtowej obowiązująca w 2013 roku.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
9a		Odsetek pacjentów z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi równy 100%	Testowanie wpływu skrajnej wartości parametru na wyniki analizy.
9b	Charakterystyki wejściowe populacji: wartość granicznego współczynnika T-score szyjki kości udowej (-2,16), startowy wiek kohorty (72 lata), odsetek pacjentów z wcześniejszymi złamaniami (23,6%)	Wartość granicznego współczynnika T-score na poziomie -2,5	W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto charakterystyki wyjściowe populacji za badaniami RCT, na podstawie których określono efektywność denosumabu. W niniejszych scenariuszach analizowano wpływ parametrów dotyczących startowego wieku kohorty oraz wartości granicznego współczynnika T-score, przyjmując wartości obu parametrów zgodnie z definicją populacji docelowej (pacjentki powyżej 60 r.ż. oraz wartość współczynnika T-score <-2,5). Testowano zarówno wpływ zmiany wartości każdego z omawianych parametrów osobno (scenariusz 9b i 9c), jak również jednoczesną zmianę obu parametrów (scenariusz 9d). Odsetek pacjentów z wcześniejszym złamaniem kręgowym pozostawiono na poziomie domyślnej wartości (23,6%) z powodu braku danych umożliwiających określenie wartości tego parametru w populacji docelowej analizy.
9c		Startowy wiek kohorty równy 60 lat	
9d		Wartość granicznego współczynnika T-score na poziomie -2,5 oraz startowy wiek kohorty 60 lat	
10a	Charakterystyki wejściowe populacji (Tabela 5) oraz dane dotyczące efektywności (Tabela 6)	Dane dla populacji wysokiego ryzyka: charakterystyki wejściowe – (Tabela 5); współczynniki RR – (Tabela 6)	W niniejszych scenariuszach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy dla subpopulacji wyróżnionych w ramach analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2013 [20]
10b		Dane dla populacji zwiększonego ryzyka: charakterystyki wejściowe rozdział 3.2.1 – (Tabela 5); współczynniki RR – rozdział 3.2.1 (Tabela 6)	
11a	Wpływ złamań na zwiększenie prawdopodobieństwa zgonu – por. rozdz. 4.6 (8 lat)	3 lata	Testowanie wpływu wartości skrajnych parametru na wyniki analizy
11b		Dożywotni	
12	Nieistotne statystycznie różnice w efektach zdrowotnych dla porównania DENO vs PLC (uwzględnione)	Nieuwzględnione	Ze względu na występujące braki istotnych statystycznie różnic w ocenie skuteczności porównywanych opcji, w przypadku ich wystąpienia, w ramach niniejszego scenariusza analizy wrażliwości, przyjęto założenie o jednakowej skuteczności porównywanych terapii. Dla porównania denosumabu z placebo różnice nieistotne statystycznie zidentyfikowano jedynie w odniesieniu do złamań nadgarstka. Efekt leczenia w tym przypadku przyjęto na poziomie równym 1.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
13	Koszt podania denosumabu (uwzględniony)	Nieuwzględniony	W niniejszym scenariuszu przyjęto założenie o braku kosztów związanych z podaniem denosumabu (brak dodatkowych wizyt specjalistycznych związanych z podaniem denosumabu w porównaniu do standardowej terapii osteoporozy). Zgodnie z wytycznymi zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego Prolia® podanie denosumabu należy wykonywać przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania, w związku z czym podanie takie może zostać wykonane również w ramach opieki pielęgniarskiej, która rozliczana jest roczną stawką kapitacyjną. W scenariuszu tym przyjęto, iż koszt podania denosumabu w ramach opieki pielęgniarskiej nie stanowi kosztu różniącego analizowanych opcji terapeutycznych.
14	Efektywność denosumabu (na podstawie wyników metaanalizy)	Na podstawie badania FREEDOM rozdział 3.2.1 (Tabela 6)	W niniejszym scenariuszu przyjęto efektywność denosumabu zgodnie z wynikami badania FREEDOM, z którego zaczerpnięto wyjściowe charakterystyki pacjentów uwzględnione w modelu.

## 5.4.2. Wyniki analizy wrażliwości

### 5.4.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

W tabelach poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania denosumabu z placebo w zależności od przyjętej perspektywy (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 53.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO vs PLC – perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab		Całkowite – placebo		Inkrementalne			Czy różnica istotna <sup>a</sup>	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 9a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 9b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 9c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 9d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Całkowite – denosumab		Całkowite – placebo		Inkrementalne			Czy różnica istotna <sup>a</sup>	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 14	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Tabela 54.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO vs PLC – poszerzona perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	Całkowite – denosumab		Całkowite – placebo		Inkrementalne			Czy różnica istotna <sup>a</sup>	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 1c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 7	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Całkowite – denosumab		Całkowite – placebo		Inkrementalne			Czy różnica istotna <sup>a</sup>	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz 8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 9a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 9b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 9c	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 9d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 10a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 10b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 11a	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 11b	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz 14	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

#### 5.4.2.2. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

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

Największy wpływ na rezultaty analizy mają parametry związane z wyjściowymi charakterystykami populacji oraz danymi dotyczącymi efektywności denosumabu. Przyjęcie charakterystyk oraz efektywności dla populacji zwiększonego ryzyka (scenariusz 10b) p [REDACTED] [REDACTED] (w zależności od perspektywy). Z kolei wprowadzenie do modelu wyłącznie pacjentek z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi (scenariusz 9a [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] a placebo. [REDACTED] [REDACTED]

Wpływ na końcowe wyniki ma także przyjęcie zerowej wartości dla stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych (scenariusz 1b), co jest konsekwencją przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego analizy.

## 6. WALIDACJA

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu „[REDACTED]” [22] przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu alternatywnych wartości parametrów (w tym wartości skrajnych). Przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

W tabeli poniżej (Tabela 55) przedstawiono zmiany parametrów uwzględnione w procesie walidacji wewnętrznej oraz oczekiwane i uzyskiwane – po wprowadzeniu poszczególnych zmian – wyniki analizy. Zaprezentowane dane odnoszą się do wyników uzyskiwanych po wprowadzeniu wszystkich poprawek związanych z wykrytymi w procesie walidacji błędami. W celu zachowania przejrzystości danych prezentowanych w poniższej tabeli, jako oceniane wyniki analizy przedstawione zostały wyłącznie wyniki bezpośrednio związane z poszczególnymi zmianami w ustawieniach modelu (np. QALY przy zmianie horyzontu czasowego) – przy uwzględnieniu poszerzonej perspektywy płatnika. Niemniej jednak w trakcie procesu walidacji analizowane były również pozostałe kategorie wynikowe, zarówno te pośrednio związane z daną zmianą (np. ICUR przy zmianie ceny preparatu), jak i te niezwiązane z daną zmianą (np. koszt placebo przy zmianie ceny denosumabu).

Tabela 55.  
Walidacja wewnętrzna modelu

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
<b>Ustawienia ogólne modelu</b>						
Horyzont czasowy	Modeling horizon	dożywotni	5 lat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stopa dyskontowa dla kosztów	DiscountRate_Costs	5%	0%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	DiscountRate_Effects	3,5%	0%			
			5%			
<b>Charakterystyka pacjentów</b>						
Wiek początkowy	Start age	72 lata	50 lat			
			80 lat			
Odsetek pacjentów z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi	Prevalent fracture	23,6%	0%			
			100%			
Wartość graniczna współczynnika T-score	T-score	-2,16	-4			
			-1			
<b>Naturalny przebieg choroby / skuteczność terapii</b>						
Okres wpływu złamań na zwiększoną śmiertelność	Years of post hip/vert mortality	8 lat	3 lata			
			lifetime (dożywotni)			
Nadwyżka zwiększonej śmiertelności spowodowana występowaniem złamań	Excess mortality rel. to fracture	30%	0%			

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Okres <i>offset</i> dla denosumabu	Denosumab <i>offset</i> time	1 rok	0 lat			
			5 lat			
<b>Zużycie zasobów / koszty jednostkowe</b>						
Czas trwania leczenia	Treatment duration	5 lat	1 rok			
			10 lat			
Cena (zbytu netto) denosumabu	Ex-factory price	730 zł	0 zł			
			365 zł			
			1460 zł			
Marża hurtowa	Wholesale margin	5%	0%			
			10%			
<b>Pozostałe parametry modelu</b>						
Uwzględnienie przerwania terapii	Persistence	on (Uwzględnione)	off (Nieuwzględnione)			

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

## 6.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji oparto się na przeprowadzonym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania i odnalezionych analiz przedstawiono w aneksie w rozdziale 13.2.

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

Tabela 56.  
Porównanie uzyskanych wyników w obrębie analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy

Publikacja	Horyzont czasowy	Populacja	Interwencja	QALY	Różnica w QALY
Wyniki niniejszej analizy	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab	■	■
			Brak leczenia	■	
Hiligsmann 2010 [92]	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab	■	■
			Brak leczenia	■	
Jönsson et al.(2011) [93]	Dożywotni	Kobiety po menopauzie, rozpoczynające leczenie osteoporozy w Szwecji	Denosumab vs. brak leczenia	_____	■
Davies 2011 (ISPOR) [94]	Dożywotni	Kobiety w wieku 70 lat z BMD T-score -2,5 (bez wcześniejszych złamań)	Denosumab	■	■
			Brak leczenia	■	
		Kobiety w wieku 70 lat z BMD T-score -2,5 (z wcześniejszymi złamaniami)	Denosumab	■	■
			Brak leczenia	■	
Darba 2011 (ISPOR)[95]	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab	■	■
			Brak leczenia	■	
Athanasakis 2011 (ISPOR) [96]	10 lat	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab vs. brak leczenia	_____	■
Chau 2012	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM*	Denosumab	■	■
			Brak leczenia	■	
		Populacja z dużym ryzykiem złamań (wiek powyżej 70 lat, T-score ≤ -3.0 SD)	Denosumab	■	■
			Brak leczenia	■	
		Wiek powyżej 75 lat	Denosumab	■	■
			Brak leczenia	■	
Wiek powyżej 75 lat oraz nietolerancja bisfosfonianów	Denosumab	■	■		
	Brak leczenia	■			

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

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

### 6.3. Walidacja zewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z dopasowaniem modelu do rzeczywistości przeprowadzona została jego walidacja zewnętrzna. Walidacja została przeprowadzona przez [REDACTED] i opisana w dokumencie „Global Health Economic Model for Denosumab”. [22] Skumulowana liczba złamań otrzymana w walidowanym modelu porównana została względem złamań i śmiertelności występujących w populacji generalnej Szwecji (referencje i opis wykorzystanych danych odnaleźć można w rozdziale 4.8). Uzyskana w modelu liczba złamań była nieznacznie mniejsza (przy wyłączonej funkcji dostosowania wskaźnika złamań - patrz rozdz. 4.2.1) niż zapadalność oszacowana na podstawie danych rzeczywistych. Uwzględnienie funkcji dostosowania wskaźnika złamań pozwala na uzyskanie identycznych wyników w zakresie występujących złamań.

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

**Tabela 57.**  
Przewidywana liczba złamań na 1000 kobiet w 10-letnim horyzoncie czasowym w walidowanym modelu i szwedzkiej populacji generalnej (kobiety w wieku 72 lat).

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

## 7. PODSUMOWANIE

### 7.1. Wyniki analizy

#### Analiza deterministyczna

Oszacowana dla populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą pierwotną średnia długość życia skorygowana jego jakością w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED] dla denosumabu oraz [REDACTED] dla placebo. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a placebo wynosi [REDACTED].

Z perspektywy płatnika publicznego różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a placebo wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast placebo wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu zamiast placebo jest równy założonemu progowi opłacalności (111 381 zł), wynosi [REDACTED].

Z poszerzonej perspektywy płatnika różnica w całkowitych kosztach terapii między denosumabem a placebo wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania denosumabu zamiast placebo wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu zamiast placebo jest równy progowi opłacalności, wynosi [REDACTED].

Najlepsze możliwe przybliżenie definicji populacji docelowej niniejszej analizy uzyskano w scenariuszu 9d testowanym w ramach analizy wrażliwości. Zmniejszenie granicznego poziomu T-score do wartości -2,5 oraz przyjęcie dla wyjściowego wieku kohorty wartości 60 lat powoduje wzrost wartości ICUR do poziomu ok. [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz ok. [REDACTED] z poszerzonej perspektywy płatnika. Cena zbytu netto dla opakowania denosumabu, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania denosumabu zamiast placebo jest równy progowi opłacalności, wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z poszerzonej perspektywy płatnika.

#### Analiza probabilistyczna

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że terapia denosumabem w porównaniu z placebo pozwala uzyskać dodatkowy efekt zdrowotny (wyrażony w QALY) z prawdopodobieństwem bliskim 100%, ale generuje równocześnie wyższe koszty.

Terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna z prawdopodobieństwem równym ok. 97% z perspektywy płatnika publicznego oraz ok. 77% z poszerzonej perspektywy płatnika.

### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA - Probabilistic sensitivity analysis) dla porównania denosumab vs placebo (perspektywa płatnika publicznego) pozwala stwierdzić, że terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna z prawdopodobieństwem [REDACTED]. Natomiast w poszerzonej perspektywie płatnika publicznego terapia z zastosowaniem denosumabu jest opłacalna z prawdopodobieństwem [REDACTED]. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż żaden z rozważanych scenariuszy nie zmienia końcowych wniosków analizy – w każdym przypadku terapia oparta na denosumabie jest opłacalna i współczynnik ICUR znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności. Największy wpływ na rezultaty analizy mają parametry związane z wyjściowymi charakterystykami populacji oraz danymi dotyczącymi efektywności denosumabu. Przyjęcie charakterystyk oraz efektywności dla populacji zwiększonego ryzyka powoduje spadek współczynnika ICUR do ok. [REDACTED] (w zależności od perspektywy). Z kolei wprowadzenie do modelu wyłącznie pacjentek z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi implikuje spadek współczynnika ICUR do ok. [REDACTED] spowodowany przede wszystkim zwiększeniem różnicy w uzyskanych efektach zdrowotnych między denosumabem a placebo. Obniżenie wyjściowego wieku kohorty do 60 lat, czyli skrajnego wieku dla poszerzonej populacji refundacyjnej, pociąga za sobą wzrost współczynnika ICUR do ok. [REDACTED]. Wpływ na końcowe wyniki ma także przyjęcie zerowej wartości dla stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych (ICUR [REDACTED]), co jest konsekwencją przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego analizy.

## 8. WNIOSKI

**Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów – użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania braku leczenia terapią denosumabem w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w Polsce.** Koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ( [REDACTED] za QALY – w zależności od perspektywy) nie przekracza ustalonego na chwilę obecną prógu opłacalności w przypadku przyjęcia wartości T-score zgodnie z charakterystyką populacji FREEDOM. Należy podkreślić, że w badaniu FREEDOM populacją włączoną do badania były pacjentki 60 letnie i starsze, a więc populacja ta była spójna z wnioskiem o rozszerzenie wskazań refundacyjnych. Wyniki testowanego w analizie wrażliwości scenariusza wskazują, że również w przypadku przyjęcia średniego startowego wieku populacji na 60 lat, czyli skrajnej wartości dla wnioskowanej populacji refundacyjnej stosowanie denosumabu jest opłacalne.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy nie zmieniają wnioskowania dotyczącego opłacalności terapii denosumabem w porównaniu do braku leczenia.

Dokonane w ramach analizy porównanie denosumabu z brakiem terapii wskazuje, że koszt uzyskania jednego efektu zdrowotnego poprzez zastąpienie braku terapii terapią denosumabem jest znacznie niższy w populacji o wysokim ryzyku złamań osteoporotycznych niż w populacji ogólnej.

## 9. OGRANICZENIA

1. Odpowiednie wartości cech charakterystyki wyjściowej populacji ogólnej zostały ustalone na podstawie charakterystyk pacjentek włączanych do badania FREEDOM uwzględnionego w przeglądzie systematycznym [REDACTED]. W analizie wrażliwości uwzględniono również subpopulacje określone w badaniu FREEDOM, oraz charakterystyki populacji docelowej analizy.
2. Efekty leczenia ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [REDACTED] w którym odnotowano niejednorodność populacji włączanych do badań w zakresie występowania wcześniejszych złamań kręgowych. Skuteczność poszczególnych terapii może zależeć od stopnia zaawansowania osteoporozy, a zatem również od występowania wcześniejszych złamań.
3. Efektywności w zakresie złamań zostały wyznaczone jako metaanalizy wartości otrzymanych w badaniach FREEDOM oraz DEFEND. Badanie DEFEND obejmowało pacjentki bez wcześniejszych złamań. W badaniu FREEDOM uwzględniono pacjentki z i bez wcześniejszych złamań.
4. W celu określenia odsetka pacjentów kontynuujących terapię skorzystano z badania SARA [87] opisującego stosowanie i przerywanie leczenia osteoporotycznego wśród szwedzkich pacjentów, gdyż polskie dane w tym zakresie nie były dostępne. Istnieje możliwość, że odsetek pacjentów kontynuujących leczenie osteoporotyczne w Polsce odbiega od wyników uzyskanych wśród pacjentów szwedzkich. Odsetek przerywających leczenie denosumabem został określony względem terapii alendronianem na podstawie danych z badania DAPS [89] uwzględniającego te 2 terapie. W powyższym badaniu nie określono wprost odsetka kontynuujących terapię dla denosumabu.
5. Brak wiarygodnych danych w zakresie utrzymywania się efektu leczenia w odniesieniu do występowania złamań osteoporotycznych nie pozwolił na jednoznaczne określenie długości okresu offset time dla denosumabu, w związku, z czym zdecydowano się na ustalenie jednorocznego okresu offset time. Rzeczywisty okres utrzymywania się efektu może odbiegać od przyjętych wartości.
6. Wpływ poszczególnych stanów zdrowia związanych z występowaniem osteoporozy na jakość życia pacjentów oceniono w oparciu o wyniki wielośrodkowego badania Borgstrom 2013 [38] bazującego na doniesieniach zagranicznych. Nie udało się odnaleźć badań dotyczących użyteczności przeprowadzonych w populacji polskiej, w których określono współczynnik spadku użyteczności dla wszystkich rodzajów złamań. Jedyne odnalezione badanie przeprowadzone w warunkach polskich Golicki 2006 [97] dotyczy spadku użyteczności w przypadku złamań



biodra. Ze względu na formę publikacji (poster) oraz małą liczebność populacji badanej nie uwzględniono danych z w/w badania w analizie. Wobec powyższego procentowe wartości spadków użyteczności przyjęto na podstawie danych ocenionych na szwedzkiej populacji pacjentów. Wartości bazowe użyteczności oraz ocenione po złamaniach przyjęte do obliczeń mogą nieznacznie odbiegać od danych dotyczących wartości użyteczności w populacji Polskiej.

7. W analizie podstawowej jako wartość użyteczności wyznaczoną dla pierwszego roku od złamaniu przyjęto wartość z 4 miesiąca po złamaniu. Założono, że jest to wartość najbliższa wartości średniej ocenianej zaraz po złamaniu oraz pod koniec pierwszego roku od złamania. Wydaje się, że tak przyjęta wartość jest bliższa wartości średniej w pierwszym roku od złamania niż wartość wyznaczona pod koniec pierwszego roku od złamania.
8. W badaniach Borgstrom 2013 [38], Roux 2012 [40] oraz Siggeirsdottir 2012 [41] wykorzystanych w analizie nie wyznaczono średniego spadku użyteczności, zatem wyznaczone wartości współczynników opierają się na użyteczności bazowej (bez złamań) wyznaczonej w badaniach oraz wartości po złamaniu dla badanej populacji.
9. Wartości współczynników spadku użyteczności dla złamań nadgarstka, innych złamań osteoporotycznych oraz dla kolejnych lat po złamaniu (dla złamań biodra i kręgu) zostały oparte na wartościach z różnych badań przeprowadzonych na różnych populacjach.
10. Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi uzyskano w oparciu o badanie OSTEO 2009, które było zaprojektowane w 2009 roku. W połowie 2011 r. zostały zmienione zasady rozliczania świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej co wiązało się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń w celu oszacowania kosztów wizyt ambulatoryjnych.
11. W analizie nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem denosumabu. Założenie takie jest uzasadnione ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem i placebo w odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem i ciężkimi działaniami niepożądanymi. W związku z tym nie ma ono znaczącego wpływu na wyniki analizy.
12. W analizie nie uwzględniano kosztów wizyt domowych związanych z prowadzonym leczeniem pacjentek postmenopauzalnych.
13. 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.

14. Złamaniami biodra i kręgow przypisano od drugiego roku po złamaniu do końca życia pacjenta te same koszty zdefiniowane jako koszty drugiego i kolejnych lat po złamaniu. Niewykluczone jest, że w rzeczywistości koszty te ulegają zmianie na przestrzeni kolejnych lat życia pacjenta.
15. W zaimplementowanym modelu ograniczono możliwość wystąpienia poszczególnych typów złamań u pacjenta, który doświadczył już złamania biodra lub kręgu (w przypadku złamań biodra jedynie do kolejnego złamania biodra, natomiast w przypadku złamania kręgu do złamań kręgu i biodra), gdyż konsekwencje wystąpienia złamań wielokrotnych wyrażone we wpływie na śmiertelność i jakość życia pacjenta są słabo zbadane i udokumentowane. Skutkiem takiego podejścia jest niedoszacowanie w modelu liczby złamań kręgowych, złamań kości nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych. Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości zastosowano dodatkowe dostosowanie wskaźnika złamań w celu oceny wpływu możliwych niedoszacowań na wyniki niniejszej analizy.
16. Wszystkie zależności pomiędzy poszczególnymi ryzykami związanymi ze złamaniami oraz śmiertelnością modelowano w oparciu o dane z badań zagranicznych, ze względu na brak niezbędnych danych uzyskanych z badań tych zależności w populacji polskiej. Ze względu na różnorodność systemów zdrowotnych wpływającą na intensyfikację diagnostyki oraz dostęp do świadczeń zdrowotnych, istnieje możliwość, że szacowane na podstawie danych zagranicznych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń mogą odbiegać od rzeczywistego występowania tych zdarzeń w Polsce.
17. Współczynnik obniżenia wartości użyteczności został określony na podstawie badania, w którym ocenie poddano populację szerszą niż analizowana (kobiety i mężczyźni z osteoporozą).
18. Wartości odchyłeń standardowych zastosowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) w zakresie użyteczności i kosztów przyjęto arbitralnie na poziomie 10%.

## 10. DYSKUSJA

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i International Osteoporosis Foundation (IOF) osteoporozę jako jednostkę chorobową rozpoznaje się po stwierdzeniu niskoenergetycznego złamania bądź za pomocą pomiaru BMD. Osteoporozę diagnozuje się w przypadku, gdy współczynnik T-score nie przekracza wartości  $-2,5$ , natomiast samo badanie wykonywane może być w jednym z trzech odcinków kostnych: odcinek lędźwiowy kręgosłupa, szyjka kości udowej lub kość biodrowa, przy czym wynik uzyskany w badaniu szyjki kości udowej określany jest jako norma referencyjna, zaś pozostałe miejsca badania diagnostycznego wynikają z praktyki klinicznej.[98]

Bazowy poziom współczynnika T-score szyjki kości udowej przyjęty w analizie odpowiadał średniemu poziomowi wśród pacjentów włączanych do badania FREEDOM [99], gdyż w pozostałych badaniach RCT nie raportowano poziomu tego współczynnika. Wartość współczynnika T-score pozwalająca na stwierdzenie osteoporozy u badanego pacjenta nie powinna przekraczać  $-2,5$ , niemniej jednak ze względu na możliwość pomiaru w różnych odcinkach kostnych, średnia wartość T-score szyjki kości udowej w badaniu FREEDOM wynosiła  $-2,16$  dla populacji ogólnej. Wyniki otrzymane przy założeniu niższej (równiej  $-2,5$ ) wartości współczynnika T-score, oznaczającej zwiększone ryzyko wyjściowe złamań, wskazują na wyższą opłacalność denosumabu wśród pacjentów szczególnie narażonych na złamania osteoporotyczne.

Bardzo istotnym aspektem niniejszej analizy była zatem ocena i uwzględnienie charakterystyk populacji leczonej (np. wieku, wartości BMD, występowania wcześniejszych złamań), które, poprzez wpływ na ryzyka wyjściowe, determinują osiągane odległe efekty leczenia. W ramach przeprowadzonego badania FREEDOM [99], oraz niniejszej analizy wyszczególniono populację o wysokim ryzyku złamań osteoporotycznych, określoną za pomocą charakterystyk takich jak wiek, poziom BMD oraz występowanie wcześniejszych złamań kręgowych. Wyniki badania FREEDOM opierały się na populacji pacjentek, gdzie kryterium włączenia był wiek od 60 lat, co odpowiada zdefiniowanej w niniejszej analizie populacji docelowej. Wobec powyższego charakterystyki wejściowe populacji zaczerpnięto bezpośrednio z charakterystyk początkowych pacjentek włączonych do badania FREEDOM. Wyniki badania FREEDOM wskazują na wyższą skuteczność denosumabu, a wyniki analizy ekonomicznej porównania denosumabu z brakiem terapii na zwiększoną opłacalność stosowania terapii denosumabem u osób szczególnie narażonych na ryzyko złamań osteoporotycznych ( [REDACTED] ). W analizie wrażliwości przetestowano również inne scenariusze wartości wejściowych charakterystyk populacji, m.in. ze średnim wiekiem 60 lat i T-score mniejszym lub równym  $-2,5$ , czyli wariant odpowiadający wartościom skrajnym dla wnioskowanej populacji refundacyjnej. Również w tym wariantcie uzyskano wyniki świadczące o opłacalności stosowania denosumabu.

Istotnym problemem pojawiającym się na drodze modelowania efektów stosowanych terapii było utrzymywanie się efektu zdrowotnego (czyli zmniejszenie częstości złamań) po jej zaprzestaniu. Ist-

nieje wciąż niewiele badań podejmujących zagadnienie długości okresu czasu w jakim efekt ten jest utrzymywany (tzw. *offset time*), a badania przeprowadzane w tym zakresie operują jedynie na wartościach utrzymującego się poziomu BMD lub markerów biochemicznych i nie pozwalają na rzeczywistą ocenę występowania częstości złamań osteoporotycznych. Wartości otrzymane w wyniku przeprowadzenia jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniające zmianę powyższych parametrów w zakresie od 1 roku do dwóch lat utrzymania się efektów terapii denosumabem. Różnice pomiędzy uzyskaną wartością ICUR w stosunku do wartości uzyskanej w analizie podstawowej są mniejsze o [REDACTED] w zależności od scenariusza. Parametr ten nie ma wpływu na wnioskowanie niniejszej analizy.

Bardzo ważnym elementem analizy ekonomicznej było wyznaczenie kosztów związanych z leczeniem osteoporozy i złamań osteoporotycznych, a co za tym idzie określenie schematów tego leczenia. Wykonane przez firmę [REDACTED] retrospektywne badanie kosztowe, wśród specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy i jej powikłań, pomimo pewnych ograniczeń wynikających ze specyfiki badania, wydaje się być najbardziej wiarygodnym źródłem informacji w świetle niejednorodności schematów leczenia pośród stosowanych w Polsce. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż badanie zostało przeprowadzone w 2009 roku, natomiast w połowie 2011 r. zostały zmienione zasady rozliczania świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, co wiązało się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń w celu oszacowania kosztów wizyt ambulatoryjnych. Powyższe zmiany nie wpływają w sposób istotny na oszacowane koszty i co za tym idzie na wnioskowanie niniejszej analizy.

Wartości współczynników spadku użyteczności w zależności od rodzaju złamania uwzględnione w analizie podstawowej zostały przyjęte na podstawie różnych publikacji. W związku z powyższym może wystąpić niejednorodność w zakresie populacji uwzględnionych w oszacowaniu wartości tych współczynników. Dane dotyczące wartości spadku użyteczności przyjęte do analizy obejmują populacje z różnych krajów. Aby przybliżyć wartości użyteczności do warunków polskich, współczynniki proporcji spadku wartości użyteczności zostały zrzutowane na wartości użyteczności zmierzone w populacji ogólnej w warunkach polskich. Przeprowadzono również jednokierunkowe analizy wrażliwości dla przyjętych współczynników proporcji spadku wartości użyteczności wybranych na podstawie innych odnalezionych publikacji w tym zakresie. Otrzymane wyniki nie różnią się istotnie od wyników przeprowadzonej analizy podstawowej.

## BIBLIOGRAFIA

1. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie denosumabu w leczeniu pierwotnej osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym.
2. WHO | 5. Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases. [http://www.who.int/nutrition/topics/5\\_population\\_nutrient/en/print.html](http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/print.html) (3.10.2013).
3. Facts and Statistics | International Osteoporosis Foundation. <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14> (5.11.2013).
4. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna.
5. IOF. The Eastern European & Central Asia Regional Audit. Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010.
6. Wytyczne Krajowego Konsultanta W Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego. [http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665\\_Zasady\\_OTR\\_1\\_2012.pdf](http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665_Zasady_OTR_1_2012.pdf).
7. Czerwiński E. Epidemiologia złamań osteoporotycznych. Postępy Nauk Medycznych <http://www.pnmedycznych.pl/shown.php?ktory=3970>.
8. Goncerz G. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. WYDANIE SPECJALNE REUMATOLOGIA. 2013; (1):1–44.
9. Jarosz M. Osteoporoza. Objawy kliniczne i rozpoznanie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL <http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/226360100.pdf>.
10. Buczkowski K. Osteoporoza. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDkQFjAB&url=http%3A%2F%2Fczasopisma.viamedica.pl%2Ffmr%2Farticle%2Fdownload%2F19701%2F15415&ei=xaNOUuyNH-qH4ASv2lDwBg&usg=AFQjCNGV1rLqOevSozHWHTHzs1Cm-KECg&sig2=WNkq6liBFZQaWBIB0iv6ew&bvm=bv.53537100,d.bGE>.
11. Osteoporoza – Zalecenia. Terapia [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/National%20Guidelines/polish\\_consensus\\_original.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/National%20Guidelines/polish_consensus_original.pdf).
12. Stetkiewicz T. Osteoporoza – diagnostyka i terapia. <http://www.termedia.pl/Osteoporoza-8211-diagnostyka-i-terapia,4,2170,1,0.html>.
13. Madureira M. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. <http://www.scielo.br/pdf/clin/v67n11/a16v67n11.pdf>.
14. Ljunggren Ö, Barrett A, Stoykov I, et al. Effective osteoporosis treatment with teriparatide is associated with enhanced quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the European Forsteo Observational Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013; 14(1):251.
15. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, et al. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005; 3(1):78.
16. Przedklacki J. Współczesne zasady postępowania w osteoporozie. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* [http://www.wple.net/nefrologia/nef\\_numery-2012/a-nefro-4-2012/187-189.pdf](http://www.wple.net/nefrologia/nef_numery-2012/a-nefro-4-2012/187-189.pdf).
17. Charakterystyka produktu leczniczego. Prolia. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf).
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032785>.
19. EMA. Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny leków zawierających kalcytoninę. Wynik procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Referrals\\_document/Calcitonin\\_31/WC500146171.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146171.pdf).
20. ██████████. Analiza kliniczna denosumabu w porównaniu z placebo w leczeniu pierwotnej osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym.
21. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://sejmometr.pl/prawo/123534> (5.11.2013).

22. Oskar Ström, John Kanis, Anna Tosteson, et al. Global Health Economic Model for Denosumab. i3 Innovus Inc.
23. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93(6):2149–2157.
24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(8):756–765.
25. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(6):1727–1736.
26. McClung MR, Boonen S, Törring O, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012; 27(1):211–218.
27. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2006; 354(8):821–831.
28. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007; 22(12):1832–1841.
29. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008; 11(3):351–359.
30. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008; 43(2):222–229.
31. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010; 25(8):1886–1894.
32. Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, et al. The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;
33. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012; 27(3):694–701.
34. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013; 24(1):227–235.
35. Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96(2):394–402.
36. Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, et al. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009; 20(6):853–868.
37. Hiligsmann M, Ethgen O, Richy F, et al. Utility values associated with osteoporotic fracture: a systematic review of the literature. *Calcified Tissue International*. 2008; 82(4):288–292.
38. Borgström F, Lekander I, Ivergård M, et al. The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS)—quality of life during the first 4 months after fracture. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013; 24(3):811–823.
39. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004; 15(1):20–26.
40. Roux C, Wyman A, Hooven FH, et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(12):2863–2871.
41. Siggeirsdóttir K, Aspelund T, Jonsson BY, et al. Effect of vertebral fractures on function, quality of life and hospitalisation the AGES-Reykjavik study. *Age and ageing*. 2012; 41(3):351–357.
42. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, et al. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120(7-8):276–281.



43. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zmianami Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2011/s/122/696/1>.
44. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_14807\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm) (31.10.2013).
45. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. 2006.
46. Bielecki DA, Wołczyński S, Jarocki S. [Incidence of osteoporosis discovered during prophylactic tests in women from the Northeastern region of Poland]. *Ginekologia polska*. 2001; 72(7):554–560.
47. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (4.11.2013).
48. Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (4.11.2013).
49. Zarządzenie Nr 45/2013/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5636> (15.11.2013).
50. Rozporządzenie Ministra Zdrowia zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=016725> (4.11.2013).
51. Zarządzenie Nr 9/2013/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5343> (4.11.2013).
52. [Osteoporotic fractures]. [Endokrynol Pol. 2009 Nov-Dec] - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20041370> (4.11.2013).
53. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=032785> (31.10.2013).
54. Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/> (5.11.2013).
55. IKAR pro. <http://ikarpro.pl/> (24.10.2013).
56. Lothgren M, Zethraeus N. Definition, interpretation and calculation of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2000; 9(7):623–630.
57. Zethraeus N, Borgstrom F, Jonsson B, et al. Reassessment of the cost-effectiveness of hormone replacement therapy in Sweden: results based on the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005; 21(4):433–441.
58. NICE. Osteoporosis - secondary prevention including strontium ranelate: Appraisal consultation document. Technology Appraisals, <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&r=true&o=35038> (15.1.2010).
59. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(8):1241–1249.
60. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35(3):488–497.
61. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 356(18):1809–1822.
62. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organization Technical Report Series*. 1994; 843:1–129.
63. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ (Clinical Research Ed)*. 1996; 312(7041):1254–1259.
64. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(7):1185–1194.
65. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int*. 2000; 11(2):120–127.
66. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004; 35(2):375–382.
67. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000; 15(4):721–739.
68. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002; 17(4):716–724.

69. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int.* 2000; 11(8):669–674.
70. Główny Urząd Statystyczny. Portal Informacyjny. <http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xchg/gus>.
71. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, et al. The burden of hospitalised fractures in Sweden. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2005; 16(2):222–228.
72. Statistics Sweden. Sweden's Statistical Databases. [http://www.scb.se/default\\_\\_\\_\\_2154.aspx](http://www.scb.se/default____2154.aspx) (15.1.2010).
73. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000; 11(7):556–561.
74. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet.* 1999; 353(9156):878–882.
75. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *American Journal of Epidemiology.* 1993; 137(9):1001–1005.
76. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004; 15(1):38–42.
77. Barrett JA, Baron JA, Beach ML. Mortality and pulmonary embolism after fracture in the elderly. *Osteoporos Int.* 2003; 14(11):889–894.
78. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2004; 15(2):108–112.
79. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2004; 15(2):108–112.
80. Poór G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 1995; (319):260–265.
81. Parker MJ, Anand JK. What is the true mortality of hip fractures? *Public Health.* 1991; 105(6):443–446.
82. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone.* 2003; 32(5):468–473.
83. Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(7):1254–1260.
84. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone.* 2006; 38(6):922–928.
85. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med.* 2005; 165(20):2414–2419.
86. Briot K, Trémollières F, Thomas T, et al. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme.* 2007; 74(1):24–31.
87. Landfeldt, Borgström, Robbins, et al. A retrospective cohort study of medication adherence to treatment of osteoporosis in a Swedish population.
88. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(12):1493–1501.
89. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporosis International.* 2012; 23(1):317–326.
90. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008; 43(2):222–229.
91. Bone H., Bolognese M., Yuen C. Effect of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density nad Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women With Low Bone Mass.
92. Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Bone.* 2010; 47(1):34–40.
93. Jönsson B, Ström O, Eisman JA, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2011; 22(3):967–982.
94. Davies A, Compston J, Ferguson S, et al. PMS44 Cost-Effectiveness of Denosumab in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis in Scotland. *Value in Health.* 2011; 14(7):A310–A310.
95. Darba J, Kaskens L, Sorio F. PMS48 Cost-Utility of Denosumab for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis in Spain. *Value in Health.* 2011; 14(7):A311.
96. Athanasakis K, Karampli E, Hollandezos M, et al. PMS35 A Cost-Effectiveness Analysis of Denosumab for the Treatment of Post-Menopausal Osteoporosis in Greece. *Value in Health.* 2011; 14(7):A308–A308.
97. WHO | Chronic rheumatic conditions. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html> (15.11.2013).



98. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(8):756–765.
99. Hiligsmann M, Boonen A, Dirksen CD, et al. Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporotic women. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2013; 13(1):19–28.
100. Brandão CMR, Machado GP da M, Acúrcio F de A. Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Revista brasileira de reumatologia*. 2012; 52(6):924–937.
101. Chau D, Becker DL, Coombes ME, et al. Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Canada. *Journal of medical economics*. 2012; 15 Suppl 1:3–14.
102. Ström O, Jönsson B, Kanis JA. Intervention thresholds for denosumab in the UK using a FRAX®-based cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis International*. 2013; 24(4):1491–1502.
103. Dolan P, Torgerson D, Kakarlapudi TK. Health-related quality of life of Colles' fracture patients. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999; 9(3):196–199.
104. Oleksik A, Lips P, Dawson A, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2000; 15(7):1384–1392.
105. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*. 2010; 85(9):806–813.
106. Baczyk G. Quality of life of women with osteoporosis - review of literature. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja*. 2009; 11(4):291–303.
107. Cooper C, Jakob F, Chinn C, et al. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(4):493–501.
108. Cortet B, Blotman F, Debiais F, et al. Management of osteoporosis and associated quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011; 12:7.
109. Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, et al. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009; 20(5):695–702.
110. Holt G, Smith R, Duncan K, et al. Gender differences in epidemiology and outcome after hip fracture: evidence from the Scottish Hip Fracture Audit. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*. 2008; 90(4):480–483.
111. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Medicale Canadienne*. 2009; 181(5):265–271.
112. Jahelka B, Dorner T, Terkula R, et al. Health-related quality of life in patients with osteopenia or osteoporosis with and without fractures in a geriatric rehabilitation department. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*. 2009; 159(9-10):235–240.
113. Lasaitė L, Krasauskienė A. Psychological state, quality of life, and body composition in postmenopausal women with osteoporosis in Lithuania. *Archives of Osteoporosis*. 2009; 4(1-2):85–90.
114. Marquis P, Roux C, De la Loge C, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in postmenopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(4):503–510.
115. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009; 20(5):703–714.
116. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N, et al. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study. *The Journal of Rheumatology*. 2007; 34(7):1551–1560.
117. Sanf+@lix-Genov+@s J, Hurtado I, Sanf+@lix-Gimeno G, et al. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life. a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011; 9:20.
118. Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;

119. Van Schoor NM, Yu H, Bobula J, et al. Cross-geographic region differences in quality of life in women with and without vertebral fracture. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009; 20(10):1759–1766.
120. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(9):2239–2256.
121. Alzahouri K, Bahrami S, Durand-Zaleski I, et al. Cost-effectiveness of osteoporosis treatments in postmenopausal women using FRAX™ thresholds for decision. *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme*. 2013; 80(1):64–69.
122. Blasco Andaluz J, Martinez-Ferrer A, Macho Fernández J, et al. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life and the incidence of new vertebral fractures. A 12-month randomised follow-up, controlled trial. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012;
123. Diel P, Freiburghaus L, Röder C, et al. Safety, effectiveness and predictors for early reoperation in therapeutic and prophylactic vertebroplasty: short-term results of a prospective case series of patients with osteoporotic vertebral fractures. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2012; 21 Suppl 6:S792–799.
124. De Oliveira Ferreira N, Da Silva RB, Arthuso M, et al. Prevalence of vertebral fractures and quality of life in a sample of postmenopausal Brazilian women with osteoporosis. *Archives of osteoporosis*. 2012; 7(1-2):101–106.
125. Hadji P, Ziller V, Gamerding D, et al. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate—a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(7):2043–2051.
126. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012; 166(1):87–97.
127. Kersch-Schindl K, Patsch J, Kudlacek S, et al. Measuring quality of life with the German Osteoporosis Quality of Life Questionnaire in women with osteoporosis. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2012; 124(15-16):532–537.
128. Lix LM, Azimae M, Osman BA, et al. Osteoporosis-related fracture case definitions for population-based administrative data. *BMC Public Health*. 2012; 12(1):301.
129. Nayak S, Roberts MS, Greenspan SL. Cost-effectiveness of different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women. *Annals of internal medicine*. 2011; 155(11):751–761.
130. Pagonis T, Givissis P, Pagonis A, et al. Osteoporosis onset differences between rural and metropolitan populations: correlation to fracture type, severity, and treatment efficacy. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2012; 30(1):85–92.
131. Rostom S, Allali F, Bennani L, et al. The prevalence of vertebral fractures and health-related quality of life in postmenopausal women. *Rheumatology international*. 2012; 32(4):971–980.
132. Voigt K, Taché S, Hofer M, et al. Health related quality of life in male patients with osteoporosis: results of a cross sectional study. *The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*. 2012; 15(4):220–226.
133. Waaler Bjørnelv GM, Frihagen F, Madsen JE, et al. Hemiarthroplasty compared to internal fixation with percutaneous cannulated screws as treatment of displaced femoral neck fractures in the elderly: cost-utility analysis performed alongside a randomized, controlled trial. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(6):1711–1719.
134. Walsh JB, Lems WF, Karras D, et al. Effectiveness of Teriparatide in women over 75 years of age with severe osteoporosis: 36-month results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcified tissue international*. 2012; 90(5):373–383.
135. Scotland G, Waugh N, Royle P, et al. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29(11):951–961.
136. Shepstone L, Fordham R, Lenaghan E, et al. A pragmatic randomised controlled trial of the effectiveness and cost-effectiveness of screening older women for the prevention of fractures: rationale, design and methods for the SCOOP study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012; 23(10):2507–2515.

137. Ström O, Borgstrom F, Zethraeus N, et al. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta orthopaedica*. 2008; 79(2):269–280.
138. Ström O, Borgström F, Zethraeus N, et al. POS16 LONG TERM QUALITY OF LIFE RELATED TO OSTEOPOROTIC FRACTURES; 13–18 MONTHS AFTER FRACTURE. *Value in Health*. 2006; 9(6):A383.
139. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006; 17(5):637–650.
140. Rohde G, Moum T, Haugeberg G. Comparing 15D and SF-6D performance in fragility wrist and hip fracture patients in a two-year follow-up case-control study. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012; 15(8):1100–1107.
141. Golicki D. Comparison of SF-6D and EQ-5D utilities in osteoporotic hip fracture patients. [http://www.ispor.org/awards/10euro/dominik\\_golicki\\_pos14.pdf](http://www.ispor.org/awards/10euro/dominik_golicki_pos14.pdf).
142. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2006; 296(24):2927–2938.
143. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000; 85(9):3109–3115.
144. Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, et al. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008; 23(10):1569–1575.
145. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(11):1613–1620.

## 11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	10-letnie ryzyko złamań u kobiet w zależności od wieku i wskaźnika T [11].....	17
Tabela 2.	Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu [17].....	21
Tabela 3.	Źródła danych dotyczących parametrów uwzględnionych w modelu .....	26
Tabela 4.	Źródła parametrów dotyczących kosztów złamań uwzględnionych w analizie .....	26
Tabela 5.	Charakterystyka wejściowa populacji przyjęta w analizie ekonomicznej .....	31
Tabela 6.	Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania DENO vs PLC .....	32
Tabela 7.	Źródła wartości użyteczności uwzględnione w analizie. ....	34
Tabela 8.	Wartości współczynników proporcji dla wartości użyteczności uwzględnione w analizie .....	35
Tabela 9.	Wartości użyteczności z badania Golicki 2010 (EQ-5D) [42] uwzględnione w analizie .....	35
Tabela 10.	Liczba pacjentek skategoryzowana pod względem rodzaju złamań i lekarza prowadzącego.....	36
Tabela 11.	Odsetek pacjentek z osteoporozą bez złamań odbywających poszczególne wizyty ambulatoryjne.....	37
Tabela 12.	Liczba ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych przypadająca na pacjentkę w pierwszym i kolejnych latach po złamaniu .....	37
Tabela 13.	Wartość punktowa badania USG Doppler .....	39
Tabela 14.	Wartość punktowa badania Echo serca .....	39
Tabela 15.	Wartość punktowa badania rezonansu magnetycznego .....	39
Tabela 16.	Wartość punktowa badania tomografii komputerowej .....	40
Tabela 17.	Rodzaje świadczeń ambulatoryjnych w ramach których odbywały się wizyty pacjentek ze złamaniami .....	40
Tabela 18.	Odsetek hospitalizacji pacjentek w podziale na poszczególne grupy JGP i rodzaje złamań .....	41
Tabela 19.	Koszt hospitalizacji rozliczanych w ramach poszczególnych grup JGP.....	42
Tabela 20.	Odsetek pacjentek ze złamaniami korzystających z poszczególnych rodzajów sprzętu ortopedycznego.....	43
Tabela 21.	Wykaz sprzętu ortopedycznego uwzględnionego w analizie .....	44
Tabela 22.	Koszt jednostkowy świadczeń rehabilitacyjnych.....	45
Tabela 23.	Średnia liczba zabiegów rehabilitacyjnych .....	45
Tabela 24.	Katalog świadczeń - rehabilitacja .....	46
Tabela 25.	Odsetek pacjentek leczonych ambulatoryjnie -Drozdowska 2009 [52] .....	48
Tabela 26.	Koszty jednostkowe leczenia ambulatoryjnego pacjentek nie wymagających hospitalizacji.....	48
Tabela 27.	Zużycie leków w leczeniu ambulatoryjnym pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym.....	49
Tabela 28.	Wykaz cen leków.....	51
Tabela 29.	Koszty związane z podaniem denosumabu.....	54
Tabela 30.	Parametry cenowe preparatu Prolia® - 2013 rok (marża hurtowa 6%) .....	54
Tabela 31.	Parametry cenowe preparatu Prolia® - lata 2014-2016 (marża hurtowa 5%) .....	54
Tabela 32.	Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w roku, w którym wystąpiło złamanie .....	55
Tabela 33.	Leki stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu .....	56
Tabela 34.	Preparaty stosowane w terapii osteoporozy w drugim roku i kolejnych latach po złamaniu .....	56
Tabela 35.	Preparaty stosowane w terapii osteoporozy bez złamań.....	57
Tabela 36.	Koszty leczenia pacjentek w pierwszym roku po złamaniu osteoporotycznym wymagającym hospitalizacji .....	57
Tabela 37.	Koszty leczenia pacjentek w drugim roku po złamaniu osteoporotycznym wymagającym hospitalizacji.....	59
Tabela 38.	Koszty ambulatoryjnego leczenia osteoporozy u pacjentek postmenopauzalnych .....	59

Tabela 39.	Zestawienie rocznych kosztów leczenia pacjentki z osteoporozą bez złamań .....	60
Tabela 40.	Sumaryczne koszty leczenia osteoporozy u pacjentek postmenopauzalnych.....	61
Tabela 41.	Definicja i charakterystyka stanów uwzględnionych w modelu Markowa .....	63
Tabela 42.	Ryzyko względne wystąpienia złamania biodra dla zmiany BMD o wartość jego odchylenia standardowego dopasowane do wieku .....	71
Tabela 43.	Oszacowania częstotliwości występowania morfometrycznego złamania kręgu.....	72
Tabela 44.	Częstotliwość złamań a prawdopodobieństwo zgonu .....	76
Tabela 45.	Śmiertelność w pierwszym roku po innym złamaniu osteoporotycznym.....	77
Tabela 46.	Odsetki pacjentek kontynuujących leczenie (SARA) [87] .....	80
Tabela 47.	Wyniki oceny klinicznej.....	82
Tabela 48.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa płatnika publicznego.....	83
Tabela 49.	Wyniki analizy podstawowej – poszerzona perspektywa płatnika publicznego .....	84
Tabela 50.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa płatnika publicznego.....	85
Tabela 51.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – poszerzona perspektywa płatnika publicznego .....	87
Tabela 52.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości .....	88
Tabela 53.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO vs PLC – perspektywa płatnika publicznego.....	92
Tabela 54.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania DENO vs PLC – poszerzona perspektywa płatnika publicznego .....	93
Tabela 55.	Walidacja wewnętrzna modelu .....	96
Tabela 56.	Porównanie uzyskanych wyników w obrębie analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy .....	99
Tabela 57.	Przewidywana liczba złamań na 1000 kobiet w 10-letnim horyzoncie czasowym w walidowanym modelu i szwedzkiej populacji generalnej (kobiety w wieku 72 lat).....	100
Tabela 58.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	119
Tabela 59.	Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline.....	122
Tabela 60.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy .....	123
Tabela 61.	Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z populacji docelowej w bazie Medline .....	125
Tabela 62.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień wtórnych dotyczących użyteczności.....	126
Tabela 63.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności .....	128
Tabela 64.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z populacji docelowej w bazie Medline .....	128
Tabela 65.	Przeszukania w pozostałych bazach (ISPOR, CEAR, DARE).....	129
Tabela 66.	Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów .....	131
Tabela 67.	Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych dla denosumabu w porównaniu z brakiem leczenia. ....	135
Tabela 68.	Publikacje dotyczące okresu offset time dla denosumabu .....	138
Tabela 69.	Publikacje dotyczące okresu offset time dla denosumabu .....	139
Tabela 70.	Charakterystyki bazowe populacji w badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie systematycznym.....	140
Tabela 71.	Zestawienie parametrów modelu.....	141

Wykres 1.	Częstotliwość złamań bliższego końca kości udowej w przeliczeniu na 100 000 kobiet w wieku $\geq 50$ lat[7] .....	15
Wykres 2.	Efekt leczenia .....	79

Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu z placebo – perspektywa płatnika publicznego.....	85
Wykres 4. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania denosumab vs placebo – perspektywa płatnika publicznego.....	86
Wykres 5. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu denosumabu z placebo – poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	87
Wykres 6. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania denosumab vs placebo – poszerzona perspektywa płatnika publicznego.....	88

### Spis rysunków

Schemat 1. Schemat przejść i stanów uwzględnionych w modelu obliczeniowym.....	63
Schemat 2. Wykres krzywej Kaplana-Meiera dla śmiertelności związanej ze złamaniem biodra .....	75
Schemat 3. Schemat porzucania leczenia.....	78
Schemat 4. Schemat selekcji badań.....	130



## 12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 58.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdział 2.8/str.26/ Tabela 4bela 4
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdział 5.2/str.82/Tabela 48, Tabela 49
2. analizę wrażliwości	Rozdział 5.4/ str. 88/Tabela 50, Tabela 51, Tabela 53, Tabela 54
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział 13.1.1/ str.122/ Tabela 67
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5.2/str.82/Tabela 48, Tabela 49
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział 5.2/str.82/Tabela 48, Tabela 49
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 5.2/str.82/Tabela 48, Tabela 49
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 13.5/ str.141, Tabela 71
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 2/ str23
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	-
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	-
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdział 5.2/str.82/Tabela 48, Tabela 49
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdział 5.2/str.82/Tabela 48, Tabela 49
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdział 5.2/str.82/Tabela 48, Tabela 49
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 5.4/ str. 88/Tabela 50, Tabela 51, Tabela 53, Tabela 54	
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 13.1.2/ str.125	
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdział 5.4/ str. 88/ Tabela 52	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdział 5.4/ str. 88/ Tabela 52/	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 5.4/ str. 88/ Tabela 53, Tabela 54	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdział 5.2/str.82/Tabela 48	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdział 5.2/str.82/ Tabela 49	
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.6/ str.25	



<b>Wymaganie</b>	<b>Rozdział / Strona / Tabela</b>
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 13.1.2/ str.125, Rozdział 13.1.1/ str.122/ Tabela 67
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	str.109
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	str.109

## 13. ANEKS

### 13.1. Strategie wyszukiwania

#### 13.1.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych

Aby zidentyfikować publikacje dotyczące przeprowadzonych analiz ekonomicznych zastosowania analizowanych interwencji w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego publikacji wtórnych w bazach MEDLINE oraz zasobach Internetu. Strategia przeszukania oraz kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych dotyczących użyteczności w przypadku złamań osteoporotycznych przedstawione są w tabelach poniżej (Tabela 59,

Tabela 60)

**Tabela 59.**  
**Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline**

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 07.10.2013
#29	#28 AND #27	16
#28	denosumab	883
#27	(#26) AND #22	1049
#26	((#23) OR #24) OR #25	7340993
#25	analysis	5885639
#24	models	1545746
#23	model	1240592
#22	(#21) AND #15	2242
#21	(((((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20	65386
#20	osteoporo*	65343
#19	osteoporotic	12187
#18	osteoporoses	60907
#17	osteoporosis	60889
#16	osteoporosis, Postmenopausal [Mesh]	10464
#15	((((((((#1) OR #4) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	697882
#14	economical	14888
#13	economics	585792

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników 07.10.2013
#12	economic	660851
#11	cost-benefit	74230
#10	cost benefit	74230
#9	cost-minimization	634
#8	cost minimization	1239
#7	cost-effectiveness	82065
#6	cost effectiveness	82065
#4	cost utility	8653
#1	cost-utility	2334

Tabela 60.

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

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja pacjentek z osteoporozą</li> <li>• Interwencja badana : denosumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak uwzględnienia w analizie porównania leczenia denosumabem z brakiem leczenia w populacji docelowej (na podstawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne sformułowanych w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. w przeglądzie analiz powinny się znaleźć takie, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej, którą przypadkiem niniejszej analizy jest brak leczenia)</li> </ul>

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 2 opublikowane przeglądy analiz ekonomicznych: Hiligsmann 2013 [100] oraz Brandao 2012 [101]. Ze względu na to, że interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest denosumab zdecydowano się uwzględnić przegląd Hiligsmann 2013, który obejmował analizy obejmujące porównania z denosumabem.

Przegląd Hiligsmann 2013 [100] oparł się na publikacjach dotyczących zastosowania denosumabu w populacji docelowej wydane do kwietnia 2012 roku. Opracowanie objęło przeszukania w bazach: PubMed, CRD, CEA Registry, Cochrane, ISPOR, IOF-ECCEO, ASBMR. Autorzy przeglądu wyodrębnili łącznie 67 publikacji, z czego w dalszej analizie uwzględniono 13, które spełniały założone kryteria. Głównymi kryteriami włączenia publikacji do przeglądu Hiligsmann 2013 [100] były:

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

Na podstawie włączonych publikacji oceniono następujące dane z poszczególnych badań:

- podstawowe dane modelu (kraj, perspektywa, punkty końcowe)
- typ modelu, horyzont czasowy, stopy dyskontowe,
- populacja,
- interwencja,
- wyniki: ICER

Na potrzeby analizy przeprowadzono doszukanie systematyczne analiz ekonomicznych opublikowanych po 04.2012, zgodnie ze strategią i kryteriami zaprezentowanymi w tabeli powyżej (Tabela 61, Tabela 62). W wyniku powyższego przeszukania odnaleziono 6 publikacji, w których uwzględniono interwencję ocenianą w niniejszej analizie. Wybór następnie ograniczono do analiz uwzględniających brak leczenia w porównaniu z leczeniem denosumabem. Na podstawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne sformułowanych w rozporządzeniu ministra zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. w przeglądzie analiz powinny się znaleźć takie, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej, którą przypadkiem niniejszej analizy jest brak leczenia. Ostatecznie do wyników przeglądu Hiligsmann 2013 [100] dołączono 2 analizy ekonomiczne, uwzględniające porównanie terapii denosumabem z brakiem leczenia w populacji docelowej analizy, których wyniki opublikowano po 04.2012 roku (Chau 2012 [102], Strom 2013 [103]). Poniżej w tabeli (Tabela 67) skompilowano podstawowe dane oraz wybrane wyniki analiz z przeglądu Hiligsmann 2013 [100] (ograniczone do porównań denosumabu z brakiem leczenia) oraz dodatkowo odnalezionych późniejszych publikacji analiz ekonomicznych.

Odnalezione analizy ekonomiczne wskazują na lepsze wyniki w zakresie QALY dla denosumabu w dożywnym horyzoncie czasowym we wszystkich analizowanych populacjach. Ze względu na to, że koszty przedstawione są w różnych walutach oraz w różnych warunkach finansowania leczenia, nie jest możliwe bezpośrednie porównanie uzyskanych wyników ICER. Jednak w większości zaprezentowanych powyżej analiz, denosumab okazał się kosztowo-efektywny dla uwzględnionych populacji i prognozy opłacalności określonej odrębnie dla poszczególnych krajów.

### 13.1.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej

Aby zidentyfikować wartości użyteczności wśród pacjentek z osteoporozą oraz wartości współczynników jakości życia bezpośrednio oraz w kolejnych latach po złamaniu osteoporotycznym (kręgu, biodra lub nadgarstka) dokonano przeszukania systematycznego publikacji wtórnych w bazach MEDLINE oraz zasobach Internetu. Strategia przeszukania oraz kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych dotyczących użyteczności w przypadku złamań osteoporotycznych przedstawione są w tabelach poniżej (Tabela 61, Tabela 62)

**Tabela 61.**  
Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z populacji docelowej w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#1	(((((fracture)) OR (fractures)) OR (spinal fracture)) OR (spinal fractures)) OR ("Spinal Fractures"[Mesh]) OR (vertebral fracture)) OR (vertebral fractures)) OR (wrist fracture)) OR (wrist fractures)) OR (hip fracture)) OR (hip fractures)) OR (subtrochanteric fracture)) OR (subtrochanteric fractures)) OR (trochanteric fracture)) OR (trochanteric fractures)) OR (intertrochanteric fracture)) OR (intertrochanteric fractures)) OR ("Hip Fractures"[Mesh])) AND (((osteoporosis, Postmenopausal[Mesh]) OR (osteoporosis)) OR (osteoporoses)) OR (osteoporotic)) OR (osteopor*))	25051
#2	HRqol	6938
#3	health-related quality of life	22381
#4	"health-related quality of life"	20824
#5	qol	18332
#6	"quality of life"	178029
#7	utilities	3884
#8	utility	110510
#9	(((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9)	287515
#10	(#9) AND #1	1379
#11	Publication Date from 2003, Review, English, Title/Abstract, Humans	226

**Tabela 62.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień wtórnych dotyczących użyteczności**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja pacjentek z osteoporozą</li> <li>• Populacja pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym,</li> <li>• Populacja – rasa europejska.</li> <li>• Jakość życia dla stanów w zależności od rodzaju złamania,</li> <li>• Jakość życia mierzona kwestionariuszami generycznymi (ogólnymi): EQ-5D, SF-36, VAS,</li> <li>• Opracowanie wtórne,</li> <li>• Opublikowane po 2003 roku,</li> <li>• Oceniana jakość życia w naturalnym przebiegu choroby lub podczas leczenia farmakologicznego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia</li> <li>• Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – kwestionariusze specjalizowane</li> <li>• Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu,</li> <li>• Inne niż złamania osteoporotyczne punkty końcowe,</li> <li>• Oceniane interwencje chirurgiczne lub ćwiczenia fizyczne,</li> <li>• Oceniana wyłącznie populacja mężczyzn,</li> <li>• Badanie ekonomiczne,</li> <li>• Publikacje pogładowe i ogólne opisy kwestionariuszy</li> </ul>

Odnaleziono trzy przeglądy systematyczne dotyczące oceny jakości życia w stanach związanych z osteoporozą oraz po złamaniu osteoporotycznym (Hiligsman 2008 [37] i Peasgood 2009 [36]). Nie uwzględniano przeglądów systematycznych przeprowadzonych w innej niż docelowa populacji w badaniach włączonych do przeglądu. Przeglądy Hiligsman 2008 [37] i Peasgood 2009 [36] obejmowały łącznie okres od 1990 do 2007 roku. Nowsze publikacje (po 07.2007 – data przeszukania przeglądu Peasgood 2009 [36]) zostały zidentyfikowane w wyniku systematycznego przeszukania baz publikacji medycznych dnia 07.10.2013 roku za pomocą kwerend opisanych w tabeli poniżej. W procesie analizy odnalezionych publikacji skupiono się na takich, w których podane zostały współczynniki zmiany użyteczności dla złamań uwzględnionych w analizie lub istniała możliwość wyznaczenia tych współczynników z zaprezentowanych w publikacji danych.

Przegląd Hiligsman 2008 [37] obejmował publikacje z lat 1990–2006, opisujących wartości użyteczności w związku ze złamaniem osteoporotycznym w przeciągu, co najmniej 1 roku. Ze 152 odnalezionych publikacji tylko 16 spełniało określone przez autorów kryteria włączenia:

- wartość użyteczności wyrażona w skali 0-1,
- badanie trwające minimum 1 rok,
- przedstawiony spadek użyteczności z okresu minimum 1 roku,
- badania spójne w zakresie metodologii, obliczeń oraz populacji badanej.

Na podstawie opinii eksperckich o wpływie złamania osteoporotycznego na okres obniżonej wartości użyteczności w przeglądzie oszacowano również spadki użyteczności w kolejnych latach po złamaniu oraz spadek użyteczności związany ze złamaniem innym niż złamanie biodra, kręgu lub nadgarstka.

Wyodrębnione w przeglądzie Hiligsman 2008 [37] wartości użyteczności dla wybranych grup złamań zaczerpnięte zostały z różnych publikacji, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Wartości użyteczności wyznaczone we włączonych do przeglądu Hiligsman 2008 [37] badań różnią się pomiędzy sobą. Spowodowane jest to różnicami dotyczącymi technik zbierania danych, wielkością populacji badanej oraz ciężkością złamań branych pod uwagę w badaniach. Ze względu na koniecz-

ność wyznaczenia uśrednionych wartości użyteczności z przyjętych do przeglądu badań starano się wybrać najbardziej wiarygodne wartości. Z badań wyznaczono wskaźniki proporcji użyteczności dla poszczególnych rodzajów złamań. Wartości wyznaczonych mnożników mogą zostać zastosowane w analizie dla wyodrębnionych rodzajów złamań w pierwszym roku oraz w latach następnych.

Przegląd systematyczny Peasgood 2009 [36], dotyczył jakości życia osób powyżej 18 roku życia z osteoporozą pierwotną lub wtórną oraz wpływu złamań (biodro, nadgarstek, ramię, kliniczne i morfometryczne złamania kręgow, oraz interakcji kilku złamań) na spadek jakości życia. Do przeglądu zostało włączonych 27 badań opublikowanych w latach 2000-2007. Spośród nich 16 publikacji zawierało wartości użyteczności dla złamań osteoporotycznych wraz z podziałem na rodzaje, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie. W przeglądzie wyodrębniono zmiany wartości użyteczności w ciągu roku od złamania i w latach kolejnych przedstawione w wybranych publikacjach. Dodatkowo zaprezentowano uśrednione użyteczności tuż po złamaniu oraz po 4 miesiącach od złamania biodra dla wszystkich publikacji, które dokonywały pomiaru w tym czasie na skali EQ-5D (najczęściej używana metoda pomiaru jakości życia).

Publikacje uwzględnione w przeglądzie zostały przeanalizowane przez autorów pod kątem poprawności zastosowanych metod badania, badanej populacji i spójności wyników. Przedstawione w publikacjach różnorodne metody oceny uwzględnione w przeglądzie są metodami uznanymi w badaniach jakości życia (kwestionariusze EQ5D, EQ-VAS, metoda time trade off). Odniesienie się do odpowiednich populacji w zależności od metody badania jest prawidłowe, a wyniki spójne (zależnie od przyjętej metody pomiaru). Wiarygodność wszystkich badań włączonych do przeglądu oceniona została na wysoką. Jedynym badaniem, ocenionym nieznacznie gorzej było badanie Dolan 1999 [104], które opisywało zmiany wartości użyteczności związane ze złamaniami nadgarstka. Powodem niskiej oceny badania Dolan 1999 [104] była niewielka próba (n=50) oraz brak określenia kryteriów włączenia i wykluczenia z badania. Wartości użyteczności wyznaczone w przeglądzie oraz metody w nim wykorzystywane opisane są w sposób szczegółowy, zatem zasadne wydaje się wykorzystanie w niniejszej analizie wyznaczonych w nim współczynników.

Wartości mnożników proporcjonalnych użyteczności w przeglądzie Peasgood 2009 [36] dla poszczególnych analizowanych złamań przyjęto na podstawie badań, w których stosowano kwestionariusz EQ-5D.

Współczynniki opisane w przeglądzie systematycznym Peasgood 2009 [36] nie obejmują utraty użyteczności związanej ze złamaniami innymi niż złamania biodra, kręgow i nadgarstka oraz utraty użyteczności w drugim i kolejnych latach po złamaniach innych niż biodrowe. Dla tych stanów w analizie wykorzystano współczynniki określone w publikacjach Olexsik 2000 [105] i Kanis 2004 [39], odnalezionych na podstawie przeglądu Peasgood 2009 [36].

W celu wyodrębnienia publikacji późniejszych od przedstawionych w odnalezionych przeglądach systematycznych (od 07.2007) W sposób systematyczny przeszukano następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed),

- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*),
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*).

Dodatkowo zdecydowano się przeszukać zasoby Internetu. Informacji dotyczących wartości użyteczności u pacjentek z osteoporozą ze złamaniami poszukiwano również w referencjach do publikacji odnalezionych modeli ekonomicznych dotyczących pacjentek z populacji docelowej analizy.

W celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentek ze złamaniami osteoporotycznymi w pierwszej kolejności zidentyfikowano główne terminy związane z analizowaną jednostką chorobową, oraz pojęcia stosowane w ocenie jakości życia. Kolejnym krokiem było zaprojektowanie odpowiedniej strategii przeszukiwania baz informacji medycznych. Kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 63).

**Tabela 63.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja pacjentek z osteoporozą</li> <li>• Populacja pacjentek ze złamaniem osteoporotycznym,</li> <li>• Populacja – rasa europejska.</li> <li>• Jakość życia dla stanów w zależności od rodzaju złamania,</li> <li>• Jakość życia mierzona w minimum rocznym okresie czasu w badanej populacji.</li> <li>• Jakość życia mierzona kwestionariuszami generycznymi (ogólnymi): EQ-5D, SF-36, VAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne i pogładowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych)</li> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia</li> <li>• Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – kwestionariusze specjalizowane</li> <li>• Niewieka liczebność próby w badaniu (poniżej 30 osób)</li> <li>• Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu</li> </ul>

Dodatkowo ustalono również limity dotyczące języka (wyszukiwano publikacje w językach: angielskim, francuskim, niemieckim, włoskim i polskim) oraz ograniczono obszar przeszukiwanych publikacji do badań przeprowadzonych w populacji ludzi.

Zaprojektowaną strategię wyszukiwania, wraz z liczbą wyszukanych rekordów dla uwzględnionych słów kluczowych przedstawiono w tabeli poniżej. Przeszukanie przeprowadzono dnia 07.10.2013 roku.

**Tabela 64.**  
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z populacji docelowej w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#1	((((((((((((((((((((fracture)) OR (fractures)) OR (spinal fracture)) OR (spinal fractures)) OR ("Spinal Fractures"[Mesh])) OR (vertebral fracture)) OR (vertebral fractures)) OR (wrist fracture)) OR (wrist fractures)) OR (hip fracture)) OR (hip fractures)) OR (subtrochanteric fracture)) OR (subtrochanteric fractures)) OR (trochanteric fracture)) OR (trochanteric fractures)) OR (intertrochanteric fracture)) OR (intertrochanteric fractures)) OR ("Hip Fractures"[Mesh])) AND (((((((Osteoporosis, Postmenopausal[Mesh])) OR (osteoporosis)) OR (osteoporoses)) OR (osteoporotic)) OR (osteopor*)))	25051



Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#2	HRqol	6938
#3	health-related quality of life	22381
#4	"health-related quality of life"	20824
#5	Qol	18332
#6	"quality of life"	178029
#7	Utilities	3884
#8	Utility	110510
#9	(((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9)	287515
#10	(#9) AND #1	1379
#11	#12 Limits: Publication Date from 2007/07/01	728
#12	#13 Limits: English, French, German, Russian, Spanish, Polish, Publication Date from 2007/07/01	668

\*Zastosowane filtry: Abstract available; Humans; English; French; German; Italian; Polish

Słowa kluczowe oraz liczba odnalezionych i wyodrębnionych rekordów użyte w bazach: ISPOR, CEAR, DARE przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 65).

**Tabela 65.**  
Przeszukania w pozostałych bazach (ISPOR, CEAR, DARE)

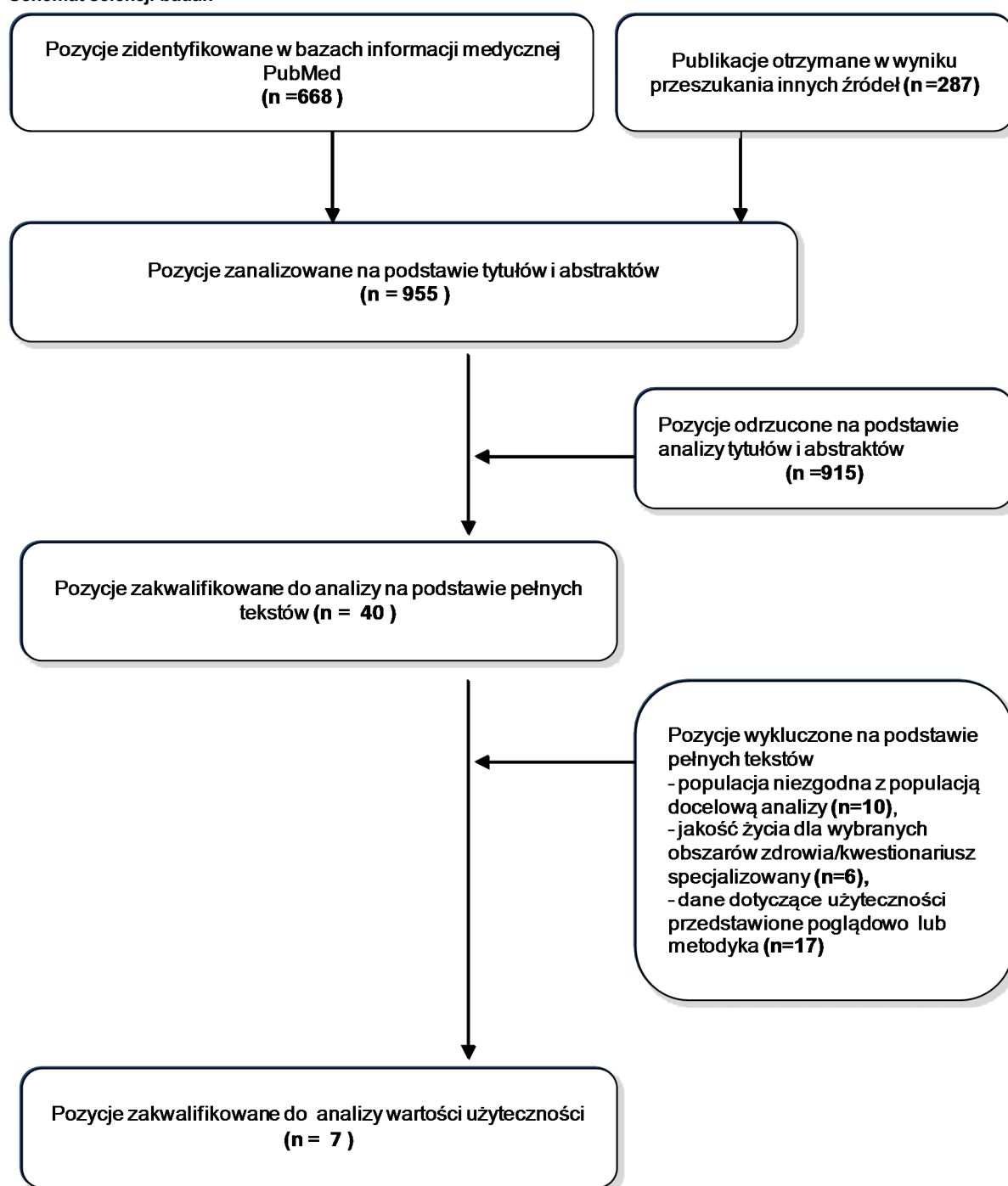
Baza	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych rekordów	Liczba wybranych do dalszej analizy rekordów / referencji
CEAR	Fractures	13*	4**
Google	Fractures AND osteoporosis AND utility	-	2
CRD (DARE, NHS, HTA)	Fractures AND osteoporosis AND utility	47	-
ISPOR	Keyword: fractures , Disease: Osteoporosis	227	6**

\*dostępnych na stronie bez dodatkowej rejestracji

\*\*w tym publikacje dotyczące modeli ekonomicznych

Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej przedstawiono poniżej na Schemat 4.

**Schemat 4.**  
**Schemat selekcji badań**



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 955 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 40 publikacji. W wyniku analizy pełnych tekstów 33 publikacje wykluczono z dalszej analizy. W tabeli poniżej (Tabela 66) przedstawiono publikacje wraz z powodem ich odrzucenia.

**Tabela 66.**  
**Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów**

Publikacja	Powód wykluczenia	Ref
Adachi 2010	Brak danych o zależności użyteczności od czasu od złamania	[106]
Baczyk 2009	Przegląd niesystematyczny	[107]
Cooper 2008	Mała liczebność próby	[108]
Cortet 2011	Nieodpowiednia forma danych	[109]
Hagino 2009	Mała liczebność próby, populacja japońska	[110]
Holt 2008	Brak danych o użytecznościach	[111]
Ioannidis 2009	Brak danych o użytecznościach	[112]
Jahelka 2009	Nieodpowiednia populacja, brak danych o użyteczności dla poszczególnych typów złamań	[113]
Lasaite 2009	Brak danych o użyteczności dla złamań osteoporotycznych, mała próba	[114]
Marquis 2008	Nieodpowiednia populacja	[115]
Papaioannou 2009	Małe podpopulacje osób z poszczególnymi złamaniami, brak użyteczności w zależności od czasu od złamania	[116]
Salaffi 2007	Brak użyteczności w dalszym okresie po złamaniu i dla innych typów złamań	[117]
Sanfelix-Genoves 2011	Nieodpowiednia populacja	[118]
Silverman 2011	Nieodpowiednia populacja	[119]
van Schoor 2009	Nieodpowiednia populacja	[120]
Kanis 2012	Badanie epidemiologiczne, brak danych o użytecznościach	[121]
Alzahouri 2013	Nieodpowiednia populacja	[122]
Blasco 2013	Nieodpowiednia populacja	[123]
Diel 2012	Nieodpowiednia populacja	[124]
Ferreira 2012	Brak danych, które można wykorzystać w analizie	[125]
Hadji 2012	Nieodpowiednia populacja	[126]
Jakob 2012	Brak danych, które można wykorzystać w analizie	[127]
Kersch-Schindl 2012	Specjalizowany kwestionariusz	[128]
Lix 2012	Brak danych, które można wykorzystać w analizie	[129]
Nayak 2011	Model	[130]
Pagonis 2012	Brak danych, które można wykorzystać w analizie	[131]
Rostom 2012	Specjalizowany kwestionariusz	[132]
Silverman 2011	Specjalizowany kwestionariusz	[119]
Voigt 2012	Nieodpowiednia populacja	[133]
Waalder Bj+Šrnelv 2012	Nieodpowiednia populacja	[134]
Walsh 2012	Nieodpowiednia populacja	[135]
Scotland 2011	Nieodpowiednia populacja	[136]
Sheostone 2012	Brak danych, które można wykorzystać w analizie	[137]

W kolejnym kroku skupiono się na wyborze wartości użyteczności z wyodrębnionych 8 badań (Strom 2008, Strom 2009 (poster ISPOR) [138, 139], Borgstrom 2006 [140], Borgstrom 2013 [38], Rohde 2012 [141], Roux 2012 [40], Siggeirsdottir 2012 [41], Golicki 2006 [97]. Zestawiono wybrane badania i

porównano przedstawione w nich wyniki, rodzaj stosowanych kwestionariuszy, populację a także sposób przedstawienia danych, który najlepiej opisywałby stany wyodrębnione w zaimplementowanym modelu obliczeniowym. Poniżej opisano każde z analizowanych badań pod względem możliwości zastosowania wyznaczonych w nich wartości jakości życia w niniejszej analizie. Główne założenia analizy w/w publikacji to:

- zgodność definicji stanów zdrowia,
- określona metodyka wyznaczenia wartości,
- populacja badania jak najbardziej zgodna z populacją docelową analizy,
- wartości w publikacji określone dla jak największej liczby stanów,
- określona metoda pomiaru – kwestionariusz,
- preferowane kwestionariusze generyczne.

Badanie Strom 2008/Strom 2006 (poster ISPOR) [138, 139] było uaktualnieniem wyników badania KOFOR opisanym w publikacji Borgstrom 2006 [140] uwzględnionej w przeglądach systematycznych Hiligsmann 2008 [37] i Peasgood 2009 [36]. Przedstawiono w nim wyniki półtorarocznej obserwacji, z ekstrapolacją na cały drugi rok po złamaniu. 684 pacjentek obserwowanych było przez cały okres 18 miesięcy (biodro: 282; złamanie kręgowo: 76, nadgarstek: 325). Dane zbierane były za pomocą kwestionariusza EQ-5D bezpośrednio po złamaniu, po 4 miesiącach, 12 miesiącach i 18 miesiącach od złamania, Ekstrapolacja danych powyżej 18 miesiąca została przeprowadzona na dwa sposoby:

- jako liniowa ekstrapolacja – założenie, że użyteczność rośnie w tym samym tempie w ciągu całego roku, co w pierwszym półroczu,
- stała wartość (z pomiaru dla 18 miesiąca) – założenie, że użyteczność w drugiej połowie roku utrzymuje się na tym samym poziomie.

Publikacja Borgstrom 2013 [38] przedstawia wyniki wielośrodkowego, międzynarodowego badania ICUROS (The International Costs and Utilities Related to Osteoporotic Fractures Study), które zbiera wyniki otrzymane w ciągu pierwszych 4 miesięcy od złamania z partycypujących w badaniu ośrodków. Celem badania było zebranie i porównanie danych dotyczących użyteczności i kosztów osteoporozy i złamań osteoporotycznych w przekroju międzynarodowym. Zebrano dane około 2 808 pacjentek (również mężczyzn) ze złamaniami osteoporotycznymi w 11 krajach: Australia, Austria, Estonia, Francja, Włochy, Litwa, Meksyk, Rosja, Hiszpania, Wielka Brytania i USA. We wszystkich krajach stosowany był ten sam schemat zbierania danych z niewielkimi zmianami (dostosowanymi do lokalnych warunków).

Celem badania przedstawionego w publikacji Rhone 2012 [141] było porównanie dwóch stosowanych metod pomiaru jakości życia: SF – 6D oraz 15D w populacji pacjentek ze złamaniami nadgarstka i biodra. W badaniu zebrano dane 324 pacjentek powyżej 50 roku życia zgłaszających się ze złamaniami do ośrodków regionalnych w Norwegii w okresie 2 lat, którzy następnie skierowani zostali do Centrum Osteoporozy na badania gęstości kości oraz jakości życia. Wartości użyteczności wyznaczone w tym badaniu nie zostały uwzględnione w analizie ze względu na to, że badanie przeprowadzone

zostało w populacji lokalnej (południowa część Norwegii), oraz obejmuje jedynie złamania nadgarstka i biodra. Ponadto wartości, które zdecydowano się uwzględnić w analizie wyznaczone są na podstawie danych z kwestionariusza EQ-5D a w badaniu Rhone 2012 [141] używano kwestionariuszy SF-6D oraz 15D.

Badanie przedstawione w publikacji Siggersdottir 2012 [41] dotyczyło oceny skutków klinicznych złamań kręgosłupa i innych osteoporotycznych złamań na jakość życia i ryzyko hospitalizacji. Zebrano dane z prospektywnego populacyjnego badania kohortowego AGES (Age, Gene/Environment Susceptibility) przeprowadzonego w Reykjaviku w latach 2002 – 2006. W badaniu uczestniczyło 5 764 osoby (57,7% kobiet, średni wiek – 77 lat). Wyodrębniono cztery grupy według statusu złamania:

- złamania kręgosłupa,
- inne złamania osteoporotyczne z wyłączeniem złamań kręgowych,
- inne złamania z wyłączeniem złamań osteoporotycznych,
- brak złamań.

W badaniu nie uwzględniono przedziału czasu pomiaru użyteczności od wystąpienia złamania, dlatego założono, że przyjęte wartości dotyczą średniej wartości użyteczności niezależnie od czasu jaki upłynął od złamania. Ze względu na małą liczbę odnalezionych badań dotyczących złamań osteoporotycznych innych niż złamanie biodra, kręgu czy nadgarstka zdecydowano się zastosować te wartości w analizie.

Publikacja Roux 2012 [40] przedstawia prospektywne, międzynarodowe obserwacyjne badanie kohortowe GLOW (Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women). Dane zebrane zostały od 723 lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w dziesięciu krajach (Australia , Belgia, Kanada, Francja , Niemcy, Włochy , Holandia, Hiszpania , Wielka Brytania i USA). Analizowano roczną częstość występowania złamań osteoporotycznych u kobiet oraz ich wpływ na jakość życia HRQL (mierzoną kwestionariuszami EQ-5D oraz SR-36). W publikacji skupiono się na 4 grupach złamań:

- złamanie biodra
- złamanie kręgosłupa,
- duże złamanie (bez złamań biodra i kręgu) tj.: miednica / nogi , bark / ramię
- drobne złamanie (bez złamań biodra i kręgu) tj.: nadgarstek / dłoń , kostka / noga, żebro / obojczyk

Wartości dotyczące jakości życia zbierane były w badanej populacji w chwili włączenia pacjentek do badania, oraz po roku od włączenia. Dlatego wartość średnia dla danych bazowych może uwzględniać również dane od pacjentek ze złamaniem przyjętych do badania. W odniesieniu do wartości użyteczności wymaganych na potrzeby niniejszej analizy z publikacji Roux 2012 [40] możliwe jest uwzględnienie wartości opisujących użyteczność dla złamania biodra, kręgosłupa, oraz wartość dla innych złamań osteoporotycznych jako średnią wartość ze złamań drobnych i dużych z uwzględnieniem wartości po roku od złamania. Ze względu na to, że odnaleziono jedynie dwa badania (Roux 2012 [40] oraz Siggersdottir 2012 [41]) gdzie w pomiarach jakości życia uwzględniono zła-

mania inne niż kręgosłup, biodra i nadgarstka wydaje się, że wartości otrzymane w badaniu Roux 2012 mogą zostać wykorzystane na potrzeby niniejszej analizy. Do wyznaczenia średniej użyteczności w przypadku złamania kręgosłupa i biodra dla 1 roku po złamaniu zostaną również wykorzystane dane z niniejszego badania.

W ramach przeszukania bazy danych posterów z konferencji ISPOR odnaleziono również publikację Golicki 2006 [97]. Tematem publikacji było porównanie jakości życia pacjentek, którzy doświadczyli osteoporotycznego złamania biodra, określonej według skal SF-6D oraz EQ-5D. Badanie przeprowadzone zostało na pacjentach w Polsce. Nie zdecydowano się na uwzględnienie wartości otrzymanych w badaniu w obliczeniach dotyczących użyteczności w przypadku złamania biodra z powodu braku dokładniejszych informacji na temat badania i małej próby badanej.

## **Podsumowanie**

W celu wyodrębnienia wartości użyteczności dla stanów ustalonych w modelu oparto się na wartościach opisanych w przeglądach Hiligsmann 2008 [37] i Peasgood 2009 [36] oraz Borgstorm 2013 [38], oraz skompilowano dane z następujących publikacji: Roux 2012 [40], Siggersdottir 2012 [41] dla złamań innych niż złamania biodra, kręgosłupa i nadgarstka. Dla stanu zdrowia opisywanego jako osteoporoza bez złamań przyjęto brak utraty użyteczności, gdyż założono, że osteoporoza do czasu wystąpienia złamania jest chorobą przebiegającą w sposób bezobjawowy. Publikacja Golicki 2010 [42] posłużyła do wyodrębnienia danych dotyczących średniej wartości użyteczności stratyfikowanej ze względu na wiek w populacji bez złamań. Opis metodyki określenia wartości użyteczności dla kolejnych stanów modelu został opisany w dokumencie głównym w rozdziale 3.3.

## 13.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 67.

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

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne			
<b>Publikacje wyodrębnione na podstawie przeglądu systematycznego Hiligsmann 2013</b>										
Hiligsmann 2010 [92]	Belgia	Model Markova: mikro-symulacja	Płatn ka/ 3% -1,5%	Dożywotni	Populacja na podstawie badania FREEDOM**	Brak leczenia, denosumab	Brak leczenia	QALY : 9,6093	Wyniki badania wskazują, że denosumab jest opłacalny w porównaniu z brakiem leczenia u kobiet po menopauzie z niską masą kostną włączonych do badania FREEDOM. Ponadto leczenie denosumabem jest opłacalne, dla przyjętego progu € 30.000 QALY, w populacji z T-score ≤ -2,5 lub złamania kręgow, w wieku 60 lat i powyżej.	
Jönsson et al. (2011) [93]	Szwecja	Model Markova: kohorta	Społeczna / 3%-3%	Dożywotni	Kobiety po menopauzie, rozpoczynające leczenie osteoporozy w Szwecji	Alendronian, Risedronian, Ranelinian strontu, Brak leczenia, Denosumab	Denosumab vs. Brak leczenia	ICER €: 14,458	Dodatkowa jednostka Qaly: 0,0721; Liczba złamań biodra: -28 / populację; Liczba złamań kręgu: -54/ populację	
Scotland 2011 [136]	UK	Model Markova: kohorta	Płatnika i Społeczna/ 3,5%	Dożywotni	Kobiety w wieku 70 lata z T-score -2,5 Lub mniej, brak wcześniejszych złamań	Denosumab Ranelinian strontu	Denosumab vs Brak leczenia	ICER: £ 29,223		
					Kobiety w wieku 70 lata z T-score -2,5 Lub mniej, z wcześniejszymi złamaniami	Raloxifene Brak leczenia ZOL Ibandronian Teryparatyd (PTH)	Denosumab vs Brak leczenia	ICER: £ 12,381		

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne	
Strom 2009 (ISPOR) [139]	UK		Płatnika		Kobiety w wieku 70 lata z T-score -2,5	Risendronian Placebo	Denosumab vs. Placebo	ICER: £ 10,700
Davies 2011 (ISPOR) [94]	Szkocja	Model Markova: kohorta	Płatnik publiczny/ 3,5%	Dożywotni	Kobiety w wieku 70 lat z BMDT-score -2,5 (bez wcześniejszych złamań) Kobiety w wieku 70 lat z BMDT-score -2,5 (z wcześniejszymi złamaniami)	Ranelinian strontu Ibandronian Raloxifene Brak leczenia ZOL	Denosumab vs. Brak leczenia Denosumab vs. Brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>QALY denosumab: 8,0005;</li> <li>QALY Brak leczenia : 7,9249</li> <li>ICER: £ 22,380</li> <li>QALY denosumab: 7,8403;</li> <li>QALY Brak leczenia : 7,6866</li> <li>ICER: £ 9,618</li> </ul>
Darba 2011 (ISPOR)[95]	Hiszpania	Model Markova: kohorta	Płatnik publiczny/ 3%	Dożywotni (ograniczony do 100 lat)	Populacja na podstawie badania FREEDOM**	Brak leczenia Alendronian Rizedronian Ibandronian Ranelinian strontu	Denosumab vs. Brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>QALY (Brak leczenia): 11,151;</li> <li>QALY: denosumab: 11.206</li> <li>ICER € : 9,623</li> </ul>
Athanasakis 2011 (ISPOR) [96]	Grecja	Model Markova: kohorta	Płatnik publiczny (tylko koszty bezpośrednie leczenia i obserwacji) / 3%	10 lat	Populacja na podstawie badania FREEDOM**	Brak leczenia Alendronian Ibandronian Rizedronian Ranelinian strontu	Denosumab vs. Brak leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dodatkowa jednostka Qaly (denosumab): 0,080;</li> <li>ICER €: 18,938</li> </ul>
<b>Publikacje odszukane od 04.2012 – 17.10.2013 (denosumab, brak leczenia)</b>								
Storm et al. 2013 [103]	UK	Model Markova	Płatnik publiczny/ 3,5%	b.d.	Kobiety w wieku 70 lat z BMD T-score -2,5	Rizedronian Placebo	Denosumab vs Placebo	ICER: £ 10,700



Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne
					Populacja na podstawie badania FREEDOM**		<ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY denosumab: 7,470;</li> <li>• QALY brak leczenia : 7,429</li> <li>• Dodatkowa jednostka Qaly (denosumab): 0,022;</li> <li>• ICER \$: 60,266</li> </ul>
					Populacja z dużym ryzykiem złamań (wiek powyżej 70 lat, T-score $\leq$ -3.0 SD	Brak leczenia Alendronian Rizedronian Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY denosumab: 6,515;</li> <li>• QALY brak leczenia : 6,460</li> <li>• Dodatkowa jednostka Qaly (denosumab): 0,004;</li> </ul>
Chau 2012 [102]	Kanada	Model Markova: kohorta	Płatnik publiczny /,5%	Dożywotni	Wiek powyżej 75 lat		<ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY denosumab: 5,580;</li> <li>• QALY brak leczenia : 5,529</li> <li>• Dodatkowa jednostka Qaly (denosumab): 0,051;</li> <li>• denosumab terapią dominującą</li> </ul>
					Wiek powyżej 75 lat oraz nietolerancja bisfosfonianów		<ul style="list-style-type: none"> <li>• QALY denosumab: 7,436;</li> <li>• QALY brak leczenia : 7,397</li> <li>• Dodatkowa jednostka Qaly (denosumab): 0,039;</li> <li>• ICER \$: 41,822</li> </ul>

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

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

### 13.3. Zestawienie publikacji dotyczących okresu offset time

**Tabela 68.**  
**Publikacje dotyczące okresu offset time dla denosumabu**

Źródło	Charakterystyka danych źródłowych	Wnioski
<p>Bone 2009 [91] „Effect of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density nad bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass”</p>	<p>W dokumencie zamieszczono wyniki randomizowanego, zaślepionego badania efektów leczenia denosumabem w porównaniu z placebo w trakcie 24-miesięcznej terapii (faza I) oraz w przeciągu 24 miesięcy po jej zakończeniu (faza II). Do badania włączono 286 pacjentek w wieku pomenopauzalnym z T-score odcinka lędźwiowego pomiędzy -1,0 a -2,5 (osteopenia), z czego 223 pacjentki ukończyły fazę drugą badania. Z zaprezentowanych w dokumencie wykresów zależności procentowej zmiany poziomu BMD (pomiar na odcinku lędźwiowym oraz szyjki kości udowej) od miesiąca badania wynika, że po 12 miesiącach od zakończenia terapii poziom BMD wraca do poziomu wyjściowego, utrzymując się jednak na poziomie wyższym niż w grupie placebo.</p>	<p>Na podstawie informacji zamieszczonych w dokumencie wnioskuje się o utrzymywaniu się efektów leczenia denosumabem (w odniesieniu do poziomu BMD) w przeciągu roku od momentu zakończenia terapii. Obserwuje się stopniowy spadek efektu leczenia (mierzonego poziomem BMD) na przestrzeni kolejnych miesięcy, aż do drugiego roku (zakoczenie okresu obserwacji) od momentu zakończenia terapii.</p>
<p>Miller 2008 [90] “Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial”</p>	<p>W publikacji zamieszczono wyniki randomizowanego, zaślepionego badania efektów leczenia denosumabem w porównaniu z placebo oraz alendronianem w trakcie 24-miesięcznej terapii różnymi dawkami denosumabu (faza I) oraz w przeciągu 24 miesięcy po zakończeniu terapii lub przełączeniu pacjentów na leczenie dawką 60mg/6msc (faza II). Do badania włączono 412 pacjentek w wieku pomenopauzalnym z T-score odcinka lędźwiowego pomiędzy -1,8 a -4,0 lub odcinka szyjki kości udowej lub całego biodra pomiędzy -1,8 a -3,5, z czego 307 pacjentek zostało włączonych do drugiej fazy badania. Z zaprezentowanych w publikacji wykresów zależności procentowej zmiany poziomu BMD od miesiąca badania wynika, że po 12 miesiącach od zakończenia terapii denosumabem (tutaj w dawce 210mg/6msc) poziom BMD wraca do poziomu wyjściowego (niezależnie od miejsca badania) Dla terapii alendronianem natomiast po 24 miesiącach od jej zakończenia utrzymuje się nadal wysoki poziom BMD mierzony w odcinku lędźwiowym, poziom BMD mierzony w całym odcinku biodrowym spada lecz nadal jest wyższy od poziomu wyjściowego.</p>	<p>Na podstawie informacji zamieszczonych w publikacji wnioskuje się o utrzymywaniu się efektów leczenia denosumabem (w odniesieniu do poziomu BMD) w przeciągu roku od momentu zakończenia terapii. Dodatkowo zauważyć można, że efekty terapii alendronianem (mierzone poziomem BMD) utrzymują się dłużej po jej zakończeniu niż w przypadku terapii denosumabem.</p>

**Tabela 69.**  
**Publikacje dotyczące okresu offset time dla denosumabu**

Źródło	Charakterystyka danych źródłowych	Wnioski
<p><b>FLEX [142]</b>            "Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial"</p>	<p>W publikacji zamieszczono wyniki randomizowanego, zaślepionego badania będącego kontynuacją badania FIT. Do badania włączono 1099 spośród pacjentek, których okres terapii alendronianem przekraczał 3 lata. Średni okres leczenia alendronianem w momencie włączenia do badania wynosił 5 lat. Pacjentki losowo przydzielono do grup przyjmujących alendronian w dawce 10mg/dobę lub 5mg/dobę lub przyjmujących placebo i obserwowano przez 5-letni okres trwania badania. Z zaprezentowanych w publikacji wykresów zależności procentowej zmiany poziomu BMD od miesiąca badania wynika, że poziom BMD mierzony w całym odcinku biodrowym wraca do poziomu wyjściowego po 5 latach od momentu zakończenia terapii. Poziom BMD mierzony w innych odcinkach kostnych (szyjka kości udowej, krętarz, odcinek lędźwiowy kręgosłupa) spada lecz nadal jest wyższy od poziomu wyjściowego po 5 latach od momentu zakończenia terapii. W ramach badania FLEX porównywano również liczbę nowych złamań wśród pacjentów kontynuujących terapię i pacjentów w grupie placebo. Nie wykazano istotnie statystycznych różnic w występowaniu złamań klinicznych ogółem w grupie alendronianu i placebo. Różnice istotnie statystycznie zaobserwowano jedynie w występowaniu klinicznych złamań kręgowych przy jednoczesnym braku istotnej różnicy w występowaniu złamań morfometrycznych.</p>	<p>Na podstawie informacji zamieszczonych w publikacji wnioskuje się o utrzymywaniu się efektów leczenia alendronianem (mierzonych za pomocą poziomu BMD) w przeciągu 5-ciu lat od momentu zakończenia terapii. Obserwuje się stopniowy spadek efektu leczenia (mierzonygo poziomem BMD) na przestrzeni kolejnych miesięcy od momentu zakończenia terapii. Na podstawie danych dotyczących złamań nie można jednoznacznie stwierdzić, że różnice w efektach mierzonych poziomem BMD i efektach leczenia w odniesieniu do złamań osteoporcycznych nie są od siebie zależne. Niemniej wyniki dla klinicznych złamań kręgowych wskazują na rozbieżności w utrzymywaniu się efektów w odniesieniu do poziomu i BMD i w utrzymywaniu się efektu w odniesieniu do złamań.</p>
<p>Tonino 2000 [143]            "Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group"</p>	<p>W publikacji zamieszczono wyniki badania efektów leczenia alendronianem podawanym w różnych dawkach terapeutycznych w porównaniu z placebo w trakcie 24-miesięcznej obserwacji (III faza badania) pacjentek przyjmujących alendronian w 5-letnim okresie poprzedzającym badanie (I i II faza badania). Pacjentki włączone do grupy placebo przyjmowały alendronian w dawce 20mg/dobę w pierwszej fazie badania (3 lata) oraz w dawce 5mg/dobę w drugiej fazie badania. Z zaprezentowanych w publikacji wykresów zależności procentowej zmiany poziomu BMD od miesiąca badania wynika, że po 24 miesiącach od zakończenia terapii alendronianem poziom BMD mierzony w dowolnym odcinku kostnym (odcinek lędźwiowy, szyjka kości udowej, krętarz) nieznacznie spada lecz nadal utrzymuje się na poziomie istotnie wyższym od poziomu wyjściowego (sprzed rozpoczęcia terapii).</p>	<p>Na podstawie informacji zamieszczonych w publikacji wnioskuje się o utrzymywaniu się efektów leczenia alendronianem (mierzonych za pomocą poziomu BMD) w okresie dłuższym niż 2 lata od momentu zakończenia terapii. Obserwuje się stopniowy spadek efektu leczenia (mierzonygo poziomem BMD) na przestrzeni kolejnych miesięcy od momentu zakończenia terapii.</p>
<p>Gallagher 2008 [144]            "Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates"</p>	<p>W publikacji zamieszczono wyniki badania dotyczącego relacji pomiędzy persistence i compliance a występowaniem złamań. Badanie oparte zostało o dane GPRD (General Practice Research Database). Do badania włączono pacjentów powyżej 18 roku życia, którzy rozpoczęli terapię alendronianem lub ryzedronianem. W publikacji zamieszczono wyniki porównania ryzyka złamań w grupie pacjentów leczonych aktualnie oraz leczonych w przeszłości (aktualnie nieleczonych). Wykazano istotnie statystycznie różnice pomiędzy ryzykiem złamań w grupie leczonych a ryzykiem złamań w grupie nieleczonych pacjentów. Nie zaprezentowano wyników dla poszczególnych okresów leczenia i nieleczenia pacjentów.</p>	<p>Na podstawie danych zawartych w publikacji nie można ocenić długości czasu utrzymywania się efektu leczenia a jedynie stwierdzić, że efekt ten jest niższy u pacjentów nieleczonych niż u pacjentów leczonych. Dane zawarte w publikacji nie pozwalają na wiarygodne wnioskowanie dotyczące długości okresu offset time dla bisfosfonianów. Na podstawie informacji zawartych w publikacji można jedynie wnioskować o słuszności założenia dotyczącego stopniowego spadku efektu leczenia od momentu zakończenia terapii.</p>

Źródło	Charakterystyka danych źródłowych	Wnioski
Curtis 2008 [145] "Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday"	W publikacji zamieszczono wyniki badania dotyczące oceny ryzyka złamań biodrowych po zakończeniu terapii bisfosfonianami w zależności od poziomu MPR (Medication Possession Ratio) i czasu trwania leczenia. Wykazano istotnie statystycznie różnice w ryzyku wystąpienia złamań biodrowych wśród pacjentów leczonych i leczonych w przeszłości (aktualnie nieleczonych) jedynie w grupie pacjentów z MPR na poziomie 66-100% i 2-letnim czasem terapii, w pozostałych grupach pacjentów (MPR>80%, 3-letnia terapia) wyniki nie były istotne statystycznie. Nie zaprezentowano wyników dla zależności ryzyka złamań i czasu od momentu zakończenia leczenia.	Na podstawie danych zawartych w publikacji nie można ocenić długości czasu utrzymywania się efektu leczenia a jedynie stwierdzić, że efekt ten jest niższy u pacjentów nieleczonych niż u pacjentów leczonych. Podobnie jak w przypadku danych zawartych w publikacji Gallagher 2008 można stwierdzić jedynie słuszność założenia o stopniowym spadku efektu leczenia od momentu zakończenia terapii.

### 13.4. Charakterystyki bazowe populacji w badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie systematycznym

Tabela 70.  
Charakterystyki bazowe populacji w badaniach RCT uwzględnionych w przeglądzie systematycznym

Badanie	Podgrupa	Li- czeb- ność grupy	Średni wiek	Wiek - SD	BMD - szyj- ka kości udowej	T-score - szyjka kości udowej	T-score/ BMD - SD	Wcześniejsze złamanie kręgosłupa
FREEDOM	denosumab	3 902	72,30	5,20	bd*	-2,150	0,72	23,8%
	placebo	3 906	72,30	5,20	bd*	-2,170	0,71	23,4%
FREEDOM (wysokie ryzyko)	denosumab	■	■	■	■	■	■	■
	placebo	■	■	■	■	■	■	■
FREEDOM (zwiększone ryzyko)	denosumab	■	■	■	■	■	■	■
	placebo	■	■	■	■	■	■	■
DEFEND	denosumab	166	59,80	7,40	bd*	bd*	bd*	bd*
	placebo	166	58,90	7,50	bd*	bd*	bd*	bd*
Cummings 1998	alendronian	2 214	67,60	6,20	0,593	bd*	0,06	0,0%
	placebo	2 218	67,70	6,10	0,592	bd*	0,06	0,0%
Carfora 1998	alendronian	3*34	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*
	placebo	34	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*
Dursun 2001	alendronian	51	60,30	8,60	0,770	bd*	0,10	bd*
	placebo	50	60,30	8,60	0,740	bd*	0,10	bd*
FOSIT	alendronian	950	62,80	7,50	0,630	bd*	0,10	bd*
	placebo	958	62,80	7,40	0,620	bd*	0,10	bd*
Greenspan 2002	alendronian	163	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*
	placebo	164	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*	bd*
Greenspan	alendronian	60	69,70	4,40	0,630	bd*	0,10	bd*

Badanie	Podgrupa	Li- czeb- ność grupy	Średni wiek	Wiek - SD	BMD - szyj- ka kości udowej	T-score - szyjka kości udowej	T-score/ BMD - SD	Wcześniejsze złamania kręgowe
1998	placebo	60	70,20	4,80	0,650	bd*	0,10	bd*
Lieberman 1995	alendronian	526	64,00	bd*	0,600	bd*	bd*	20,2%
	placebo	355	64,00	bd*	0,600	bd*	bd*	21,2%
Black 1996	alendronian	1 022	70,70	5,60	0,570	bd*	0,07	100,0%
	placebo	1 005	71,00	5,60	0,560	bd*	0,07	100,0%

\*bd - brak danych

## 13.5. Zestawienie parametrów używanych w modelu

### 13.1. Zestawienie parametrów analizy

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

Tabela 71.  
Zestawienie parametrów modelu

Nazwa parametru	Opis	Zakładka w arkuszu kalkulacyjnym
Start age (years)	Startowy wiek kohorty	Main
Prevalent fracture (0 to 1)	Odsetek osób z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi	Main
T-score (SD)	Graniczna wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej	Main
Risk estimation	Sposób estymacji względnego ryzyka złamań	Main
Discount rate costs (%)	Stopa dyskontowa dla kosztów	Main
Discount rate effects (%)	Stopa dyskontowa dla efektów	Main
Treatment duration (years)	Czas trwania leczenia (w latach)	Main
Modeling horizon (years)	Horyzont czasowy analizy	Main
Cost in added life years (on/off)	Koszty związane z zyskanymi latami życia	Main
Adjustment for missed fx (on/off)	Uwzględnienie pominiętych w modelu złamań	Model data
RR of dropping out	Zmniejszenie odsetka osób porzucających leczenie	Model data
Efficacy offset assumption	Sposób naliczania okresu „offset”	Main

Nazwa parametru	Opis	Zakładka w arkuszu kalkulacyjnym
Years of post hip/vert mortality	Okres wpływu złamań na zwiększoną śmiertelność (w latach)	Main
Excess mortality rel. to fracture	Nadwyżka zwiększonej śmiertelności spowodowana występowaniem innych chorób towarzyszących	Main
Persistence (on/off)	Porzucanie leczenia	Main
Perspective	Perspektywa płatnika	Main
Denosumab offset time (years)	Okres "offset" dla denosumabu (w latach)	Main
Denosumab ex-factory price	Cena zbytu netto opakowania denosumabu	Main
Wholesale margin	Marża hurtowa	Main
Yearly drug cost	Roczny koszt terapii	Main
Effect on hip fractures	Efekt leczenia na występowanie złamań biodrowych (RR)	Main
Effect on vertebral fractures	Efekt leczenia na występowanie złamań kręgowych (RR)	Main
Effect on wrist fractures	Efekt leczenia na występowanie złamań nadgarstka (RR)	Main
Effect on other fractures	Efekt leczenia na występowanie złamań innych (RR)	Main
Population event incidences	Ryzyko zdarzeń w populacji generalnej	Data Input
RR of mortality compared to normal population	Zwiększenie śmiertelności spowodowanej zdarzeniem w stosunku do śmiertelności populacji generalnej	Data Input
Normal population mortality	Śmiertelności dla populacji generalnej	Data Input
Utility in the normal population	Użyteczność dla populacji generalnej	Data Input
Event related medical direct costs	Koszty związane z wystąpieniem danego zdarzenia	Data Input
Proportion going to nursing home/long term care after hip fracture <sup>a</sup>	Odsetek osób wymagających stałej opieki specjalistycznej po złamaniu biodra	Data Input
Normal population prevalence of vertebral morphometric fractures	Odsetek osób z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi w populacji generalnej	Data Input
Direct medical hip fracture costs 2nd and following years	Koszty bezpośrednie związane z leczeniem w drugim i kolejnych latach po złamaniu biodra	Data Input
Direct medical vertebral fracture costs 2nd and following years	Koszty bezpośrednie związane z leczeniem w drugim i kolejnych latach po złamaniu kręgowym	Data Input
Daily cost of nursing home/long term care <sup>a</sup>	Dzienny koszt stałej opieki specjalistycznej	Data Input
Cost of a BMD measurement <sup>a</sup>	Koszt badania densytometrycznego	Data Input
Cost of a physician visit	Koszt wizyty specjalistycznej	Data Input
Cost of PPI for GI events <sup>a</sup>	Koszt związany z preparatami stosowanymi w leczeniu żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych	Data Input
Cost of IV one injection <sup>a</sup>	Koszt wykonania iniekcji	Data Input

Nazwa parametru	Opis	Zakładka w arkuszu kalkulacyjnym
<b>Cost of a nurse visit<sup>a</sup></b>	Koszt wizyty pielęgniarki	Data Input
<b>Willingness to pay</b>	Próg opłacalności	Data Input
<b>Utility multipliers</b>	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzenia	Data Input
<b>Number of physician visits due to GI events (persistent patients)<sup>a</sup></b>	Liczba wizyt lekarskich związanych z wystąpieniem żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych	Data Input
<b>IV injections/year<sup>a</sup></b>	Liczba iniekcji na rok	Data Input
<b>GP visits/year</b>	Liczba wizyt lekarskich na rok	Data Input
<b>Nurse visits/year</b>	Liczba wizyt pielęgniarskich na rok	Data Input
<b>Drop out incidence</b>	Odsetek osób porzucających leczenie	Data Input
<b>DAPS ratio</b>	Współczynnik zmniejszający odsetek osób porzucających leczenie denosumabem	Data Input

a) Parametr nie brany pod uwagę w ramach niniejszej analizy.