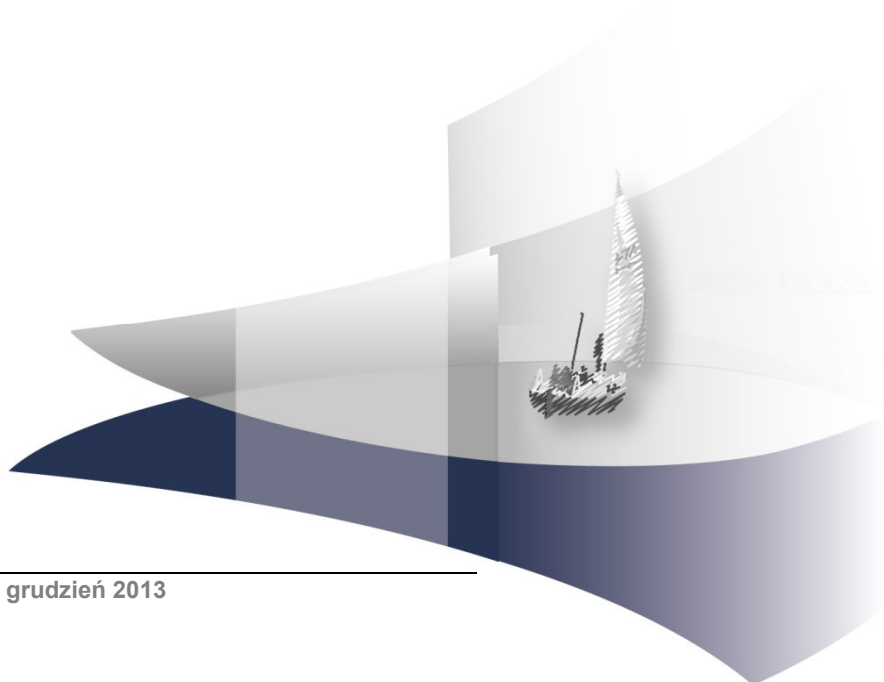


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA DENOSUMABU W LECZENIU PIERWOTNEJ OSTEOPOROZY U KOBIET W WIEKU POMENOPAUZALNYM

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]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	6
1. Wprowadzenie do analizy	9
1.1. Problem zdrowotny	9
1.1.1. Definicja	9
1.1.2. Epidemiologia.....	9
1.1.3. Etiologia i przebieg choroby	10
1.1.4. Przebieg choroby	11
1.1.5. Rozpoznanie	11
1.1.6. Rokowanie	13
1.1.7. Leczenie osteoporozy	14
1.2. Stan aktualny	14
1.3. Interwencja oceniana – Prolia®	16
1.4. Interwencje alternatywne	18
1.5. Założenia analizy	18
2. Metodyka i dane źródłowe	20
2.1. Cel analizy.....	20
2.2. Populacja docelowa	20
2.3. Perspektywa analizy	20
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	21
2.5. Źródła danych	21
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których Prolia® może być stosowana	21
2.5.2. Populacja docelowa i obecna populacja refundacyjna	22
2.5.3. Populacja obecnie leczona.....	26
2.5.4. Populacja leczona – scenariusz prognozowany.....	28
2.5.5. Udziały leków	28
2.5.6. Koszty	29
2.6. Forma analizy.....	31
2.7. Sposób przeprowadzenia analizy	32
2.8. Analiza wrażliwości	32
3. Wyniki	35
3.1. Scenariusz aktualny	35

3.2.	Scenariusz prognozowany	36
3.3.	Wydatki inkrementalne.....	37
3.4.	Analiza wrażliwości	37
4.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	40
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	40
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne.....	40
5.	Podsumowanie	43
6.	Wnioski.....	45
7.	Ograniczenia	46
8.	Dyskusja	48
9.	Bibliografia	50
10.	Spis elementów	53
11.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia.....	55
12.	Aneks	57
12.1.	Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których Prolia® może być stosowana – rak gruczołu krokowego.....	57
12.2.	Populacja docelowa i obecna populacja refundacyjna	58
12.2.1.	Liczba kobiet z osteoporozą w Polsce	58
12.2.2.	Parametry związane z leczeniem bisfosfonianami.....	61
12.2.3.	Wiek pacjentek.....	67
12.2.4.	Inne parametry epidemiologiczne	70
12.2.5.	Liczebność populacji w minimalnym i maksymalnym wariancie oszacowania	73
12.3.	Przeszukiwanie źródeł informacji medycznej	73
12.3.1.	Chorobowość - dane polskie.....	73
12.3.2.	Chorobowość - dane ogólnoświatowe.....	74

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce

BMD Gęstość mineralna kości
Bone Mineral Density

GUS Główny Urząd Statystyczny

NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia

RGK Rak gruczołu krokowego

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia® do wtórnej prewencji złamań u pacjentek w wieku powyżej 60 roku życia, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, z dowolnym złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

■ Metodyka

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

Liczebność populacji aktualnie leczonej wyznaczono na podstawie danych o wielkości refundacji preparatu Prolia® od maja 2012 roku do maja 2013 roku w podziale na miesięczne okresy. Dane te wykorzystano do wykonania prognozy zużycia preparatu Prolia® w okresie objętym analizą (lata 2014-2016). Na tej podstawie, przy założeniu 100% respektowania zaleceń dawkowania, wyznaczono liczbę pacjentów leczonych. Przyjęto założenie, że rozpowszechnienie leczenia denosumabem (odsetek pacjentów leczonych w populacji spełniającej założenia populacji refundacyjnej) w scenariuszu prognozowanym będzie równy rozpowszechnieniu w scenariuszu aktualnym.

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

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

Obecną cenę preparatu Prolia® wyznaczono w oparciu o aktualnie obowiązujące rozporządzenie Ministra Zdrowia. Na lata objęte analizą skorygowano otrzymaną wartość ceny detalicznej w celu uwzględnienia zmiany – od 1 stycznia 2014 roku – wysokości marży hurtowej z 6% na 5%. Przyjęto założenie o utrzymaniu istniejącej grupy limitowej dla denosumabu – 231.0: Leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab.

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

Wyniki

Liczebność populacji

Liczba pacjentów leczonych preparatem Prolia® w populacji docelowej (tzw. pacjentów pełnorocznych, oznaczających liczbę pełnych rocznych terapii) wyniesie [REDACTED] w 2014, [REDACTED] w 2015 i [REDACTED] w 2016 roku w przypadku utrzymania obecnych wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® oraz [REDACTED] w 2014, [REDACTED] w 2015 i [REDACTED] w 2016 roku w przypadku podjęcia decyzji pozytywnej o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

Scenariusz aktualny

Całkowite aktualne wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej (koszty preparatu wraz z podaniem oraz leczenia złamań) w scenariuszu przewidującym zachowanie obecnych wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® wyniosą [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku i [REDACTED] w 2016 roku. W tym odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] będą stanowiły wydatki związane z zakupem preparatu Prolia®.

Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku i [REDACTED] w 2016 roku, z czego wydatki na preparat Prolia® będą równe odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

Scenariusz prognozowany

Całkowite prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej (koszty preparatu wraz z podaniem oraz leczenia złamań) w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® wyniosą [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku i [REDACTED] w 2016 roku. W tym odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED] będą stanowiły wydatki związane z zakupem preparatu Prolia®.

Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku i [REDACTED] w 2016 roku, z czego wydatki na preparat Prolia® będą równe odpowiednio [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

Wydatki inkrementalne

Poszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [REDACTED] w 2014 roku i [REDACTED] w 2015 roku oraz [REDACTED] w 2016 roku. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wzrosną o [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku i o [REDACTED] w 2016 roku.

Analiza wrażliwości

Minimalny wariant oszacowania wskazuje na inkrementalne wydatki płatnika publicznego wynoszące [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku oraz [REDACTED] w 2016 roku. Z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego w minimalnym wariantcie oszacowania inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wynoszą [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku oraz [REDACTED] w 2016 roku. Wariant ten uzyskano poprzez uwzględnienie odmiennego źródła danych dotyczących odsetka złamań szyjki kości udowej i złamań kręgu, koniecznego do oszacowania liczebności obecnej populacji refundacyjnej.

Maksymalny wariant oszacowania wskazuje na inkrementalne wydatki płatnika publicznego wynoszące [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku oraz [REDACTED] w 2016 roku. Z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego w maksymalnym wariantcie oszacowania inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wynoszą [REDACTED] w 2014 roku, [REDACTED] w 2015 roku oraz [REDACTED] w 2016 roku. Wariant ten uzyskano poprzez zwiększenie rozpowszechnienia leczenia preparatem Prolia® w scenariuszu prognozowanym w odniesieniu do aktualnego.

■ Podsumowanie i wnioski

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

Analiza wrażliwości wykazała niewielki rozrzut wyników w zależności od przyjętych opcji. Ze względu na fakt, że Prolia® jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w populacji węższej niż wnioskowana, a prognozy uzależniono głównie od krotności wzrostu liczebności populacji docelowej, inkrementalne wyniki oszacowań cechowała stabilność – poszczególne populacje różniły się wyłącznie wiekiem pacjentek i typem przebytego w historii złamania.

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

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. 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 wpływu na budżet.

1.1.1. 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]

1.1.2. Epidemiologia

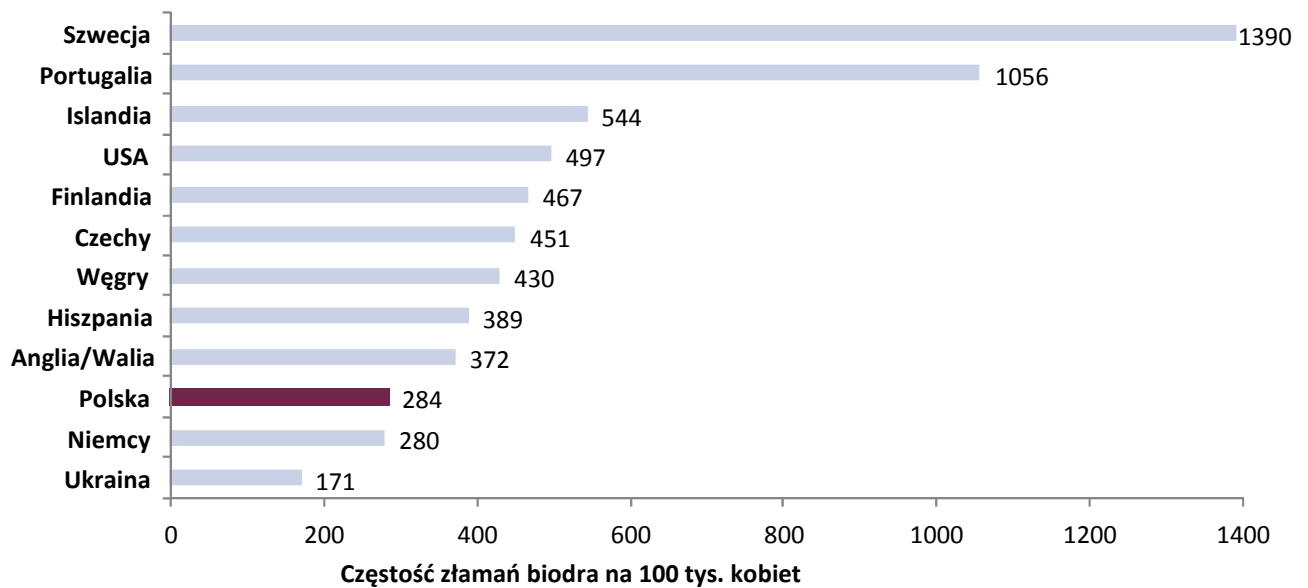
Szacuje się, że osteoporoza występuje u około 200 milionów kobiet na całym świecie.[3] W Polsce osteoporozę stwierdza się u około 7% kobiet w wieku 45–54 lat, około 25% w wieku 56–74 lata oraz u blisko 50% w wieku 75–84 lata. [4]

Charakterystyczną cechą 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 biodra¹ są trzykrotnie częstsze u kobiet niż u mężczyzn,
- w 2008 roku było ok. 2,6 mln osób ze złamaniami osteoporotycznymi (w tym 83% kobiet),
- częstość złamań biodra u kobiet wynosi 284/100 tys. i jest zbliżona do częstości obserwowanej w populacji kobiet niemieckich (Rysunek 1), [6]
- niezależnie od wieku, w 2005 roku zdiagnozowano 17 625 złamań biodra, [6–8]
- 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, [8]
- co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [9]
- co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [9]

¹ Nazewnictwo zgodne z obowiązującą nomenklaturą oraz rejestracją produktu (charakterystyka produktu leczniczego) [5]

Rysunek 1.
Częstość złamań biodra w przeliczeniu na 100 tys. kobiet w wieku ≥ 50 lat [6]



1.1.3. Etiologia i przebieg choroby

Przyczyną osteoporozy jest niska szczytowa masa kostna, którą organizm osiąga w okresie dojrzałości, lub też szybka utrata masy kostnej. [10]

W rozwoju masy kostnej wyróżnia się 3 główne okresy:

- wzrostu – do ok. 17–18 r.ż.,
- konsolidacji – pomiędzy 20 a 35 r.ż.,
- inwolucji – po 45 r.ż. [4]

Każdy wiek ma swoją normę gęstości kości. Szczytowa masa kostna jest osiągnięta w drugiej połowie okresu konsolidacji (pomiędzy 30 a 39 r.ż.). Od 39 r.ż. u kobiet zaczyna się stopniowy proces zmniejszania gęstości kości, który przyspiesza wyraźnie po menopauzie i osiąga średni spadek 1,2–2% rocznie do 50–59 roku życia, po czym zwalnia do 0,9% rocznie. Niekorzystny wpływ menopauzy na masę kostną spowodowany jest obniżeniem poziomu steroidów jajników, zwłaszcza estrogenów. Mężczyźni tracą masę kostną wolniej i nie doświadczają przyspieszonego ubytku po 50 roku życia. [4, 10]

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 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]

1.1.4. Przebieg choroby

Charakterystyczną cechą osteoporozy są złamania kości. [4] W przebiegu osteoporozy około 40% kobiet 50-letnich doznaje do końca życia przynajmniej jednego złamania. Najbardziej powszechnie występują złamania osteoporotyczne kręgow. Mimo, że tylko 25–30% spośród nich objawia się klinicznie w postaci ostrego zespołu bólowego, to wszystkie mogą prowadzić do obniżenia wzrostu, deformacji sylwetki z pogłębieniem kifozy piersiowej, ograniczenia pojemności płuc, utrudnienia powrotu żylnego z dolnej połowy ciała i zwiększenia śmiertelności (w badaniu EVOS umieralność z powodu złamania kręgu wyniosła od 1%–4%, do 20% w ciągu 5 lat). Ryzyko złamań u mężczyzn 50-letnich jest mniejsze i wynosi 13–22%. [4, 9, 11]

Osteoporoza bardzo często przebiega bez żadnych objawów klinicznych, a ujawnia się dopiero złamaniem kości. Występujące bóle kostne nasilają się podczas siedzenia i chodzenia. Jeśli dojdzie do złamania kręgow, mogą pojawić się objawy neurologiczne obejmujące zaburzenia czucia i niedowłady mięśniowe, spowodowane uciskiem na nerwy międzykręgowe bądź rdzeń kręgowy. [12]

1.1.5. Rozpoznanie

Stwierdzenie złamaniaiskoenergetycznego u osoby po 50 r.ż. w praktyce oznacza rozpoznanie osteoporozy, z niewielkimi wyjątkami, tzn. złamaniami patologicznymi, jak np. szpiczak mnogi, nadczynność przytarczyc czy zmiany nowotworowe. W diagnostyce różnicowej należy wykonać badania podstawowe: OB, morfologię, badanie moczu, oznaczyć w surowicy poziom wapnia (ponieważ istnieje ryzyko obniżenia jego poziomu przez leki antyresorpcyjne, a z kolei podwyższony poziom może wskazywać na obecność choroby nowotworowej), fosforu, kreatyniny i witaminy D, oraz inne badania diagnostyczne w zależności od danych z wywiadu (fosfataza alkaliczna, fosfataza kwaśna, PTH i inne). [13]

Zdjęcie rentgenowskie układu kostnego umożliwia rozpoznanie osteoporozy jedynie w zaawansowanych przypadkach, kiedy wystąpi podstawowy objaw, jakim jest zmniejszenie gęstości kości o około 40% (zwiększenie przejrzystości kości, ścieńczenie warstwy korowej, zaakcentowanie beleczek kostnych o przebiegu pionowym przy jednoczesnym zaniku beleczek o przebiegu poziomym, zdwojenie obrysów warstwy korowej w panewkach stawowych). Osteoporozie możliwej do

zdiagnozowania za pomocą zdjęcia rentgenowskiego towarzyszą już przeważnie współistniejące złamania, dlatego też do wcześniejszego rozpoznania osteoporozy stosuje się badania densytometryczne. Udowodniono istnienie ujemnej korelacji między ilością masy kostnej a częstotliwością występowania złamań. [10]

Zgodnie z zaleceniami WHO kryteria rozpoznania oraz monitorowania 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). [4, 9]

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, 9]

U młodych dorosłych i dzieci należy dodatkowo uwzględnić wskaźnik Z (punkt odniesienia, którym jest grupa rówieśników). [9]

Jednakże, współcześnie, wyniki badania densytometrycznego traktuje się jako jeden z czynników ryzyka złamania. Opisane powyżej kryterium rozpoznania osteoporozy (wskaźnik $T < -2,5$) niestety jest zawodne. Niska wartość tego wskaźnika świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia złamania, ale jego prawidłowa wartość nie wyklucza go. W wielu badaniach wykazano, że ok. 70% złamań występuje u osób z prawidłowymi wartościami densytometrycznymi. [13]

Najnowsze zasady WHO jako podstawę decyzji terapeutycznej wskazują obliczenie bezwzględnego ryzyka złamania (metodą FRAX), opartego o czynniki ryzyka osteoporozy, m.in. wiek, BMD, niski wskaźnik masy ciała, czy wcześniej przebytych złamań. [13]

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, biodra, złamania bliższej części kości ramiennej oraz dalszej części przedramienia) oraz oddzielnie ryzyka złamania biodra. Za ryzyko wysokie, równoważne z progiem interwencji terapeutycznej (farmakologicznej), uznaje się wartości:

- ≥ 10 -procentowe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania,
- > 3 -procentowe ryzyko wystąpienia złamania bliższego końca kości udowej. [14]

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. Tabela 1 przedstawia zależność 10-letniego ryzyka złamań od wieku i wskaźnika T pacjentki. [15]

Tabela 1.
10-letnie ryzyko złamań u kobiet w zależności od wieku i wskaźnika T [15]

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 10–20%; ryzyko wysokie >20%.

Kość jest tkanką bardzo aktywną metabolicznie, która podlega ciągłej przebudowie wewnętrznej. W okresie menopauzy dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy tworzeniem kości przez osteoblasty a jej resorpcją przez osteoklasty, czego skutkiem jest postępująca utrata masy kostnej. Biochemicznym odzwierciedleniem metabolizmu kości są białka lub enzymy uwalniane do krwi, tzw. **markery obrotu kostnego**. W związku z tym określanie stężenia lub aktywności odpowiednich markerów jest pewnego stopnia miarą tempa obrotu kostnego, co może być przydatne w ocenie szybkości ubytku gęstości mineralnej, w monitorowaniu leczenia i ocenie ryzyka złamań. [16] W diagnostyce osteoporozy markery obrotu kostnego mają niewielkie zastosowanie ze względu na ich olbrzymią zmienność oraz koszty. W praktyce są one natomiast wykorzystywane w badaniach klinicznych w ocenie skuteczności nowych leków. [7]

1.1.6. 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. [10] Najgroźniejszą konsekwencją osteoporozy są złamania biodra, wskutek których ponad 50% poszkodowanych traci zdolność do samodzielnego poruszania się, a co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [9]

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

- po złamaniu kręgosłupa następuje:
 - 11-krotny wzrost ryzyka następnego złamania kręgosłupa,
 - ponad 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu dalszego odcinka kości przedramienia następuje:
 - 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu biodra udowej następuje:
 - 6-krotny wzrost ryzyka złamania biodra po drugiej stronie. [7]

1.1.7. Leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań kości, dlatego stosuje się interwencje o sprawdzonej skuteczności w tym zakresie. [4] Skuteczne leczenie osteoporozy powoduje wzrost BMD, co z kolei wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kości. [17]

Leczenie osteoporozy ma charakter kompleksowy. Obejmuje ono zarówno postępowanie dietetyczne, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie upadkom, jak i leczenie farmakologiczne. [18]

W farmakologicznym leczeniu osteoporozy zaleca się suplementację wapnia i witaminy D. Preparaty wapnia (w postaci węglanu wapnia lub innych związków takich jak: glukonian, glukonolaktonian, laktoglukonian wapnia) uzupełniają jego niedobory w diecie, tym samym zapobiegają uwalnianiu tego pierwiastka z kości. Przyjmuje się je doustnie w dawce dobowej 0,5–1 g. Witaminę D suplementuje się codzienną dawką 800–1200 IU lub większą w razie zapotrzebowania. Najczęściej stosowane preparaty witaminy D to cholekalcyferol lub jego analogi, takie jak alfakalcydol, kalcyfediol oraz kalcytriol. [4]

Dopuszczenie do stosowania poszczególnych terapii farmakologicznych oparto na wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych, przy czym do leczenia zostały wprowadzone tylko te leki, dla których wykazano efekt przeciwwłamaniowy. Efekt ten może dotyczyć kręgosłupa lub złamań pozakręgowych. [18]

Leki stosowane w leczeniu osteoporozy dzieli się na:

- antykataboliczne/antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab, hormonalne leczenie zastępcze (HTZ), selektywne modulatory receptorów estrogenowych [SERM], kalcytonina),
- anaboliczne (teryparatyd, parathormon – PTH),
- o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu). [4, 9]

1.2. Stan aktualny

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

- bisfosfoniany doustne – leczenie z wyboru w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u kobiet po menopauzie (kwas alendronowy, kwas ryzedronowy, kwas ibandronowy),
- preparaty dożylne bisfosfonianów (kwas ibandronowy, kwas zoledronowy) – mogą umożliwić skuteczną terapię u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego, czyli pacjentom unieruchomionym (bezpośrednio po złamaniu kręgu lub bliższego końca kości udowej, po udarze mózgu), z chorobami przewodu pokarmowego i nietolerujących bisfosfonianów podawanych doustnie,
- denosumab – jest alternatywą u kobiet po menopauzie w szerokim przedziale wieku i niezależnie od wyjściowej aktywności metabolizmu kostnego; można go stosować także

u pacjentek z niewydolnością nerek; wykazuje silne i szybkie działanie antyresorpcyjne a jego skuteczność jest proporcjonalna do wielkości zagrożenia,

- ranelinian strontu – jest alternatywą u kobiet po menopauzie niezależnie od wyjściowego stężenia markerów obrotu kostnego, wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami; może być leczeniem z wyboru u kobiet z małym stężeniem markerów obrotu kostnego lub z dużym ryzykiem złamania i osteopenią (wskaźnik T od -1 do -2,5 SD) oraz u kobiet po 80 roku życia. [1]

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

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

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

Denosumab (Prolia®) jest obecnie jedynym lekiem finansowanym ze środków publicznych w populacji kobiet po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania bisfosfonianów. Szacuje się, że założenia obecnej populacji refundacyjnej spełniają ████████ osoby z czego ████████ jest leczonych (z oszacowania wynika, że ████████ pełnorocznych pacjentów jest leczonych denosumabem w 2013 roku).

Na podstawie danych odnoszących się do roku 2010 oszacowano, że u kobiet po 60 roku życia dochodzi rocznie do ponad ████████ złamań osteoporotycznych, co wiąże się z wydatkami na ich leczenie wynoszącymi około ████████. W populacji niniejszej analizy (wnioskowanej) oszacowano, że liczba złamań osteoporotycznych w roku 2013 wyniesie około ████████, co będzie skutkowało wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi ponad ████████.

Tabela 2.
Aktualne wydatki płatnika związane z terapią denosumabem

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	Poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjenci)
Liczba chorych leczonych preparatem Prolia® w 2013 roku		
Wydatki związane z refundacją preparatu Prolia® w 2013 roku		
Liczba złamań osteoporotycznych u kobiet po 60 r.ż.*		
Wydatki związane z leczeniem złamań osteoporotycznych u kobiet po 60 r.ż.*		
Liczba złamań osteoporotycznych w populacji wnioskowanej (rozszerzonej)**		
Wydatki związane z leczeniem złamań osteoporotycznych w populacji wnioskowanej (rozszerzonej)**		

* na podstawie danych za 2010 rok
** oszacowane na 2013 rok

1.3. Interwencja oceniana – Prolia®

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki stosowane w chorobach kości: inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (M05BX04). [5]

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 beleczkowatej. [5]

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. [5]

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). [5]

Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Denosumab stosowany jest w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy. Pacjenci leczeni denosumabem muszą przyjmować odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w grupie osób w wieku ≥ 65 lat oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. Denosumab nie jest zalecany do stosowania u dzieci (<18 lat), ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. [5]

Działania niepożądane

Tabela 3 zawiera najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu.

Tabela 3.
Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu [5]

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">• zakażenie układu moczowego,• zakażenie górnych dróg oddechowych,• rwa kulszowa,• zaćma,• zaparcie,• wysypka,• ból kończyn.	<ul style="list-style-type: none">• zapalenie uchyłka jelita grubego,• zapalenie tkanki łącznej,• zakażenie ucha,• nadwrażliwość,• hipokalcemia,• wyprysk,• martwica kości szczęki.

[REDACTED]

[REDACTED]

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. [5]

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. [1]

1.4. Interwencje alternatywne

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

Ze względu na fakt, że koszty suplementacji wapnia i witaminy D dotyczą obu porównywanych terapii ich koszty zostały pominięte w niniejszej analizie wpływu na budżet. Ograniczenie to nie ma wpływu na wyniki i wnioskowanie w analizie.

1.5. Założenia analizy

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

Liczebność populacji aktualnie leczonej wyznaczono na podstawie danych o wielkości refundacji preparatu Prolia® od maja 2012 roku do maja 2013 roku w podziale na miesięczne okresy. Dane te wykorzystano do wykonania prognozy zużycia preparatu Prolia® w okresie objętym analizą (lata 2014-2016). Na tej podstawie, przy założeniu 100% respektowania zaleceń dawkowania, wyznaczono liczbę pacjentów leczonych. Przyjęto założenie, że rozpowszechnienie leczenia denosumabem (odsetek pacjentów leczonych w populacji spełniającej założenia populacji refundacyjnej) w scenariuszu prognozowanym będzie równy rozpowszechnieniu w scenariuszu aktualnym.

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

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

Obecną cenę preparatu Prolia® wyznaczono w oparciu o aktualnie obowiązujące rozporządzenie Ministra Zdrowia. Na lata objęte analizą skorygowano otrzymaną wartość ceny detalicznej w celu uwzględnienia zmiany – od 1 stycznia 2014 roku – wysokości marży hurtowej z 6% na 5%. Przyjęto założenie o utrzymaniu istniejącej grupy limitowej dla denosumabu – 231.0: Leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab.

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

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia® do wtórnej prewencji złamań u pacjentek w wieku powyżej 60 roku życia, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, z dowolnym złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

2.2. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjentki w wieku powyżej 60 roku życia, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania. Wnioskowana populacja docelowa jest rozszerzeniem aktualnej populacji refundacyjnej obejmującej pacjentki po 65 roku życia ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej.

W analizie przyjęto następujące definicje:

- niepowodzenie terapii bisfosfonianami – wystąpienie nowego złamaniaiskoenergetycznego po 12 miesiącach terapii lub obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach terapii w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany, mierzonej w tym samym miejscu i tym samym aparatem, techniką DXA. Najmniejsza znacząca zmiana dla kręgow to >4%, dla szyjki kości udowej >2% [1],
- przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów – czynna choroba wrzodowa żołądka, zaburzenia połykania, choroba refluksowa, resekcja żołądka, uczulenie na lek lub udokumentowany inny stan pacjenta uniemożliwiający regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w ChPL [1],
- nietolerancja doustnych bifosfosfonianów – zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego wystarczająco poważne dla decyzji o przerwaniu leczenia [1].

2.3. Perspektywa analizy

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

2.4. Horyzont czasowy analizy

Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym poczynając od 1 stycznia 2014 roku. Długość horyzontu czasowego ustalono kierując się koniecznością wyboru okresu optymalnego z punktu widzenia wykonywanych prognoz, w szczególności uwzględniając możliwe ograniczenia wynikające z nieznajomości przyszłych zmian na rynku mogących znacząco wpływać na wydatki płatnika w dłuższym horyzoncie. Jest to przewidywany przedział czasu konieczny do ustalenia się równowagi na rynku leków.

2.5. Źródła danych

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

Wskazania rejestracyjne denosumabu (Prolia®) obejmują:

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

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

W kolejnym kroku, wykorzystując dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz duńskiego rejestru Norgaard 2010 [20], średni wiek chorych z diagnozą RGK (na podstawie danych KRN [21]) oszacowano, że liczba chorych na raka gruczołu krokowego w Polsce nie przekracza 113 tys. osób (poszczególne etapy oszacowania szczegółowo opisano w aneksie – rozdz. 12.1). Z uwagi na fakt, że oszacowanie przeprowadzono wyłącznie w celach poglądowych przyjęto bardzo konserwatywne założenia w celu uzyskania górnego ograniczenia liczebności tej subpopulacji – m.in. uwzględniono krzywą przeżycia pacjentów bez przerzutów co znacznie zawiążyło populację, ponadto nie wszyscy chorzy wymagają leczenia utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci z RGK kwalifikujący się do terapii preparatem Prolia® w leczeniu utraty masy kostnej, nawet zgodnie z tym zawyżonym oszacowaniem stanowią niewielki odsetek populacji rejestracyjnej leku - nie więcej niż 7,5% liczebności subpopulacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

Wyniki obliczeń zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Prognoza liczby chorych objętych wskazaniami rejestracyjne preparatu Prolia®

	2013	2014	2015	2016
Liczba kobiet z osteoporozą po 50 roku życia	██████	██████	██████	██████
Liczba chorych na raka gruczołu krokowego		██████		

* górne ograniczenie

2.5.2. Populacja docelowa i obecna populacja refundacyjna

Denosumab (Prolia®) jest lekiem obecnie refundowanym w ramach wykazu leków refundowanych u kobiet z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 65 roku życia ze złamaniami kręgowymi lub złamaniami szyjki kości udowej oraz spełniających jeden z następujących warunków: niepowodzenie leczenia bisfosfonianami lub nietolerancja bądź przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów. Proponowane zmiany w populacji docelowej obejmują wiek pacjentek (wiek graniczny wynoszący 60 lat) oraz typ przebytego w historii złamania (dowolne złamanie osteoporotyczne). Populacja docelowa w dalszym ciągu pozostaje zawężona w stosunku do wskazań rejestracyjnych denosumabu.

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

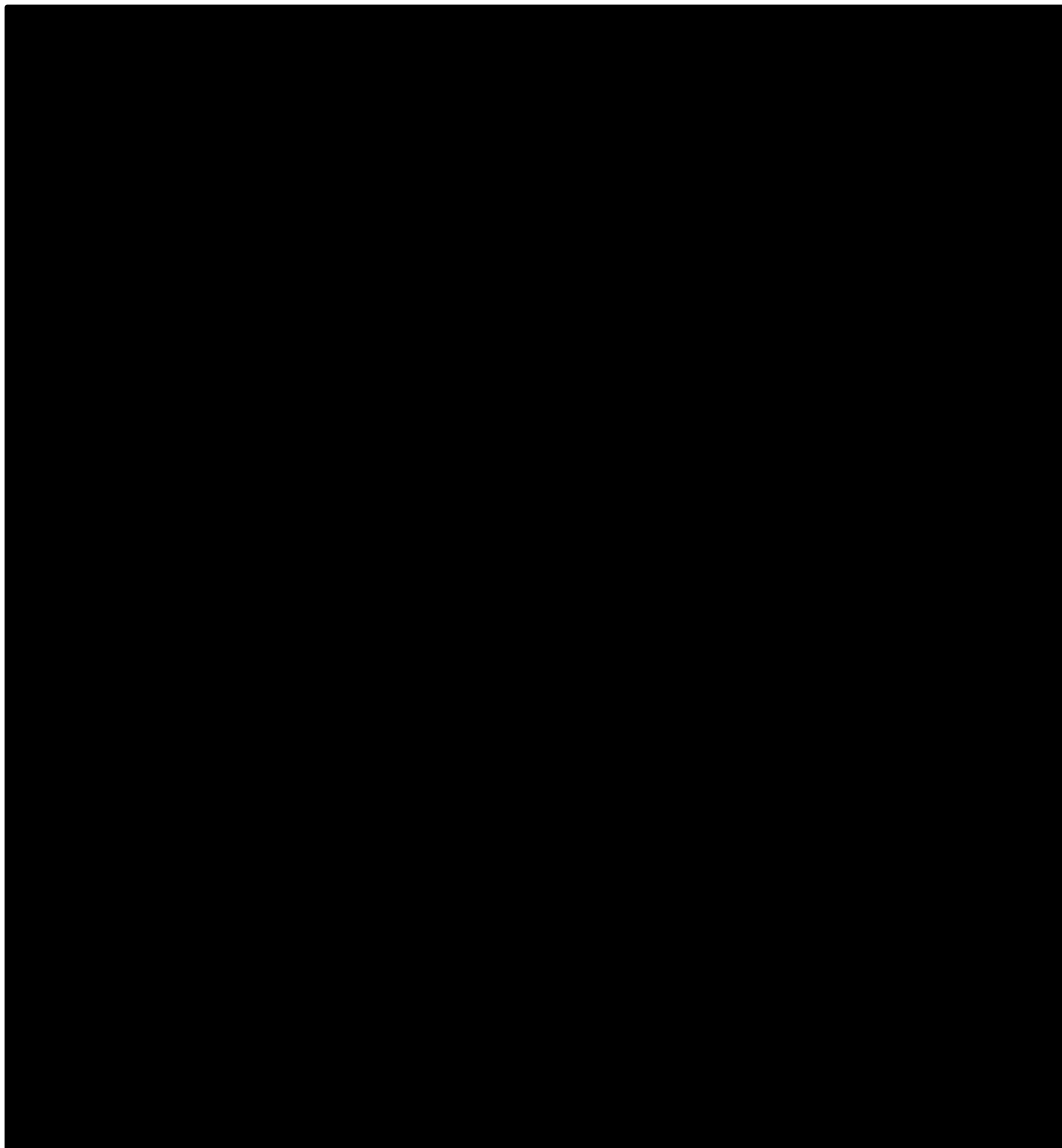
Tabela 5.
Populacja docelowa oraz obecna populacja refundacyjna – podział na subpopulacje

Obecna populacja refundacyjna	Populacja docelowa w scenariuszu prognozowanym
Kobiety po 65 roku życia z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem biodra lub złamaniem kręgowym w historii oraz przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów	Kobiety po 60 roku życia z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, z dowolnym złamaniem osteoporotycznym w historii oraz przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów
Kobiety po 65 roku życia z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem biodra lub złamaniem kręgowym w historii oraz nietolerancją doustnych bisfosfonianów	Kobiety po 60 roku życia z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, z dowolnym złamaniem osteoporotycznym w historii oraz nietolerancją doustnych bisfosfonianów
Kobiety po 65 roku życia z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem biodra lub złamaniem kręgowym w historii oraz niepowodzeniem leczenia doustnymi bisfosfonianami	Kobiety po 60 roku życia z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, z dowolnym złamaniem osteoporotycznym w historii oraz niepowodzeniem leczenia doustnymi bisfosfonianami

Poniżej w formie diagramów przedstawiono schemat przeprowadzonych obliczeń dla każdej z opisanych wyżej podgrup pacjentek. Szczegółowy opis źródeł danych oraz niezbędnych kalkulacji zamieszczono w aneksie (rozdz. 12.2).

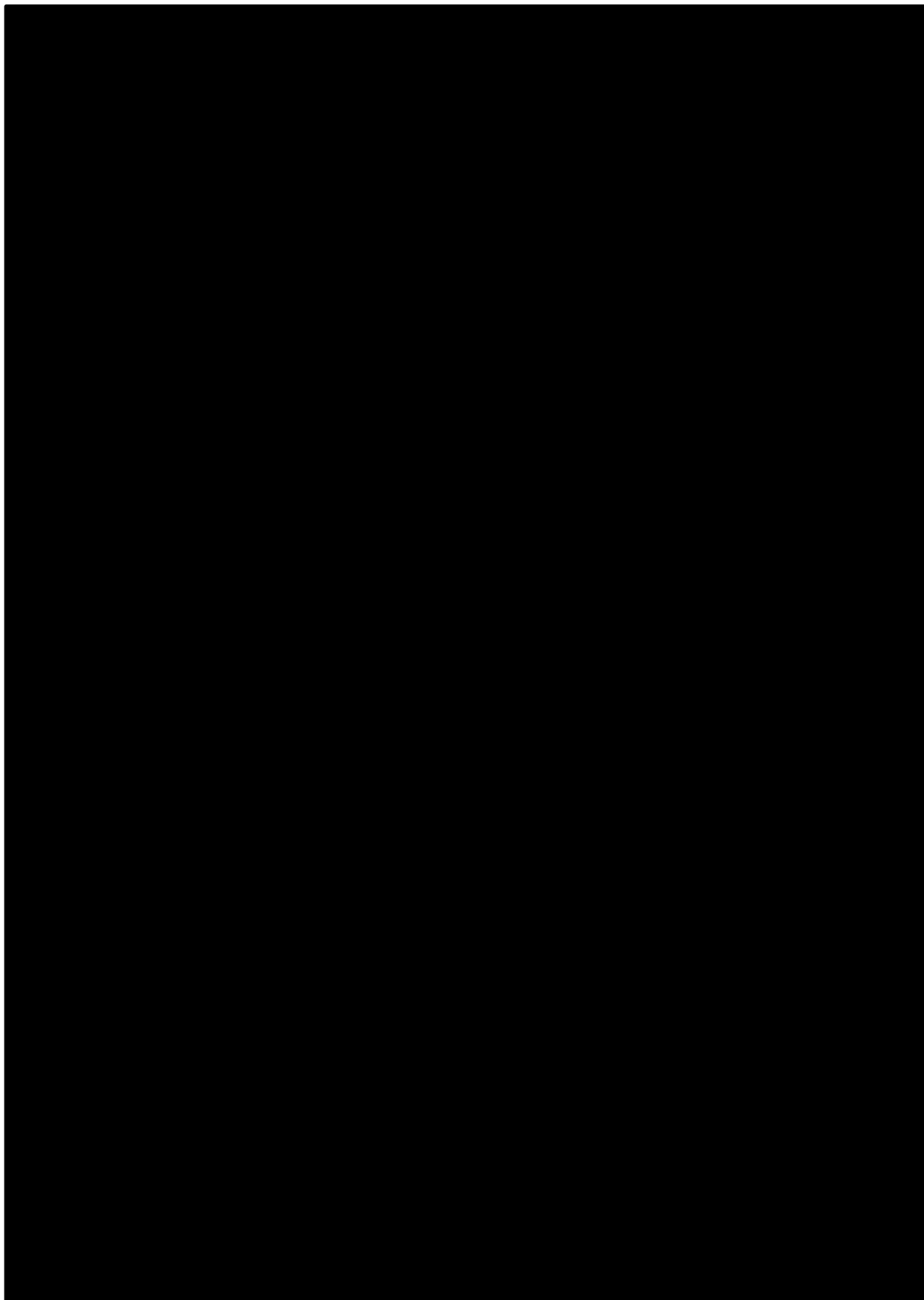
Rysunek 2.

Liczba kobiet włączonych do populacji docelowej z powodu przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami (oszacowanie na 2010 rok)



Rysunek 3.

Liczba kobiet włączonych do populacji docelowej z powodu nietolerancji doustnych bisfosfonianów (oszacowanie na 2010 rok)



Rysunek 4.
Liczba kobiet włączonych do populacji docelowej z powodu niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami (oszacowanie na 2010 rok)

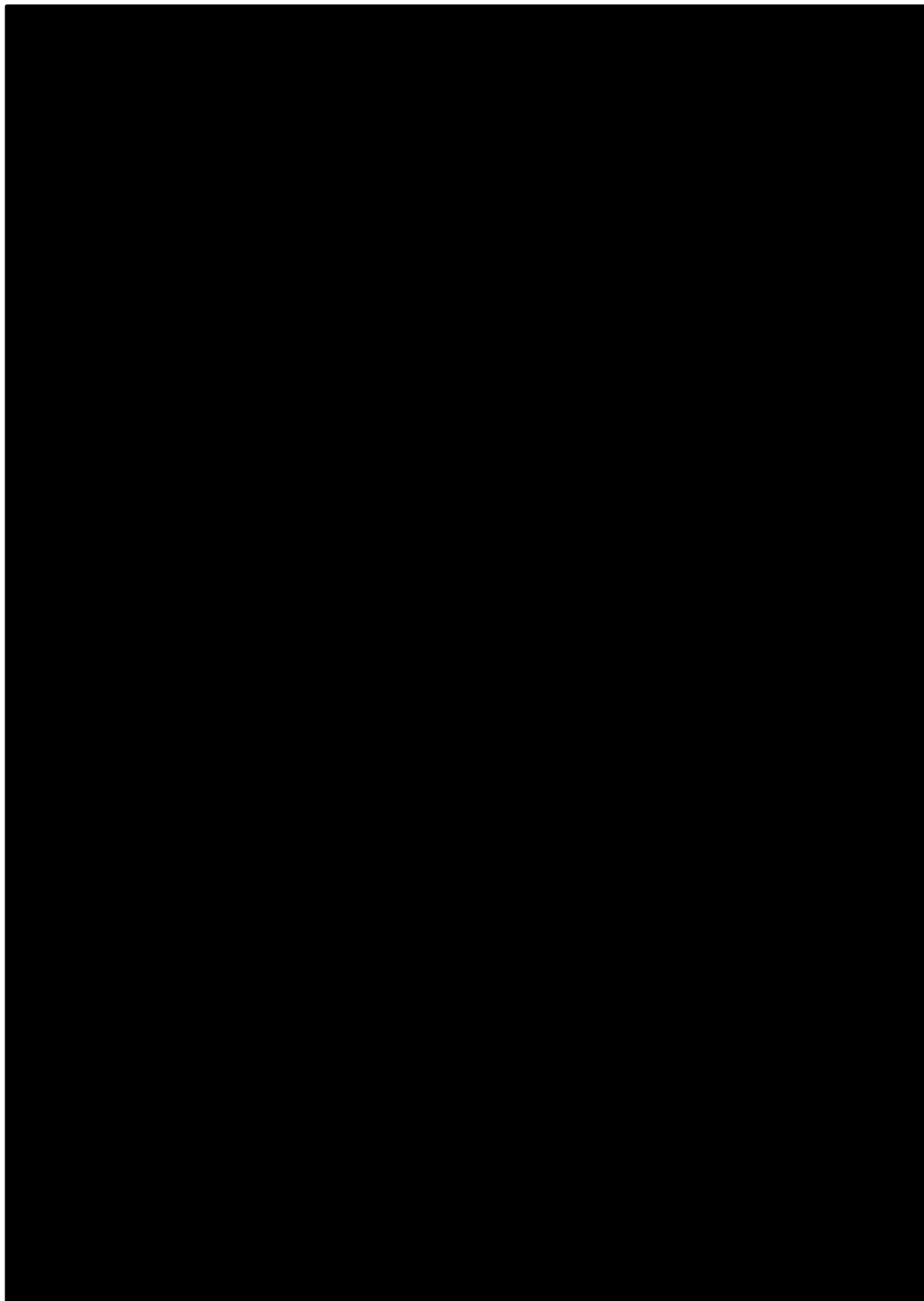


Tabela 6.
Liczebność populacji docelowej – oszacowanie na rok 2010

Parametr	Scenariusz aktualny (obecna populacja refundacyjna)	Scenariusz prognozowany (wnioskowana populacja docelowa)
Kobiety z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów	████	████
Kobiety z nietolerancją doustnych bisfosfonianów	████	████
Kobiety z niepowodzeniem terapii bisfosfonianami	████	████
Łącznie	████	████

Wykonane powyżej oszacowania dotyczyły roku 2010 ze względu na fakt, że dysponowano danymi o sprzedaży aptecznej bisfosfonianów jedynie z tego roku (dane otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego). W przypadku lat następnych, dostępne były wyłącznie informacje o refundacji poszczególnych preparatów, których wykorzystanie prawdopodobnie zaniżyłoby liczebność populacji (ceny preparatów zawierających bisfosfoniany są przystępne, istnieje więc wysokie prawdopodobieństwo, że pacjenci stosują je również poza refundacją).

W kolejnych latach uwzględniono wzrost liczebności populacji wyznaczony w oparciu o wzrost liczebności kobiet z osteoporozą po 50 roku życia. Szczegółowe wartości zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Prognoza populacji docelowej i obecnej populacji refundacyjnej

Scenariusz	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Obecna populacja refundacyjna	████	████	████	████	████	████	████
Wnioskowana populacja docelowa	████	████	████	████	████	████	████

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

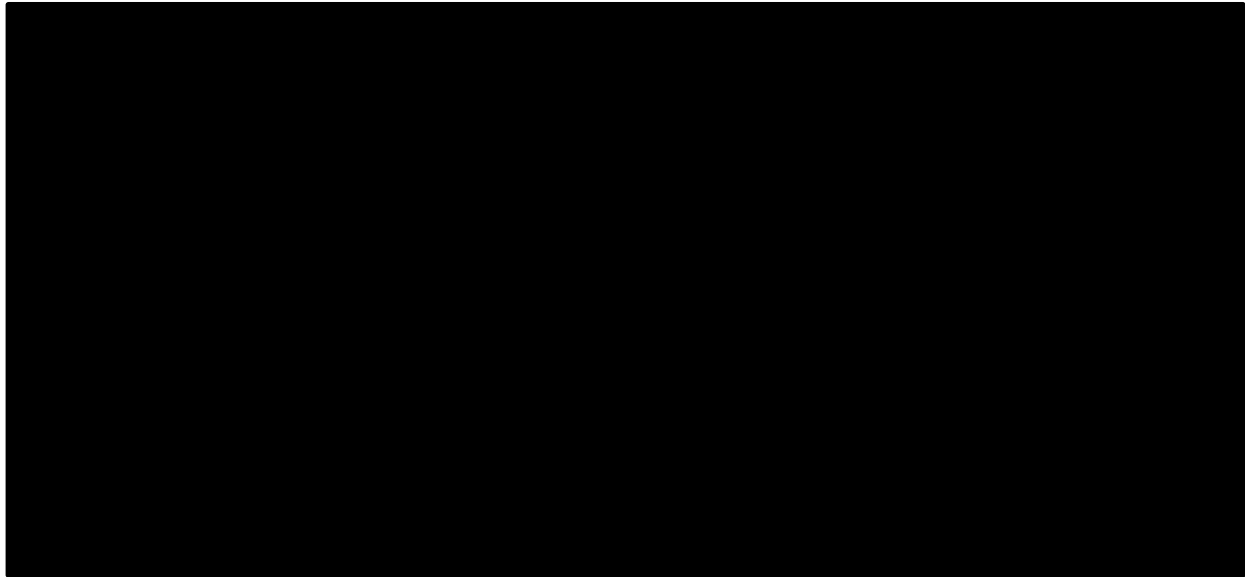
2.5.3. Populacja obecnie leczona

Od maja 2012 roku, denosumab jest lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce (w populacji opisanej w rozdz. 2.5.2). Populację leczoną wyznaczono w oparciu o miesięczną

sprzedaż opakowań preparatu Prolia® uzyskaną z komunikatów NFZ (wyłącznie opakowania refundowane), obejmujących okres od maja 2012 roku do maja 2013 roku. W kolejnym kroku przeprowadzono prognozę logarytmiczną sprzedaży na kolejne miesiące począwszy od czerwca 2013 do grudnia 2016. Uzyskane wyniki zmodyfikowano w taki sposób, aby wartość z czerwca 2013 nie była niższa niż wartość z maja 2013. W obliczeniach założono, że sprzedaż preparatu Prolia® poza refundacją jest znikoma.

Rysunek 5.

Prognozowana sprzedaż opakowań preparatu Prolia® w okresie od maja 2012 do grudnia 2016



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

Tabela 8.

Liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® – scenariusz aktualny

Parametr	2012*	2013	2014	2015	2016
Zużycie opakowań	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów leczonych**	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów leczonych**	■	■	■	■	■

* Dane obejmują okres od maja do grudnia

** Pacjenci pełnorocznymi

2.5.4. Populacja leczona – scenariusz prognozowany

W celu określenia liczebności populacji leczonej w scenariuszu prognozowanym (po uwzględnieniu wnioskowanych zmian w populacji refundacyjnej), ponownie wzięto pod uwagę charakter wskazania jakim jest osteoporoza. Z uwagi na jej często bezobjawowy przebieg tylko pewien odsetek chorych sięga po leczenie, i dalej – tylko część z pacjentów leczonych przyjmuje leki regularnie i wg wskazań lekarza. W chwili obecnej Prolia® jest lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce. Po dokonanej estymacji liczebności populacji docelowej i leczonej, można jednak zauważyć, że odsetek pacjentów stosujących terapię nie przekracza [REDACTED] w 2013 roku. Prognozy wskazują, że odsetek ten będzie się systematycznie zwiększał osiągając wielkość [REDACTED] w 2016 roku. W podstawowym wariantcie analizy założono, że proporcja pacjentów leczonych (pełnorocznych) do populacji docelowej pozostanie niezmienną pomimo poszerzenia wskazań. W ramach analizy wrażliwości rozważono sytuację, w której rozpowszechnienie leczenia Prolią® w scenariuszu prognozowanym wzrośnie (wariant E1) lub spadnie (wariant E2) o 10% w stosunku do scenariusza aktualnego.

Tabela 9.
Liczebność populacji leczonej Prolią® – scenariusz prognozowany

Parametr	2014	2015	2016
Populacja docelowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów leczonych*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów leczonych*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Zużycie opakowań Prolii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Pacjenci pełnoroczni

Tabela 10.
Liczebność populacji leczonej Prolią® w scenariuszu prognozowanym – analiza wrażliwości

Parametr	2014	2015	2016
Wariant E0*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant E1*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant E2*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Pacjenci pełnoroczni

2.5.5. Udziały leków

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

2.5.6. Koszty

2.5.6.1. Koszty leków

Obecną cenę opakowania preparatu Prolia® uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [22, 23]. 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.

Tabela 11.
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 12.
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

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

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

Tabela 13.
Koszt podania preparatu Prolia®

Świadczenia specjalistyczne	Liczba punktów NFZ	Cena za punkt	koszt NFZ
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,99 zł	31,47 zł

2.5.6.2. Koszty leczenia złamań

W celu określenia aktualnych kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto się na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego - akronim OSTEO) przeprowadzonego przez firmę [REDAKTOWANO] we współpracy [REDAKTOWANO] w 2009 roku wśród specjalistów zajmujących się leczeniem pacjentów z osteoporozą oraz leczeniem złamań osteoporotycznych. Na podstawie dokumentacji lekarskiej zebrano dane dotyczące liczby wizyt specjalistycznych, diagnostyki, procedur

szpitalnych (w przypadku złamań), stosowanych leków i ich dawkowania, 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. W ramach przeprowadzonego badania każdy z wybranych specjalistów zobowiązany został do uzupełnienia przygotowanej na potrzeby badania ankiety. Zebrane dane opisujące historię choroby pacjentów leczonych przez specjalistów na przestrzeni co najwyżej ostatnich pięciu lat posłużyły do wyznaczenia schematu leczenia osteoporozy i złamań osteoporotycznych.

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

W analizie nie uwzględniano kosztów związanych z leczeniem osteoporozy. Nie uwzględniono również wizyt domowych związanych z prowadzonym leczeniem pacjentek postmenopauzalnych. Powyższe ograniczenia nie mają wpływu na wyniki analizy (koszty leczenia osteoporozy oraz opieki pomenopauzalnej nie stanowią kosztów różniących).

Koszty leczenia złamań kręgowych oraz złamań biodra podzielono na pierwszy rok i kolejne lata leczenia. W analizie nie szacowano natomiast kosztów związanych leczeniem osteoporotycznego złamania nadgarstka po pierwszym roku od wystąpienia zdarzenia. Ze względu na konstrukcję analizy wpływu na budżet, a mianowicie brak śledzenia losów poszczególnych pacjentów, i co za tym idzie niemożność przypisania im oddzielnie kosztów pierwszego i kolejnych lat leczenia, konserwatywnie wykorzystano wartości uzyskane dla dwóch pierwszych lat po wystąpieniu zdarzenia, zaniebując koszty generowane od trzeciego roku po złamaniu. Kosztom „innych” złamań osteoporotycznych przypisano uśrednione koszty złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka.

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

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

Szczegółowe opisy szacowania kosztów na każdym etapie analizy zostały zawarte w opisie analizy kosztów – użyteczności (CUA). [24]

Tabela 14.
Koszty leczenia złamań osteoporotycznych w pierwszym i kolejnych latach od złamania w podziale na rodzaj złamania

Czas od złamania	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)				Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)			
	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgu	Złamanie biodra	Inne złamanie	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgu	Złamanie biodra	Inne złamanie
Pierwszy rok	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Kolejne lata	█	██████	██████	█	██████	██████	██████	█
Łączny koszt złamania*	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	

* Uwzględniono pierwsze dwa lata po złamaniu

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

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo wystąpienia złamania u osoby z populacji docelowej

Typ złamania	Prolia®		Brak leczenia	
	10-letnie ryzyko wystąpienia / pacjenta ²	Średnia liczba złamań / pacjenta / rok	10-letnie ryzyko wystąpienia / pacjenta	Średnia liczba złamań / pacjenta / rok
Złamanie biodra	██████	██████	██████	██████
Złamanie kręgowe	██████	██████	██████	██████
Złamanie nadgarstka	██████	██████	██████	██████
Inne złamanie	██████	██████	██████	██████

2.6. Forma analizy

Analiza została oparta na zapisach ustawy o refundacji z 2011 roku (Dz.U.2011.122.696) [25]. Składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2007.

² Wykorzystano wyniki przy założeniu, że pacjenci nie przerywają terapii denosumabem

2.7. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla denosumabu zgodnie z obecnymi i prognozowanymi wskazaniami refundacyjnymi. Określono różnice pomiędzy obecną populacją refundacyjną i wnioskowaną populacją docelową.
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej oraz refundacyjnej na podstawie różnych źródeł danych. Szczegółowy opis kalkulacji populacji docelowej opisano w rozdziale 2.5.2. Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach (2014-2016).
3. Określono koszty terapii denosumabem. Oszacowano również koszty bezpośrednie medyczne związane z występowaniem złamań u pacjentów z osteoporozą.
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2014-2016 dla dwóch scenariuszy:
 - aktualnego - przy założeniu, że wskazania refundacyjne dla preparatu Prolia® pozostaną niezmiennione,
 - prognozowanego - w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych dla denosumabu (zmiana dotyczy wymaganego wieku pacjentek – z 65 roku życia na 60 rok życia, oraz typu przebytych złamań osteoporotycznych występujących – ze złamania szyjki kości udowej lub złamania kręgowego na dowolne złamanie osteoporotyczne).
5. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika.
6. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla najważniejszych zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością wyników. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1).

2.8. Analiza wrażliwości

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

- odsetek złamań szyjki kości udowej i złamań kręgowych wśród złamań osteoporotycznych (aktualne wskazania refundacyjne),

- odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów,
- odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami,
- średni roczny odsetek pacjentów kontynuujących leczenie bisfosfonianami (oszacowane w horyzoncie 5 lat od rozpoczęcia terapii),
- rozpowszechnienie leczenia preparatem Prolia® w populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym w stosunku do aktualnego,
- koszty bezpośrednio złamań.

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

Tabela 16.
Warianty analizy wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	Wartość	Źródło
Odsetek złamań szyjki kości udowej i złamań kręgowych wśród złamań osteoporotycznych	Wariant A0	34,01%	Strom 2011 [26]
	Wariant A1	42,25%	Johnel 2006 [27]
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów	Wariant B0	10%	OSTEO CATI (mediana)
	Wariant B1	11%	OSTEO CATI +10%
	Wariant B2	9%	OSTEO CATI -10%
	Wariant C0	2,37%	Landfeldt 2011[28] (zmiana terapii)
	Wariant C1	1,44%	Zambon 2008 [29]
Odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami	Wariant C2	1,32%	Landfeldt 2011[28] (hospitalizacje z powodu działań niepożądanych żołądkowo jelitowych)
	Wariant C3	10,40%	Landfeldt 2011[28] (wszystkie działania niepożądane żołądkowo jelitowe)
Średni roczny odsetek pacjentów kontynuujących leczenie bisfosfonianami	Wariant D0	28,25%	Rabenda 2008 [30]
	Wariant D1	32,42%	SARA [31]
Rozpowszechnienie leczenia preparatem Prolia®	Wariant E0	Bez zmian w scenariuszu prognozowanym w odniesieniu do aktualnego	-
	Wariant E1	Wzrost o 10%	-
	Wariant E2	Spadek o 10%	-
Koszty bezpośrednio złamań	Wariant F0	Uwzględnione	-
	Wariant F1	Nieuwzględnione	-
Koszty podania preparatu Prolia®	Wariant G0	Uwzględnione	-
	Wariant G1	Nieuwzględnione	-

Wyniki analizy wrażliwości zostały szczegółowo przedstawione rozdziale 3.4

3. WYNIKI

3.1. Scenariusz aktualny

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Przy zachowaniu obecnych wskazań refundacyjnych preparatu Prolia®, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem analizowanej substancji wynosić będą ██████████ w 2014 roku i ██████████ w 2016 roku. Uwzględniając dodatkowo koszty podania leku oraz leczenia złamań łączne wydatki mogą wynieść ██████████ w 2014 roku i ██████████ w roku 2016.

Tabela 17.
Wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty preparatu Prolia®	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leku	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia złamań	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

Przy zachowaniu obecnych wskazań refundacyjnych preparatu Prolia®, wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem analizowanej substancji wynosić będą ██████████ w 2014 roku i ██████████ w 2016 roku. Uwzględniając dodatkowo koszty podania leku oraz leczenia złamań łączne wydatki mogą wynieść ██████████ w 2014 roku i ██████████ w roku 2016.

Tabela 18.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty preparatu Prolia®	██████████	██████████	██████████
Koszty podania leku	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia złamań	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████

3.2. Scenariusz prognozowany

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych preparatu Prolia®, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem analizowanej substancji wynosić będą ██████████ w 2014 roku i ██████████ w 2016 roku. Uwzględniając dodatkowo koszty podania leku oraz leczenia złamań łączne wydatki mogą wynieść ██████████ w 2014 roku i ██████████ w roku 2016.

Tabela 19.
Wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty preparatu Prolia	██████████	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia złamań	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych preparatu Prolia®, wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem analizowanej substancji wynosić będą ██████████ w 2014 roku i ██████████ w 2016 roku. Uwzględniając dodatkowo koszty podania leku oraz leczenia złamań łączne wydatki mogą wynieść ██████████ w 2014 roku i ██████████ w roku 2016.

Tabela 20.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty preparatu Prolia	██████████	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia złamań	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████

3.3. Wydatki inkrementalne

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Po podjęciu pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych preparatu Prolia®, wydatki płatnika publicznego wzrosną o około ██████████ w 2014 oraz o około ██████████ w 2016 roku. Wzrost związany z finansowaniem preparatu Prolia® będzie wynosił około ██████████ w 2014 oraz o około ██████████ w 2016 roku.

Tabela 21.
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty preparatu Prolia	██████████	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia złamań	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

Po podjęciu pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych preparatu Prolia®, wydatki płatnika publicznego i pacjentów wzrosną o około ██████████ w 2014 oraz o około ██████████ w 2016 roku. Wzrost związany z finansowaniem preparatu Prolia® będzie wynosił około ██████████ w 2014 oraz o około ██████████ w 2016 roku.

Tabela 22.
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty preparatu Prolia	██████████	██████████	██████████
Koszt podania	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia złamań	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████

3.4. Analiza wrażliwości

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant A1) i maksymalny (wariant E1) dla wydatków inkrementalnych.

W minimalnym wariancie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika publicznego w porównaniu ze scenariuszem aktualnym oszacowano na ██████████ w pierwszym roku (2014 rok), ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku (2016 rok). W maksymalnym wariancie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio ██████████.

Tabela 23.
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	2014	2015	2016
Odsetek złamań szyjki kości udowej i złamań kręgowych wśród złamań osteoporotycznych	Wariant A0	██████████	██████████	██████████
	Wariant A1 (wariant minimalny)	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów	Wariant B0	██████████	██████████	██████████
	Wariant B1	██████████	██████████	██████████
	Wariant B2	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami	Wariant C0	██████████	██████████	██████████
	Wariant C1	██████████	██████████	██████████
	Wariant C2	██████████	██████████	██████████
	Wariant C3	██████████	██████████	██████████
Średni roczny odsetek pacjentów kontynuujących leczenie bisfosfonianami	Wariant D0	██████████	██████████	██████████
	Wariant D1	██████████	██████████	██████████
Rozpowszechnienie leczenia preparatem Prolia®	Wariant E0	██████████	██████████	██████████
	Wariant E1 (wariant maksymalny)	██████████	██████████	██████████
	Wariant E2	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie złamań	Wariant F0	██████████	██████████	██████████
	Wariant F1	██████████	██████████	██████████
Koszty podania preparatu Prolia®	Wariant G0	██████████	██████████	██████████
	Wariant G1	██████████	██████████	██████████

Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant A1) i maksymalny (wariant E1) dla wydatków inkrementalnych.

W minimalnym wariancie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika publicznego i pacjentów w porównaniu ze scenariuszem aktualnym oszacowano na ██████████ w pierwszym roku (2014 rok), ██████████ w drugim roku oraz ██████████ w trzecim roku (2016 rok). W maksymalnym wariancie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio: ██████████.

Tabela 24.
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	2014	2015	2016
Odsetek złamań szyjki kości udowej i złamań kręgowych wśród złamań osteoporotycznych	Wariant A0	██████████	██████████	██████████
	Wariant A1 (wariant minimalny)	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów	Wariant B0	██████████	██████████	██████████
	Wariant B1	██████████	██████████	██████████
	Wariant B2	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami	Wariant C0	██████████	██████████	██████████
	Wariant C1	██████████	██████████	██████████
	Wariant C2	██████████	██████████	██████████
	Wariant C3	██████████	██████████	██████████
Średni roczny odsetek pacjentów kontynuujących leczenie bisfosfonianami	Wariant D0	██████████	██████████	██████████
	Wariant D1	██████████	██████████	██████████
	Wariant E0	██████████	██████████	██████████
Rozpowszechnienie leczenia preparatem Prolia®	Wariant E1 (wariant maksymalny)	██████████	██████████	██████████
	Wariant E2	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie złamań	Wariant F0	██████████	██████████	██████████
	Wariant F1	██████████	██████████	██████████
Koszty podania preparatu Prolia®	Wariant G0	██████████	██████████	██████████
	Wariant G1	██████████	██████████	██████████

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu denosumabu umożliwiłoby skuteczne leczenie pacjentkom z populacji docelowej, które nie mają obecnie dostępu do refundowanego leczenia. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie denosumabu w populacji kobiet powyżej 60 roku życia z dowolnym złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego w drugim rzucie leczenia umożliwi zlikwidowanie segregacji pacjentek w zależności od typu złamania osteoporotycznego..

Tabela 25.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności

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

Tabela 26.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Poszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach wykazu leków refundowanych pozwoli zapewnić dostęp do nowej opcji terapeutycznej niemal trzykrotnie większej populacji kobiet, niż miało to miejsce dotychczas (według szacunków niniejszej analizy). Dodatkowo w ramach kwalifikacji do leczenia denosumabem populacja włączana obarczona jest wyższym ryzykiem złamań niż ogólna populacja pacjentek z osteoporozą, co zwiększa dostęp pacjentek szczególnie wymagających leczenia.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Włączenie denosumabu jako terapii po niepowodzeniu leczenia lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów u kobiet powyżej 60 roku życia będzie stanowić w znacznie większej liczbie przypadków niż dotychczas jedyną dostępną terapię, która ze względu na brak refundacji innych leków, umożliwi dostęp do leczenia osteoporozy pacjentkom, dla których bisfosfoniany nie mogą stanowić opcji terapeutycznej.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w odpowiednich obwieszczeniach Ministra Zdrowia w kwestii wykazu leków refundowanych.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do wpływu innych technologii stosowanych w leczeniu osteoporozy.

Tabela 27.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej w poszerzonej populacji daje pacjentom i lekarzom możliwość wprowadzenia nowego skutecznego leczenia osteoporozy bez konieczności codziennego przyjmowania leków, a poprzez poprawę współpracy pacjenta z lekarzem (<i>compliance</i>) poprawę prewencji złamań w szerszej niż dotychczas populacji kobiet po niepowodzeniu leczenia lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobne jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub niechęci poszczególnych pacjentów do iniekcji.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Istnieje możliwość wywołania lęku związanego z iniekcjami u pacjentów, którzy wcześniej stosowali leki doustne.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii.

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych

Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla alternatywnych metod terapii, jedynie konieczne jest poinformowanie pacjenta o konieczności podawania leku co 6 miesięcy.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona lub nieistotnie większa (ze względu na podskórną drogę podawania) niż dla dziś stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych alternatywnych metod terapii.

5. PODSUMOWANIE

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

Liczebność populacji

Liczba pacjentów leczonych preparatem Prolia® w populacji docelowej (tzw. pacjentów pełnorocznych, oznaczających liczbę pełnych rocznych terapii) wynosi [REDAKTOWANE] w 2014, [REDAKTOWANE] w 2015 i [REDAKTOWANE] w 2016 roku w przypadku utrzymania obecnych wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® oraz [REDAKTOWANE] w 2014, [REDAKTOWANE] w 2015 i [REDAKTOWANE] w 2016 roku w przypadku podjęcia decyzji pozytywnej o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych.

Wydatki w scenariuszu aktualnym

Całkowite aktualne wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej (koszty preparatu wraz z podaniem oraz leczenia złamań) w scenariuszu przewidującym zachowanie obecnych wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® wyniosą [REDAKTOWANE] w 2014 roku, [REDAKTOWANE] w 2015 roku i [REDAKTOWANE] w 2016 roku. W tym odpowiednio [REDAKTOWANE] będą stanowiły wydatki związane z zakupem preparatu Prolia®.

Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [REDAKTOWANE] w 2014 roku, [REDAKTOWANE] w 2015 roku i [REDAKTOWANE] w 2016 roku, z czego wydatki na preparat Prolia® będą równe odpowiednio [REDAKTOWANE].

Wydatki w scenariuszu prognozowanym

Całkowite prognozowane wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej (koszty preparatu wraz z podaniem oraz leczenia złamań) w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® wyniosą [REDAKTOWANE] w 2014 roku, [REDAKTOWANE] w 2015 roku i [REDAKTOWANE] w 2016 roku. W tym odpowiednio [REDAKTOWANE] będą stanowiły wydatki związane z zakupem preparatu Prolia®.

Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wyniosą [REDAKTOWANO] w 2014 roku, [REDAKTOWANO] w 2015 roku i [REDAKTOWANO] w 2016 roku, z czego wydatki na preparat Prolia® będą równe odpowiednio [REDAKTOWANO].

Wydatki inkrementalne

Poszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Prolia® spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o [REDAKTOWANO] w 2014 roku i [REDAKTOWANO] w 2015 roku oraz [REDAKTOWANO] w 2016 roku. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wzrosną o [REDAKTOWANO] w 2014 roku, [REDAKTOWANO] w 2015 roku i o [REDAKTOWANO] w 2016 roku.

Analiza wrażliwości

Minimalny wariant oszacowania wskazuje na inkrementalne wydatki płatnika publicznego wynoszące [REDAKTOWANO] w 2014 roku, [REDAKTOWANO] w 2015 roku oraz [REDAKTOWANO] w 2016 roku. Z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego w minimalnym wariacie oszacowania inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wynoszą [REDAKTOWANO] w 2014 roku, [REDAKTOWANO] w 2015 roku oraz [REDAKTOWANO] w 2016 roku. Wariant ten uzyskano poprzez uwzględnienie odmiennego źródła danych dotyczących odsetka złamań szyjki kości udowej i złamań kręgu, koniecznego do oszacowania liczebności obecnej populacji refundacyjnej.

Maksymalny wariant oszacowania wskazuje na inkrementalne wydatki płatnika publicznego wynoszące [REDAKTOWANO] w 2014 roku, [REDAKTOWANO] w 2015 roku oraz [REDAKTOWANO] w 2016 roku. Z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego w maksymalnym wariacie oszacowania inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów wynoszą [REDAKTOWANO] w 2014 roku, [REDAKTOWANO] w 2015 roku oraz [REDAKTOWANO] w 2016 roku. Wariant ten uzyskano poprzez zwiększenie rozpowszechnienia leczenia preparatem Prolia® w scenariuszu prognozowanym w odniesieniu do aktualnego.

6. WNIOSKI

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

Analiza wrażliwości wykazała niewielki rozrzut wyników w zależności od przyjętych opcji. Ze względu na fakt, że Prolia® jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w populacji węższej niż wnioskowana, a prognozy uzależniono głównie od krotności wzrostu liczebności populacji docelowej, inkrementalne wyniki oszacowań cechowała stabilność – poszczególne populacje różniły się wyłącznie wiekiem pacjentek i typem przebytego w historii złamania.

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

7. OGRANICZENIA

- Populacja docelowa została oszacowana z wykorzystaniem danych z bardzo różnorodnych źródeł – zarówno danych sprzedażowych jak i badań epidemiologicznych, w tym polskich i zagranicznych. Kompilacja tak uzyskanych parametrów jest więc obarczona znaczną niepewnością.
- Wykorzystywane w kalkulacji populacji docelowej odsetki pacjentek z osteoporozą pierwotną, jak również z niskoenergetycznym złamaniem w historii oszacowano na podstawie charakterystyk chorych włączonych do polskiego badania Papierska 2010 [32]. Ograniczeniem badania jest fakt, że wszyscy analizowani pacjenci byli leczeni bisfosfonianami. Założono jednak, że powyższe parametry są niezależne wyboru sposobu leczenia, wobec czego nie będzie miał on wpływu na uzyskane wartości.
- W celu oszacowania liczby chorych z nietolerancją lub niepowodzeniem terapii bisfosfonianami wykorzystano dane o liczbie pełnych rocznych terapii bisfosfonianami, które przeliczono na liczbę pacjentów. Obliczenia oparto na średnim rocznym odsetku pacjentów kontynuujących leczenie oszacowanym na podstawie zagranicznych badań. Stosowanie się do zaleceń lekarza może jednak zależeć od wielu czynników, w tym m.in. świadomości społeczeństwa i wykazywać zmienność w zależności od kraju. Dane uzyskane w uwzględnionych badaniach mogą więc odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, a oszacowania poczynione na ich podstawie być obciążone niepewnością.
- Liczbę złamań w analizowanej populacji i co za tym idzie wydatki ponoszone przez płatnika publicznego na ich leczenie zostały wyznaczone na podstawie oszacowanego w analizie ekonomicznej 10-letniego ryzyka złamań (osobno dla denosumabu i braku leczenia), które to przeliczono średnią liczbę złamań w okresie 1 roku. Wykorzystano również wyniki analizy BIA dotyczące całkowitej liczebności populacji refundacyjnej i liczby pełnorocznych pacjentów otrzymujących terapię denosumabem w danym roku analizy. Podejście takie obciążone jest ograniczeniami i stanowi jedynie przybliżenie wydatków płatnika poniesionych na leczenie złamań w populacji objętej refundacją.
- Prawdopodobne wydaje się pojawienie na rynku leków stosowanych w analizowanym (lub zbliżonym) wskazaniu innych substancji niż objęte niniejszą analizą. W przypadku uwzględnienia innej substancji w wykazie leków refundowanych wydatki płatnika publicznego będą, z dużym prawdopodobieństwem, kształtowały się inaczej niż oszacowano w niniejszej analizie.
- W analizie uwzględniono koszty związane z lekami stosowanymi w leczeniu osteoporozy oraz koszty bezpośrednio związane ze złamaniami osteoporotycznymi, nie uwzględniono kosztów leczenia ewentualnych działań niepożądanych oraz pozostałych kosztów medycznych i kosztów niemiedycznych związanych z leczeniem osteoporozy.

- W analizie pominięto koszty suplementacji wapnia i witaminy D, z uwagi na fakt, że nie stanowią one kosztów różniących i oszacowanie ich w żaden sposób nie wpłynęłoby na wyniki ani wnioskowanie w analizie.
- Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi uzyskano w oparciu o badanie kosztowe przeprowadzone wśród specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy i jej powikłań. Ze względu na odmienne praktyki związane z leczeniem poszczególnych złamań, często ustalane przez poszczególne placówki indywidualnie, istnieje możliwość, że zaproponowane przez specjalistów schematy leczenia nie będą zgodne ze stanem odpowiadającym ogólnopolskiej praktyce. Koszty leczenia złamań osteoporotycznych, oszacowane w oparciu o tak zdefiniowane schematy leczenia, mogą zatem odbiegać od kosztów rzeczywistych.
- W badaniu kosztowym, w przypadku złamań biodra lub kręgu, dane zbierano w podziale na pierwszy rok po złamaniu oraz lata kolejne. W niniejszej analizie przyjęto, że koszt złamania będzie równy sumie kosztów wyznaczonych dla dwóch pierwszych lat po zdarzeniu.
- Kosztom „innych” złamań osteoporotycznych przypisano uśrednione koszty złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka, gdyż do badania kosztowego OSTEO 2009 nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamania biodra, kręgu czy nadgarstka. Rzeczywiste koszty związane z wystąpieniem złamań innych niż biodrowe, kręgowo i nadgarstka mogą odbiegać od przyjętej średniej.

8. DYSKUSJA

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

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

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

Koszty złamań wyznaczono w oparciu o przeprowadzone w 2009 roku badanie OSTEO (badanie ankietowe przeprowadzone wśród lekarzy specjalistów). Należy pamiętać, że zasady rozliczania świadczeń w roku 2009 różniły się znacznie od obecnych, co przyczyniło się do konieczności poczynienia dodatkowych założeń (m.in. w odniesieniu do opieki ambulatoryjnej) w celu dostosowania wyników do sposobu rozliczeń obowiązującego od połowy 2011 roku do chwili obecnej. Co więcej, ze względu na konstrukcję modelu (analiza CUA), koszty złamań biodra i kręgu podzielono na leczenie pierwszego roku oraz leczenie w roku drugim i latach kolejnych (podział dokonany na etapie projektowania badania). Budowa analizy wpływu na budżet nie przewiduje jednak uwzględnienia czasu od złamania u poszczególnych pacjentów, wobec czego konieczne okazało się uzyskanie całkowitego kosztu złamania przeliczonego na moment jego wystąpienia. Pamiętając, że oceniana interwencja ogranicza ryzyko złamań konserwatywnym podejściem zastosowanym w analizie było przyjęcie minimalnego kosztu złamania. Założono więc, że będzie on ograniczony wyłącznie do pierwszych dwóch lat leczenia. W rzeczywistości jednak, oszczędności związane ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa złamań będą wyższe niż oszacowane.

Dodatkowym ograniczeniem był fakt, że w analizie wpływu na budżet rozważano wszystkie typy złamań niskoenergetycznych podczas gdy badanie OSTEO pozwoliło na oszacowanie kosztów jedynie trzech z nich: złamania kręgu, złamania biodra oraz złamania nadgarstka. Przyjęto więc założenie, że koszt związany ze złamaniami innego typu będzie uśrednionym kosztem złamań wyżej wymienionych. Podejście to jest obarczone niepewnością, ponieważ rzeczywisty koszt złamania innego typu prawdopodobnie odbiega od wyznaczonego. Wydaje się jednak, że jest to jedyny sposób pozwalający choć w przybliżeniu oszacować pożądaną wartość. W przypadku rzeczywistego kosztu niższego niż oszacowany, oszczędności płatnika z tytułu redukcji liczby złamań będą niższe, w związku z czym w ramach analizy wrażliwości testowano wariant nie uwzględniający kosztów złamań, i biorący pod uwagę jedynie koszt preparatu Prolia®. W przypadku, gdy koszt złamań innego typu niż wymienione będzie wyższy niż oszacowano oszczędności płatnika wzrosną.

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

9. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
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 (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. Charakterystyka produktu leczniczego. Prolia. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf.
6. Czerwiński E. Epidemiologia złamań osteoporotycznych. Postępy Nauk Medycznych <http://www.pnmedycznych.pl/shown.php?ktory=3970>.
7. 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.
8. IOF. The Eastern European & Central Asia Regional Audit. Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010.
9. Goncerz G. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. WYDANIE SPECJALNE REUMATOLOGIA. 2013; (1):1–44.
10. Stetkiewicz T. Osteoporoza – diagnostyka i terapia. <http://www.termedia.pl/Osteoporoza-8211-diagnostyka-i-terapia,4,2170,1,0.html>.
11. Bogna Drozdowska. Złamania osteoporotyczne. *Endokrynologia Polska*. 2009; 60(6):
12. Jarosz M. Osteoporoza. Objawy kliniczne i rozpoznanie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL <http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/226360100.pdf>.
13. Czerwiński E. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja*. 2012; 1(6):95–101.
14. 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&usq=AFQjCNGV1rLqOevSozHWHThzs1Cm-_KECg&sig2=WNkq6liBFZQaWBIB0iv6ew&bvm=bv.53537100,d.bGE.
15. Osteoporoza - Zalecenia. Terapia http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/National%20Guidelines/polish_consensus_original.pdf.
16. Lewandowski B, Kita K, Kita J, i in. Osteoporosis – part 3. Usefulness of biochemical markers of bone remodeling and the perspectives in diagnosis of the osteoporosis. *Nowa Medycyna*.
17. Austin M, Yang Y-C, Vittinghoff E, i in. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2012; 27(3):687–693.
18. 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.
19. [REDACTED]
20. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, i in. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology*. 2010; 184(1):162–167.
21. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn/> (5.11.2013).
22. 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).

23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.14.42). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (16.4.2014).
24. [REDACTED]
25. 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>.
26. Ström O, Borgström F, Kanis JA, i in. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of osteoporosis*. 2011; 6(1-2):59–155.
27. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *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(12):1726–1733.
28. Landfeldt E, Lang A, Robbins S, i in. Gastrointestinal tolerability and patterns of switching in patients treated for primary osteoporosis: the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Calcified tissue international*. 2011; 89(3):234–245.
29. Zambon A, Baio G, Mazzaglia G, i in. Discontinuity and failures of therapy with bisphosphonates: joint assessment of predictors with multi-state models. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2008; 17(3):260–269.
30. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, i in. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2008; 19(6):811–818.
31. Landfeldt E, Ström O, Robbins S, i in. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures--the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *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(2):433–443.
32. Papierska L, Rabijewski M. Bisfosfoniany w leczeniu osteoporozy — zalecenia a rzeczywistość. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2010; 4(6):423–430.
33. 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.
34. Filip RS, Zagórski J. Bone mineral density and osteoporosis in rural and urban women. Epidemiological study of the Lublin region (Eastern Poland). *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2001; 8(2):221–226.
35. Hoszowski K, Gawron J, Korczyk P, i in. [Analysis of risk factors and prevalence of spinal osteoporosis in a population sample of Warsaw residents over 50 years of age]. *Polski tygodnik lekarski (Warsaw, Poland: 1960)*. 1993; 48 Suppl 3:31–35.
36. Kukielka R, Czerwiński E, Wójcik B. [Evaluation of the prevalence of osteoporosis in a population of women living in Krakow based on densitometric measurements of the forearm]. *Przegląd lekarski*. 1997; 54(4):263–265.
37. Miazgowski T, Napierała K, Czekalski S, i in. [Prevalence and risk factors of osteoporosis in a population sample of Szczecin residents over 50 years of age]. *Polski tygodnik lekarski (Warsaw, Poland: 1960)*. 1993; 48 Suppl 3:13–15.
38. Nawrot P, Nowakowski A, Kubaszewski L. [Verification of the indication for densitometry examination in the population of patients referred by the home doctors]. *Chirurgia narządów ruchu i ortopedia polska*. 2005; 70(4):279–283.
39. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (16.10.2013).
40. Dawson-Hughes B, Looker AC, Tosteson ANA, i in. The potential impact of new National Osteoporosis Foundation guidance on treatment patterns. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2010; 21(1):41–52.
41. Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1995; 10(2):175–177.
42. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *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):134–141.

43. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E, i in. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006; 17(4):565–574.
44. Czerwinski E, Kanis JA, Trybulec B, i in. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009; 20(8):1363–1367.
45. Morin S, Lix LM, Azimae M, i in. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011; 22(9):2439–2448.
46. Robitaille J, Yoon PW, Moore CA, i in. Prevalence, family history, and prevention of reported osteoporosis in U.S. women. *American journal of preventive medicine*. 2008; 35(1):47–54.
47. Hamrick I, Steinweg KK, Cummings DM, i in. Health care disparities in postmenopausal women referred for DXA screening. *Family medicine*. 2006; 38(4):265–269.
48. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, i in. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002; 17(12):2222–2230.
49. Kanis JA, Johnell O, Oden A, i in. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone*. 2000; 27(5):585–590.

10. SPIS ELEMENTÓW

Spis tabel

Tabela 1.	10-letnie ryzyko złamań u kobiet w zależności od wieku i wskaźnika T [15].....	13
Tabela 2.	Aktualne wydatki płatnika związane z terapią denosumabem	16
Tabela 3.	Najczęściej występujące działania niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu [5]	17
Tabela 4.	Prognoza liczby chorych objętych wskazaniami rejestracyjne preparatu Prolia®	22
Tabela 5.	Populacja docelowa oraz obecna populacja refundacyjna – podział na subpopulacje	22
Tabela 6.	Liczebność populacji docelowej – oszacowanie na rok 2010	26
Tabela 7.	Prognoza populacji docelowej i obecnej populacji refundacyjnej	26
Tabela 8.	Liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® – scenariusz aktualny	27
Tabela 9.	Liczebność populacji leczonej Prolią® – scenariusz prognozowany	28
Tabela 10.	Liczebność populacji leczonej Prolią® w scenariuszu prognozowanym – analiza wrażliwości	28
Tabela 11.	Parametry cenowe preparatu Prolia® - 2013 rok (marża hurtowa 6%)	29
Tabela 12.	Parametry cenowe preparatu Prolia® - lata 2014-2016 (marża hurtowa 5%)	29
Tabela 13.	Koszt podania preparatu Prolia®	29
Tabela 14.	Koszty leczenia złamań osteoporotycznych w pierwszym i kolejnych latach od złamania w podziale na rodzaj złamania	31
Tabela 15.	Prawdopodobieństwo wystąpienia złamania u osoby z populacji docelowej	31
Tabela 16.	Warianty analizy wrażliwości	33
Tabela 17.	Wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)	35
Tabela 18.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)	35
Tabela 19.	Wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)	36
Tabela 20.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)	36
Tabela 21.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016	37
Tabela 22.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016	37
Tabela 23.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości	38
Tabela 24.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości	39
Tabela 25.	Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	40
Tabela 26.	Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	41
Tabela 27.	Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	41
Tabela 28.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	55
Tabela 29.	Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – dane KRN	57
Tabela 30.	Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce - prognoza na lata 2013-2016	57
Tabela 31.	Górne oszacowanie liczby chorych na raka gruczołu krokowego	57
Tabela 32.	Chorobowość (dane polskie)	59
Tabela 33.	Liczba kobiet z osteoporozą w Polsce	59
Tabela 34.	Chorobowość w zależności od miejsca badania densytometrycznego (dane zagraniczne)	60
Tabela 35.	Wyniki badania OSTEO CATI 2010	61
Tabela 36.	Odsetek pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów (warianty analizy)	62
Tabela 37.	Liczba pełnych rocznych dawek leków przeciwosteoporotycznych pierwszej linii sprzedanych w roku 2010	62

Tabela 38.	Pełne roczne dawki bisfosfonianów.....	62
Tabela 39.	Odsetek pacjentów kontynuujących terapię doustnymi bisfosfonianami na podstawie Rabenda 2008 [30].....	64
Tabela 40.	Odsetek pacjentów kontynuujących terapię doustnymi bisfosfonianami na podstawie Landfeldt 2012 [31]	65
Tabela 41	Wielkość populacji leczonych preparatami przeciwosteoporotycznymi w Polsce.....	65
Tabela 42.	Odsetek kobiet z nietolerancją leczenia bisfosfonianami	66
Tabela 43.	Odsetek kobiet z nietolerancją leczenia bisfosfonianami (warianty analizy).....	66
Tabela 44.	Odsetek kobiet z niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami.....	67
Tabela 45.	Struktura wiekowa kobiet powyżej 50 roku życia w Polsce, dane GUS na rok 2010 [28].....	68
Tabela 46.	Występowanie złamań osteoporotycznych w populacji ogólnej w ciągu roku na 1000 osób wg badania NORA [43]	69
Tabela 47.	Występowanie złamań biodra* w populacji Polskiej wg badania Czerwiński 2009 [44].....	69
Tabela 48.	Występowanie złamań osteoporotycznych w Polsce po przeskalowaniu danych z badania NORA.....	70
Tabela 49.	Liczba złamań osteoporotycznych w Polsce	70
Tabela 50.	Odsetki pacjentów spełniających kryteria wieku.....	70
Tabela 51.	Inne parametry epidemiologiczne.....	71
Tabela 52.	Odsetki złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet – Strom 2011 [26].....	71
Tabela 53.	Odsetki złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet – Johnell 2006 [27].....	72
Tabela 54.	Liczba złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet w Kanadzie – na podstawie badania Morin 2011 [45]	72
Tabela 55.	Odsetek pacjentów ze złamaniem biodra* lub kręgu.....	73
Tabela 56.	Liczebność populacji w minimalnym i maksymalnym wariancie oszacowania	73
Tabela 57.	Chorobowość - badania polskie wykluczone z analizy	74
Tabela 58.	Chorobowość - badania zagraniczne wykluczone z analizy.....	75

Spis rysunków

Rysunek 1.	Częstość złamań biodra w przeliczeniu na 100 tys. kobiet w wieku ≥ 50 lat [6]	10
Rysunek 2.	Liczba kobiet włączonych do populacji docelowej z powodu przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami (oszacowanie na 2010 rok)	23
Rysunek 3.	Liczba kobiet włączonych do populacji docelowej z powodu nietolerancji doustnych bisfosfonianów (oszacowanie na 2010 rok).....	24
Rysunek 4.	Liczba kobiet włączonych do populacji docelowej z powodu niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami (oszacowanie na 2010 rok).....	25
Rysunek 5.	Prognozowana sprzedaż opakowań preparatu Prolia® w okresie od maja 2012 do grudnia 2016	27
Rysunek 6.	Krzywe przeżycia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (Nørgaard 2010 [6]).....	58

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

Tabela 28.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	TAK	
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 2.5.1	Tabela 4
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5.2	Tabela 7
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	Rozdz. 2.5.3	Tabela 8
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5.4	Tabela 9
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2	Tabela 2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1	Tabela 17 – Tabela 18
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 0	Tabela 19 – Tabela 20
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 0	Tabela 21 – Tabela 22
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 3.4	Tabela 23 – Tabela 24
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2.5 Rozdz. 12.1 Rozdz. 12.2	Tabela 8, Tabela 11 – Tabela 15 Tabela 29 – Tabela 55

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
	Skoroszyt Excel – arkusze: „Dane”, „Dane kosztowe”, „Populacja”	
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5	Str. 18
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)		Dołączono
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	Str. 21
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt. 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt. 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt. 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt. 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.		Nie dotyczy
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 1 i 3 ustawy.		Nie dotyczy
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt. 2 ustawy		Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	Str. 50
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		Nie dotyczy

12. ANEKS

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

W celu oszacowanie subpopulacji pacjentów ze wskazaniami do stosowania preparatu Prolia® w postaci leczenia utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [21] obejmujące zapadalność na raka gruczołu krokowego (RGK).

Tabela 29.
Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – dane KRN

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba zachorowań na RGK	4414	5049	5391	5236	5832	6257	7095	7154	7638	8269	9142	9273	10 318

Na podstawie powyższych danych wyprognozowano liczbę zachorowań w roku obecnym (2013) oraz latach objętych analizą (2014-2016).

Tabela 30.
Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce - prognoza na lata 2013-2016

	2013	2014	2015	2016
Liczba zachorowań na RGK	██████	██████	██████	██████

W dalszej analizie wykorzystano krzywe przeżycia pacjentów z przerzutami do kości (Rysunek 6), na podstawie których wyznaczono średnie przeżycie wynoszące od 9,22 roku dla pacjentów bez przerzutów (przyjęto średni wiek pacjentów równy 70 lat w momencie diagnozy i założono, że chorzy nie żyją dłużej niż 100 lat) do 1,27 u chorych z przerzutami do kości. Stosując najbardziej konserwatywne podejście oszacowana liczba chorych z rakiem gruczołu krokowego nie przekracza ████████ osób.

Tabela 31.
Górne oszacowanie liczby chorych na raka gruczołu krokowego

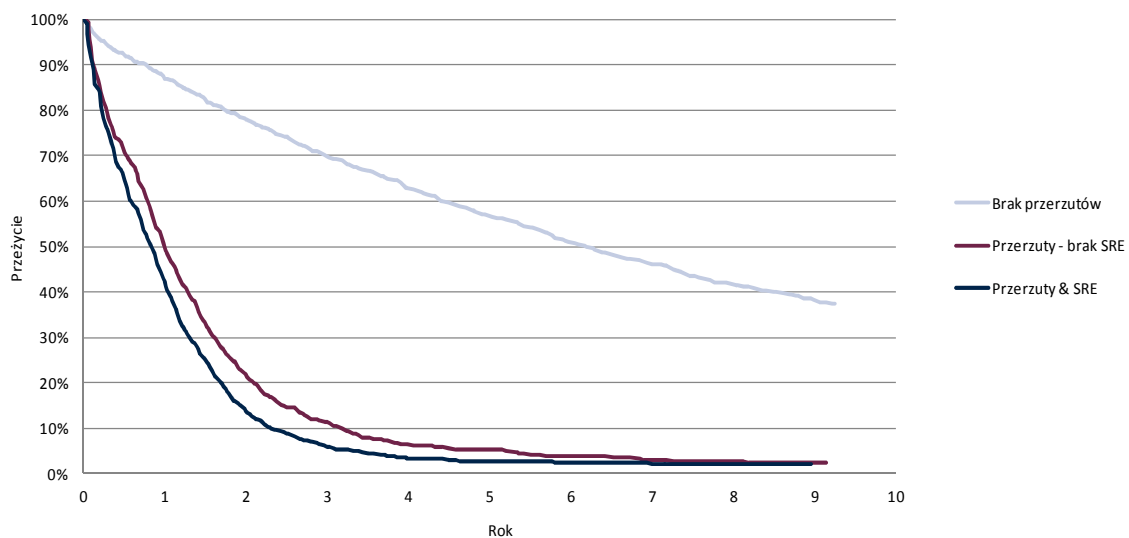
Parametr	Wartość
Maksymalna roczna liczba zachorowań na RGK do roku 2016	██████
Maksymalna średnia długość życia chorych z RGK	██████

Parametr	Wartość
Górne oszacowanie liczby chorych na RGK	██████████

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

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

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



12.2. Populacja docelowa i obecna populacja refundacyjna

12.2.1. Liczba kobiet z osteoporozą w Polsce

12.2.1.1. Dane polskie

W celu określenia liczby kobiet z osteoporozą typu pierwotnego w Polsce, przeszukiwano bazę Medline przez PubMed poszukując polskich badań epidemiologicznych oraz danych z polskich rejestrów. Odnaleziono 6 publikacji opisujących polskie badania epidemiologiczne dotyczące

osteoporozy, z czego 3 badań [35, 37, 38] nie uwzględniono w obliczeniach z powodu niezgodności z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie.

Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukiwania oraz badań wykluczonych został zamieszczony w aneksie (rozdz. 12.3.1). W tabeli poniżej (Tabela 32) przedstawione zostały wyniki badań wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 32.
Chorobowość (dane polskie)

Źródło	Charakterystyka danych źródłowych	Grupa wiekowa	Chorobowość
Filip 2001 “Bone mineral density and osteoporosis in rural and urban women. Epidemiological study of the Lublin region (Eastern Poland)” [34]	W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego mieszkańców Lublina (populacja miejska) i Urzędowa (populacja wiejska). Badaniem objęto 503 kobiety w wieku 30-79. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku lędźwiowym kręgosłupa. W niniejszej analizie wykorzystano skumulowane dane z obszarów miejskich i wiejskich dla kobiet powyżej 45 roku życia.	45-55	5,66%
		55+	18,35%
Bielecki 2001 “Incidence of osteoporosis discovered during prophylactic tests in women from the Northeastern region of Poland” [33]	W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego z regionu Polski północno-wschodniej. Badaniem objęto 803 kobiety w wieku 30-87 lat, w tym 506 kobiet po menopauzie. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku kości przedramienia. W niniejszej analizie wykorzystano dane dla kobiet powyżej 50 roku życia.	51-55	3,48%
		56-60	8,08%
		61-65	15,22%
		66-70	25,00%
		71-75	34,09%
76+	42,11%		
Kukiełka 1997 “Evaluation of the prevalence of osteoporosis in a population of women living in Krakow based on densitometric measurements of the forearm” [36]	W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego 325 mieszkańców Krakowa (w tym 232 kobiet). Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku kości przedramienia. W niniejszej analizie wykorzystano dane dla kobiet powyżej 50 roku życia.	50-59	9,72%
		60-69	31,25%
		70+	62,50%

Estymację liczby kobiet z osteoporozą w Polsce oparto na danych GUS obejmujących prognozę liczby kobiet po 50 roku życia na kolejne lata. Dane te skompilowano następnie z wielkościami uzyskanymi z powyższych badań epidemiologicznych. Otrzymane wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Liczba kobiet z osteoporozą w Polsce

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba kobiet po 50 roku życia	7 489 640	7 546 150	7 608 445	7 665 442	7 713 556	7 753 980	7 788 244
Odsetek kobiet z osteoporozą*	19,8%	19,9%	20,1%	20,2%	20,4%	20,6%	20,8%

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Liczba kobiet z osteoporozą po 50 roku życia	1 485 958	1 505 006	1 528 951	1 552 201	1 573 955	1 594 533	1 616 981

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

12.2.1.2. Dane ogólnoświatowe

W celu określenia chorobowości w populacji generalnej, przeszukano bazę Medline przez PubMed [39] poszukując badań epidemiologicznych z krajów europejskich oraz Stanów Zjednoczonych (są to obszary odpowiadające szerokości geograficznej Polski). Poniżej przedstawiono dane zawarte w 3 [40–42] spośród 7 odnalezionych publikacji opisujących badania epidemiologiczne dotyczące osteoporozy. Pozostałych 4 badań nie uwzględniono z powodu niepełnych danych lub niezgodności z założeniami przyjętymi w analizie. Za względu na dostępność danych polskich dotyczących epidemiologii osteoporozy, opisanych w tym rozdziale badań nie uwzględniono w dalszej analizie.

Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukiwania oraz badań wykluczonych został zamieszczony w aneksie (rozdz. 12.3.2). W tabeli poniżej (Tabela 34) przedstawione zostały natomiast wyniki odnalezionych badań.

Tabela 34.
Chorobowość w zależności od miejsca badania densytometrycznego (dane zagraniczne)

Źródło	Charakterystyka danych źródłowych	Chorobowość			
		Grupa wiekowa	BMD szyjka kości udowej		
Dawson-Hughes 2009 “The potential impact of new National Osteoporosis Foundation guidance on treatment patterns” [40]	W publikacji opisano wyniki badania epidemiologicznego NHANES III (USA). W publikacji zamieszczono wyniki dla 1 754 kobiet w wieku pomenopauzalnym rasy białej. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego bliższego odcinka kości udowej. Na potrzeby niniejszej analizy, spośród wielu publikacji opisujących badanie NHANES III, wybrano publikację, gdzie zaprezentowano dane z podziałem na podgrupy wiekowe dla populacji kobiet białych.	50-59	8,0%		
		60-69	15,9%		
		70-79	28,5%		
		80+	47,5%		
Vestergaard 2005 “Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark” [42]	W publikacji zamieszczono wyniki duńskiego badania epidemiologicznego. Badaniem objęto 9933 kobiet. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na jednym bądź dwóch odcinkach kostnych.	BMD			
		Grupa wiekowa	Odcinek lędźwiowy	Szyjka kości udowej	Dowolny odcinek
		50-54	5,1%	6,8%	9,6%
		55-59	9,7%	12,1%	17,6%
		60-64	17,3%	20,0%	29,6%
		65-69	27,7%	30,4%	44,0%
		70-74	39,6%	42,5%	59,1%
		75-79	51,1%	54,6%	72,2%
		80-84	60,2%	65,4%	81,3%
		85-89	66,0%	73,9%	85,8%
90-94	68,2%	79,9%	88,6%		

Źródło	Charakterystyka danych źródłowych		Chorobowość			
		95+	65,6%	83,9%	92,3%	
Melton 1995 "How many women have osteoporosis now?" [41]	W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego z ośrodka Rochester (Minnesota, USA). Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na jednym bądź trzech odcinkach kostnych.	BMD				
		Grupa wiekowa	Odcinek lędźwiowy	Szyjka kości udowej	Odcinek kości promieniowej	Dowolny odcinek
		50-59	7,6%	3,9%	3,7%	14,8%
		60-69	11,8%	8,0%	11,8%	21,6%
		70-79	25,0%	24,5%	23,1%	38,5%
		80+	32,0%	47,5%	50,0%	70,0%

12.2.2. Parametry związane z leczeniem bisfosfonianami

12.2.2.1. Przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów

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

Badanie to miało charakter wywiadu telefonicznego. Przeprowadzone zostało w czerwcu 2010 roku na próbie 100 ortopedów pracujących w lecznictwie otwartym. Ankietowani charakteryzowali się co najmniej 2-letnim stażem pracy, przy czym średnia stażu wynosiła 20,7 lat. 95% ankietowanych posiadało specjalizację z ortopedii. Na podstawie odpowiedzi lekarzy wyznaczono charakterystyki opisowe pacjentów takie jak średnia, odchylenie standardowe, mediana oraz pierwszy i trzeci kwartył (Tabela 35). W przypadku udzielenia przez ankietowanego odpowiedzi „Trudno powiedzieć” wyłączano taką odpowiedź z obliczeń. W tabeli poniżej zamieszczono wyłącznie wynik badania pozwalający określić odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów, ze względu na fakt, że został on wykorzystany w dalszej analizie.

Tabela 35.
Wyniki badania OSTEO CATI 2010

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

Mając na uwadze duży rozrzut uzyskanych parametrów liczbowych, w ramach niniejszej analizy przyjęto wartość odpowiadającą medianie szacowanego odsetka. Z uwagi na niepewność oszacowanego w ramach badania OSTEO CATI parametru opisującego odsetek pacjentów, wśród

których istnieją przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ tego parametru na końcowe wyniki analizy wpływu na budżet, przyjmując jego 10-cio procentową zmianę (+/- 10%) (Tabela 36).

Tabela 36.
Odsetek pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów (warianty analizy)

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

12.2.2.2. Liczba pełnych rocznych terapii bisfosfonianami

W celu wyznaczenia liczebności subpopulacji pacjentek z nietolerancją doustnych bisfosfonianów lub też po niepowodzeniu wspomnianej terapii punktem wyjściowym była liczba pełnych rocznych dawek bisfosfonianów. Wykorzystano dane o sprzedaży aptecznej z roku 2010. Dysponowano również danymi o refundacji preparatów z lat 2008-2012, jednakże dane te obejmują jedynie preparaty wpisane na wykaz leków refundowanych i sprzedawane za częściową odpłatnością NFZ. Mając na uwadze fakt, że ceny preparatów zawierających bisfosfoniany są przystępne założono, że mogą one być stosowane również poza refundacją i uwzględnienie wyłącznie opakowań finansowanych ze środków publicznych mogłoby zaniżyć faktyczną liczebność populacji.

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

Tabela 37.
Liczba pełnych rocznych dawek leków przeciwosteoporotycznych pierwszej linii sprzedanych w roku 2010

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

Tabela 38.
Pełne roczne dawki bisfosfonianów

Rok	Liczba pełnych rocznych dawek w ramach refundacji	Liczba pełnych rocznych dawek w ramach sprzedaży aptecznej
2010	██████	██████
2011	██████	█
2012	██████	█

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

12.2.2.3. Liczba pacjentów otrzymujących leczenie bisfosfonianami

Pełna roczna liczba terapii odpowiada liczbie pacjentów jedynie w przypadku, gdy wszyscy chorzy w pełni stosują się do zaleceń lekarza i nie przerywają terapii przez cały rok. Ze względu jednak na często bezobjawowy przebieg osteoporozy, w codziennej praktyce wiele osób przyjmuje leki nieregularnie, lub zaprzestaje leczenia przed jego zakończeniem. Spostrzeżenia te potwierdzone zostały również poprzez wyniki wielu badań epidemiologicznych. Zgodnie z różnymi wytycznymi terapia bisfosfonianami powinna trwać 5 lat (ze względu na nieudowodnioną skuteczność tego typu leczenia w dłuższej perspektywie czasu), w praktyce jednak u wielu chorych trwa krócej.

W celu określenia odsetka pacjentów kontynuujących leczenie wykorzystano wyniki badania zamieszczone w publikacji Rabenda 2008 [30]. Zaprojektowane zostało ono jako trzyletnie (2001-2004) badanie kohortowe. Celem badania była ocena porzucania leczenia bisfosfonianami przez kobiety po menopauzie rozpoczynające po raz pierwszy terapię alendronianem (lekiem najczęściej stosowanym w Polsce w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym), oraz wpływu porzucania leczenia antyosteoporotycznego na ryzyko złamań.

Długość leczenia – zdefiniowaną jako liczba dni od pierwszego wypisania recepty do pierwszej przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 5 tygodni od zakończenia ostatniego wykupionego opakowania leku – obliczono w oparciu o dane dotyczące 54 807 kobiet powyżej 45 roku życia z osteoporozą zdefiniowaną jako BMD T-score niższy niż -2,5 lub osteoporotycznym złamaniem kręgowym. Dane pochodziły z narodowej belgijskiej bazy danych ubezpieczeniowych (dane na temat całej populacji belgijskich pacjentów).

Odsetek osób kontynuujących terapię w ciągu pierwszego i kolejnych lat w badaniu Rabenda 2008 wynosił 58% po pół roku i 40% po roku od rozpoczęcia leczenia. Po trzech latach terapię kontynuowało 19% badanych. Jak zauważono, tendencja do porzucania leczenia, najwyraźniej obserwowana w pierwszym roku terapii, w kolejnych latach maleje. [30] Mając na uwadze powyższy fakt oraz ograniczone dane na temat kontynuowania terapii różnego typu bisfosfonianami w dłuższym niż trzyletni horyzoncie czasowym, w analizie przyjęto, że odsetek pacjentów kontynuujących terapię nie zmieni się w czwartym i piątym roku w stosunku do roku trzeciego. W oparciu o wielkości dotyczące odsetka osób kontynuujących leczenie po kolejnych okresach od momentu rozpoczęcia terapii oraz przy założeniu pięcioletniego czasu terapii³, oszacowano odsetek pacjentów leczonych wśród wszystkich osób, które rozpoczęły leczenie na przestrzeni całego okresu trwania terapii.

³ Konieczna długość leczenia 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 czas trwania terapii

Tabela 39.
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię doustnymi bisfosfonianami na podstawie Rabenda 2008 [30]

Czas od rozpoczęcia leczenia	Odsetek kontynuujących terapię
6 miesięcy	58,3%
12 miesięcy	39,8%
24 miesiące	24,6%
36 miesięcy	18,7%
48 miesięcy	18,7%*
60 miesięcy	18,7%*
Średni odsetek pacjentów kontynuujących leczenie na przestrzeni 5 lat	28,25%

* Założenia analizy

Odsetek pacjentów porzucających leczenie bisfosfonianami w kolejnych miesiącach leczenia oceniano również w publikacji Landfeldt 2012 [31]. Opisano w niej wyniki uzyskane na podstawie danych szwedzkiego rejestru SARA (*Swedish Adherence Register Analysis*). W badaniu identyfikowano pacjentów wieku powyżej 50 roku życia, którym został przepisany co najmniej jeden lek przeciwosteoporotyczny (alendronian, ryzedronian, ranelinian strontu lub raloxyfen) pomiędzy 1 czerwca 2005 i 31 grudnia 2009. Ostatecznie, badana kohorta liczyła 56 586 chorych, z czego 48 877 stanowiły kobiety. Długość leczenia określono jako liczbę dni od pierwszej preskrypcji leku do końca okresu przyjmowania ostatniego przepisanego opakowania. Dopuszczalne były przerwy w przepisywaniu leków, nie dłuższe jednak niż 8 tygodni. Badanie obejmowało okres 4 lat. Podobnie jak w poprzednim przypadku założono, że po upływie okresu objętego badaniem odsetek pacjentów kontynuujących leczenie pozostaje na niezmiennym poziomie.

Tabela 40.
Odsetek pacjentów kontynuujących terapię doustnymi bisfosfonianami na podstawie Landfeldt 2012 [31]

Czas od rozpoczęcia leczenia	Odsetek kontynuujących terapię
1 miesiąc	92,0%
3 miesiące	75,4%
6 miesięcy	65,8%
12 miesięcy	51,5%
18 miesięcy	42,8%
24 miesiące	35,7%
30 miesięcy	30,5%
36 miesięcy	25,3%
42 miesiące	20,6%
48 miesięcy	14,8%
54 miesięcy	14,8%*
60 miesięcy	14,8%*
Średni odsetek pacjentów kontynuujących leczenie na przestrzeni 5 lat	32,42%**

* Założenia analizy

**Średnia ważona różnicą długości czasu od rozpoczęcia leczenia

Zarówno w publikacji Rabenda 2008 [30] jak i Landfeldt 2012 [31] prezentowano porzucanie leczenia bisfosfonianami w dłuższym horyzoncie czasowym, na odpowiednio licznej, stałej próbie, która odpowiadała cechami populacji ogólnej. Oba badania uwzględniono w niniejszej analizie. W głównym wariantcie konserwatywnie przyjęto wartość wyznaczoną w oparciu o badanie Rabenda 2008 [30], drugą z opcji testowano natomiast w ramach analizy wrażliwości. Należy podkreślić, że osoby porzucające leczenie bisfosfonianami mogą powrócić do niego po jakimś czasie, co nie zostało uwzględnione w wynikach powyższych badań.

Na podstawie otrzymanego odsetka osób porzucających terapię oraz liczby pełnych rocznych terapii oszacowanych na podstawie sprzedaży leków przeciwosteoporotycznych wyznaczono liczebność populacji osób leczonych tymi preparatami na przestrzeni jednego roku w Polsce (Tabela 41).

Tabela 41
Wielkość populacji leczonych preparatami przeciwosteoporotycznymi w Polsce

Parametr	Podsumowanie	
	Wariant podstawowy (D0)	Wariant D1
Liczba pełnych rocznych dawek doustnych bisfosfonianów w Polsce w 2010 roku	██████	██████
Średni odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w ciągu 5 lat	██████	██████
Roczna liczba osób leczonych bisfosfonianami	██████	██████

12.2.2.4. Odsetek chorych z nietolerancją leczenia bisfosfonianami

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

Odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami, skutkującą zmianą stosownego preparatu, wyznaczono na podstawie publikacji Landfeldt 2011 [28], w której opisane zostały wyniki badania opartego na danych szwedzkiego rejestru SARA (szerzej opisanego w rozdziale 12.2.2.3). Zmianę terapii określono jako zaprzestanie leczenia jednym preparatem oraz, w czasie nieprzekraczającym 8 tygodni, rozpoczęcie leczenia innym. Zmianę terapii bisfosfonianami odnotowano u 1331 pacjentów (całkowita populacja liczyła 56 169 chorych), co stanowiło 2,37%. Wyznaczoną wartość przyjęto w niniejszej analizie (Tabela 44).

Tabela 42.
Odsetek kobiet z nietolerancją leczenia bisfosfonianami

Parametr	Wartość
Odsetek kobiet z nietolerancją leczenia bisfosfonianami	2,37%

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w ramach których przyjęto założenie, że zmiana terapii następuje w wyniku hospitalizacji spowodowanej zdarzeniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego (Zambon 2008 [29], Landfeldt 2011 [28]) bądź też w wyniku wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego ze strony przewodu pokarmowego (Landfeldt 2011 [28]). Ponieważ w publikacjach nie prezentowano wyników w spójnym horyzoncie czasu, wszystkie wartości przeliczono na okres 1 roku. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Odsetek kobiet z nietolerancją leczenia bisfosfonianami (warianty analizy)

Parametr	Wartość	Źródło
Wariant C0	2,37%	Landfeldt 2011 [28] (zmiana terapii)
Wariant C1	1,44%	Zambon 2008 [29]
Wariant C2	1,32%	Landfeldt 2011 [28] (hospitalizacje z powodu działań niepożądanych żołądkowo jelitowych)
Wariant C3	10,40%	Landfeldt 2011 [28] (wszystkie działania niepożądane żołądkowo jelitowe)

12.2.2.5. Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami

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

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

Wynik badania Zambon 2008 [29] wskazuje, że ryzyko wystąpienia złamania w analizowanej populacji wynosi 2,0/1000 pacjento-miesiący, co daje roczny odsetek 2,4% pacjentów, u których wystąpiło złamanie (Tabela 44).

Tabela 44.
Odsetek kobiet z niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami

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

12.2.3. Wiek pacjentek

Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentki powyżej 60 roku życia z dowolnym złamaniem osteoporotycznym w historii, natomiast obecna populacja refundacyjna – pacjentki po 65. roku życia ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej. Ze względu na charakter poszczególnych typów złamań osteoporotycznych oraz samej choroby jaką jest osteoporoza, można przypuszczać, że populacja kobiet ze złamaniem szyjki kości udowej lub złamaniem kręgowym będzie starsza niż kobiet z dowolnym złamaniem osteoporotycznym. Średni wiek osób, u których wystąpiłoiskoenergetyczne złamanie będzie również odbiegał od średniego wieku w ogólnej populacji Polski. W związku z powyższym, w celu oszacowania odsetka kobiet w wieku określonym przez założenia analizy wykorzystano dane GUS dotyczące liczebności populacji kobiet w podziale na grupy wiekowe oraz badania epidemiologiczne pozwalające szczegółowo określić zapadalność na poszczególne typy złamań [43, 44], a następnie skalkulować ich liczbę w populacji polskiej.

Element wstępny obliczeń stanowiły kobiety w wieku powyżej 50 roku życia w Polsce. Informację o ich liczbie zaczerpnięto z danych GUS na rok 2010⁴ (Rocznik Demograficzny 2011, Tablica 17) [28]. Wykorzystano dane z roku 2010 w celu zachowania spójności z pozostałymi danymi wykorzystanymi w analizie.

Tabela 45.
Struktura wiekowa kobiet powyżej 50 roku życia w Polsce, dane GUS na rok 2010 [28]

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

Ze względu na brak polskich danych w tym zakresie, zapadalność związaną z poszczególnymi typami złamań oparto na publikacji Siris 2006 [43], opisującej wyniki amerykańskiego badania NORA (*National Osteoporosis Risk Assessment*). W badaniu tym populację stanowiły kobiety po 50 roku życia. Z badania wykluczono pacjentki ze zdiagnozowaną wcześniej osteoporozą, osoby, które przeszły badanie gęstości kości w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie oraz przyjmujące leki osteoporotyczne. Uczestnicy badania włączani byli przez lekarzy pierwszego kontaktu. Dokonywano pomiaru ich charakterystyk wyjściowych, takich jak BMD i choroby współwystępujące. Kontakt z badanymi w ramach follow-up odbywał się drogą mailową lub za pośrednictwem poczty po 12 miesiącach (164 006 badanych) i 36 miesiącach (124 988 badanych) w celu sprawdzenia czy doszło do złamaniaiskoenergetycznego. Na podstawie wyników wyznaczono ryzyko wystąpienia złamaniaiskoenergetycznego (nadgarstka, biodra, kręgu, przedramienia lub żebra) w ciągu roku. Poniżej przedstawiono średnią roczną częstość występowania złamań osteoporotycznych w poszczególnych kategoriach wiekowych. Wyniki dla kategorii wiekowej 80-99 lat uogólniono na wszystkie osoby po 80 roku życia.

⁴ Obliczenia oparto na danych roku 2010, dla zachowanie spójności z innymi elementami analizy, m.in. Liczbą pacjentek z nietolerancją/niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami

Tabela 46.
Występowanie złamań osteoporotycznych w populacji ogólnej w ciągu roku na 1000 osób wg badania NORA [43]

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

*Kręgowce, nadgarstka/przedramienia, zebra, szyjki kości udowej

W celu dostosowania współczynnika zachorowalności do warunków polskich wykorzystano badanie opisane w publikacji Czerwiński 2009 [44]. Stanowi ono najlepsze (jedyne wiarygodne) źródło danych na temat zapadalności związanej ze złamaniem biodra w Polsce. Badanie oparte zostało o rejestr Narodowego Funduszu Zdrowia obejmujący wypisy szpitalne w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2005 roku. Złamanie biodra identyfikowano jako złamanie szyjki kości udowej, złamanie przezkrętarzowe lub złamanie podkrętarzowe. Opierając się o współczynnik częstości występowania powyższych typów złamań u pacjentów w określonych przedziałach wiekowych przeskalowano dane dotyczące wszystkich złamań osteoporotycznych uzyskane w badaniu Siris 2006 [43], tak aby odpowiadały częstości złamań w Polsce. Wyniki zestawiono poniżej (Tabela 48).

Tabela 47.
Występowanie złamań biodra* w populacji Polskiej wg badania Czerwiński 2009 [44]

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

*Złamanie szyjki kości udowej, złamanie przezkrętarzowe, złamanie podkrętarzowe

Tabela 48.
Występowanie złamań osteoporotycznych w Polsce po przeskalowaniu danych z badania NORA

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

* Kręgowe, nadgarstka/przedramienia, żebra, szyjki kości udowej

Na podstawie powyższych wyników oszacowano liczbę poszczególnych typów złamań w populacji polskiej z podziałem na odpowiednie kategorie wiekowe (Tabela 49), a następnie udział właściwej grupy wiekowej wśród kobiet po 50 roku życia (Tabela 50).

Tabela 49.
Liczba złamań osteoporotycznych w Polsce

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

* Kręgowe, nadgarstka/przedramienia, żebra, szyjki kości udowej

Tabela 50.
Odsetki pacjentów spełniających kryteria wieku

Parametr	Wartość
Odsetek kobiet po 65 roku życia w populacji kobiet ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej	86,2%
Odsetek kobiet po 60 roku życia w populacji kobiet z dowolnym złamaniem osteoporotycznym	85,1%

12.2.4. Inne parametry epidemiologiczne

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej, jak również obecnej populacji refundacyjnej, niezbędna była znajomość takich parametrów jak odsetek pacjentów z osteoporozą pierwotną wśród chorych z osteoporozą, odsetek kobiet wśród osób leczonych bisfosfonianami, odsetek osób z przebyłym w przeszłości złamaniem osteoporotycznym oraz udział poszczególnych typów złamań niskoenergetycznych. W celu wyznaczenia trzech pierwszych parametrów wykorzystano badanie

Papierska 2010 [32]. Celem wspomnianego badania była ocena wskazań, z powodu których w Polsce jest włączana terapia alendronianem (lekiem najczęściej przyjmowanym w Polsce oraz najtańszym z bisfosfonianów) i porównanie ich z zaleceniami, ocena powszechności suplementacji witaminy D oraz ocena działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego i wpływ wystąpienia tych objawów na ocenę terapii bisfosfonianami i chęć jej kontynuowania. Badanie miało charakter kohortowy, i objęło kolejnych pacjentów zgłaszających się na wizytę do lekarza POZ (zarówno kobiety, jak i mężczyźni). Do badania losowo wybrano 1300 lekarzy pierwszego kontaktu w całej Polsce. Kryterium włączenia chorych stanowiło leczenie alendronianem przez okres co najmniej jednego miesiąca.

W ankiecie wzięło udział 41 450 osób w wieku 50-98 lat, z czego 86,4% stanowiły kobiety (n=35 648). 30,9% spośród badanych przeżyło w przeszłości złamanieiskoenergetyczne. Leczenie steroidami stanowiło wskazanie do leczenia u 11,7% badanych, co wskazuje, że u tych chorych osteoporoza miała charakter wtórny. W oparciu o powyższe określono parametry niezbędne w analizie, które zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Inne parametry epidemiologiczne

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z osteoporozą pierwotną wśród chorych z osteoporozą	88,3%
Odsetek kobiet wśród osób leczonych bisfosfonianami	86,4%
Odsetek osób z przebyłym w przeszłości złamaniem osteoporotycznym	30,9%

Odnaleziono 3 badania umożliwiające oszacowanie odsetka złamań biodra i kręgu wśród wszystkich złamań osteoporotycznych. W publikacji Strom 2011 [26] dokonano przeglądu epidemiologii osteoporozy wraz z jej konsekwencjami w pięciu największych państwach Unii Europejskiej: Niemczech, Francji, Wielkiej Brytanii, Włoszech i Hiszpanii. Dodatkowo uwzględniono również dane pochodzące ze Szwecji. Dla wspomnianych państw, na podstawie dostępnych źródeł danych, dokonano oszacowania liczby następujących złamań: złamania biodra, złamania kręgowy, złamania przedramienia oraz inne złamania osteoporotyczne.

Tabela 52.
Odsetki złamańiskoenergetycznych w populacji kobiet – Strom 2011 [26]

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

* Uwzględniono 5 największych państw europejskich i Szwecję

Jednym z celów badania Johnell 2006 [27] była ocena globalnego rozpowszechnienia złamań osteoporotycznych. W badaniu modelowano występowanie złamań w poszczególnych regionach świata, dla mężczyzn oraz kobiet po 50 roku życia w podziale na 5-letnie przedziały wiekowe. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości uzyskane dla kobiet w wieku powyżej 65 roku życia (jest to wiek graniczny dla obecnej populacji refundacyjnej).

Tabela 53.
Odsetki złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet – Johnell 2006 [27]

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

W kolejnym analizowanym badaniu Morin 2011 [45] wykorzystano kanadyjską bazę danych medycznych (1,22 mln osób wg danych z 2009 roku). Badanie miało charakter retrospektywny, kohortowy i obejmowało zarówno mężczyzn, jak i kobiety po 50 roku życia, którzy doświadczyli złamania w okresie od 1 kwietnia 1986 do 31 marca 2007. Złamaniami wyszczególnionymi w badaniu były: złamanie kręgu, złamanie bliższego odcinka kości ramiennej, nadgarstka, biodra (bliższego odcinka kości udowej). Pozostałe raportowane złamania obejmowały żebro, mostek, ramię, miednicę, obojczyk, rzepekę, kość piszczelową, kość strzałkową, staw skokowy, złamanie w obrębie tułowia niesprecyzowane, łopatkę, przedramię i kość udową – poza odcinkiem uwzględnionym wcześniej. Z badania nie wykluczono złamań wywołanych innymi chorobami kości niż osteoporoza z uwagi na fakt, że stanowiły one znikomy odsetek.

Tabela 54.
Liczba złamań niskoenergetycznych w populacji kobiet w Kanadzie – na podstawie badania Morin 2011 [45]

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

* bliższego odcinka kości udowej

Dane zamieszczone w publikacji Strom 2011 [26] zostały wyznaczone dla populacji europejskiej, a więc najbliższej populacji polskiej. W związku z powyższym zostały one uwzględnione w głównym

wariacie analizy. W analizie wrażliwości rozpatrzono dodatkowo wariant, w którym odsetek złamań biodra i kręgu pochodzi z publikacji Johnell 2006 [27]. Ze względu na fakt, że badanie Morin 2011 [45] obejmuje populację najmniej zbliżoną do populacji polskiej, jak również wyniki oparte są na najmniejszej próbie, badanie ostatecznie nie zostało uwzględnione w dalszej analizie.

Tabela 55.
Odsetek pacjentów ze złamaniem biodra* lub kręgu

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

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

12.2.5. Liczebność populacji w minimalnym i maksymalnym wariancie oszacowania

W ramach analizy oszacowano minimalny i maksymalny wariant analizy wrażliwości (patrz. rozdz. 2.8, 3.4). Poniżej przedstawiono liczebność populacji leczonej preparatem Prolia® w obu wymienionych wariantach

Tabela 56.
Liczebność populacji w minimalnym i maksymalnym wariancie oszacowania

Wariant analizy	2014	2015	2016
Wariant minimalny analizy wrażliwości (wariant A1)			
Scenariusz aktualny	■	■	■
Scenariusz prognozowany	■	■	■
Wariant maksymalny analizy wrażliwości (wariant E1)			
Scenariusz aktualny	■	■	■
Scenariusz prognozowany	■	■	■

12.3. Przeszukiwanie źródeł informacji medycznej

12.3.1. Chorobowość - dane polskie

W celu identyfikacji publikacji opisujących polskie badania epidemiologiczne oraz dane z rejestrów polskich dotyczących liczby pacjentów z osteoporozą przeszukiwano bazę Medline przez PubMed. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) pozwoliła na włączenie do dalszego etapu 21 ze 126 doniesień odnalezionych na pierwszym etapie przeszukiwania. Drugi etap polegał na analizie pełnych tekstów publikacji, dzięki czemu wyodrębniono kolejnych 6 publikacji opisujących polskie badania epidemiologiczne dotyczące osteoporozy, z czego danych z 3 badań [35, 37, 38] nie uwzględniono w obliczeniach z powodu niezgodności z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie (etap III). Publikacje wykluczone na drugim etapie analizy doniesień były opracowaniami wtórnymi

odnoszącymi się jedynie całościowo do problemu osteoporozy w Polsce – nie opisywały badań epidemiologicznych ani rejestrów. Nie odnaleziono publikacji opisujących dane z rejestrów dotyczących liczby pacjentów z osteoporozą w Polsce.

W tabeli poniżej (Tabela 57) przedstawiono zestawienie wyników badań wykluczonych w niniejszej analizie oraz charakterystykę danych zawartych w poszczególnych publikacjach.

Tabela 57.
Chorobowość - badania polskie wykluczone z analizy

Źródło	Charakterystyka danych źródłowych	Grupa wiekowa	Chorobowość	
Nawrot 2005 "Verification of the indication for densitometry examination in the population of patients referred by the home doctors" [38]	W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego wykonanego w Poznaniu w ramach badań w Poradni Specjalistycznej Pomoc Maltańska. Badaniem objęto 260 kobiet w wieku 22-103 lat. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Badanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie, gdyż w publikacji nie wyszczególniono wyników badania dla pacjentek powyżej 50 roku życia.	22+	8,85%	
			Typ a)	Typ b)
Hoszowski 1960 „Analysis of risk factors and prevalence of spinal osteoporosis in a population sample of Warsaw residents over 50 years of age” [35]	W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego stanowiącego część badania EVOS [96]. Badaniem objęto 607 mieszkańców Warszawy (w tym 301 kobiet) w wieku 50-80 lat. Osteoporozę diagnozowano za pomocą stopnia deformacji trzonu kręgu: a) powyżej 15%; b) powyżej 25%. Badanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na sposób diagnostyki osteoporozy, wskazujący (w dzisiejszym rozumieniu) raczej odsetek pacjentek ze złamaniami kręgowymi niż pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną.	50-54	36,73%	12,24%
		55-59	21,15%	5,77%
		60-64	13,95%	0,00%
		65-69	10,71%	1,79%
		70-74	22,92%	8,33%
		75-80	18,18%	4,55%
Miazgowski 1960 "Prevalence and risk factors of osteoporosis in a population sample of Szczecin residents over 50 years of age" [37]	W publikacji zamieszczono wyniki badania epidemiologicznego stanowiącego część badania EVOS [96]. Badaniem objęto 505 mieszkańców Szczecina (w tym 273 kobiety) w wieku 50-80 lat. Osteoporozę diagnozowano za pomocą kryteriów radiologicznych, opisanych szerzej w publikacji. Badanie nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na sposób diagnostyki osteoporozy.	50-54	2,08%	
		55-59	10,00%	
		60-64	22,00%	
		65-69	32,00%	
		70-74	47,37%	
		75-80	67,57%	

12.3.2. Chorobowość - dane ogólnoswiatowe

W celu identyfikacji publikacji opisujących badania epidemiologiczne oraz dane z rejestrów zagranicznych dotyczących liczby pacjentów z osteoporozą przeszukiwano (w sposób niesystematyczny) bazę Medline przez PubMed. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) pozwoliła na włączenie do dalszego etapu 102 z ok. 2000 doniesień odnalezionych na pierwszym etapie przeszukiwania. Drugi etap polegał na analizie pełnych tekstów publikacji, dzięki czemu wyodrębniono kolejnych 7 publikacji opisujących badania epidemiologiczne dotyczące występowania osteoporozy w krajach europejskich bądź Stanach Zjednoczonych. Danych z 4 badań [46–49] nie uwzględniono w obliczeniach z powodu niepełnych informacji bądź niezgodności z założeniami

przyjętymi w niniejszej analizie (etap III). Publikacje wykluczone na drugim etapie analizy doniesień były opracowaniami wtórnymi odnoszącymi się do problemu osteoporozy w sposób ogólny (nie opisywały badań epidemiologicznych), opisywały występowanie osteoporozy w krajach innych niż europejskie lub były publikacjami zawierającymi dane dotyczące tych samych badań epidemiologicznych (w takiej sytuacji na etapie II selekcji wybierano publikację zawierającą najbardziej szczegółowe dane dotyczące badania).

W tabeli poniżej (Tabela 58) przedstawiono zestawienie wyników badań wykluczonych w niniejszej analizie oraz charakterystykę danych zawartych w poszczególnych publikacjach.

Tabela 58.
Chorobowość - badania zagraniczne wykluczone z analizy

Źródło	Charakterystyka danych źródłowych	Grupa wiekowa	Chorobowość		
Robitaille 2008 “Prevalence, family history, and prevention of reported osteoporosis in U.S. women” [46]	W publikacji zamieszczono wyniki drugiej części badania NHANES (USA) wśród kobiet powyżej 50 roku życia. W ramach badania zapytano wybrane drogą losową pacjentki czy została im zdiagnozowana osteoporoza. Nie posiadano wyników badania densytometrycznego pacjentek na potwierdzenie diagnozy w związku z czym dane zawarte w publikacji nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie.	50-64	11,00%		
		64+	26,00%		
Hamrick 2006 “Health care disparities in postmenopausal women referred for DXA screening” [47]	W publikacji zamieszczono wyniki badania screeningowego przeprowadzonego w USA. Badaniem objęto 452 kobiety rasy białej w wieku pomenopauzalnym. Do badania włączano pacjentki, u których nie zdiagnozowano wcześniej osteoporozy w związku z czym dane zawarte w publikacji nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie.	50-65	6,10%		
		65+	39,30%		
Miller 2002 “Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment” [48]	W publikacji zamieszczono wyniki badania NORA (USA). Badaniem objęto ponad 140 tys. kobiet powyżej 50 roku życia. Osteoporozę diagnozowano za pomocą badania densytometrycznego wykonywanego na różnych odcinkach kostnych (okolica piętowa, przedramię, palec). Do badania włączano pacjentki, u których nie zdiagnozowano wcześniej osteoporozy w związku z czym dane zawarte w publikacji nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie.	50+	BMD - pięta	BMD - przedramię	BMD - palec
			4,1%	9,4%	12,0%
Kanis 2000 “Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis” [49]	W publikacji zamieszczono wyniki dotyczące odsetka kobiet z osteoporozą w Szwecji. W publikacji nie zamieszczono informacji o sposobie zbierania danych oraz informacji dotyczących dokładnego sposobu diagnostyki osteoporozy. Ze względu na brak szczegółowych informacji dotyczących przedstawionych danych nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie.	50-54	6,30%		
		55-59	9,60%		
		60-64	14,30%		
		65-69	20,20%		
		70-74	27,90%		
		75-79	37,50%		

80-84

47,20%
