



IGNORANTIA NOCET

XGEVA® (DENOSUMAB) W ZAPOBIEGANIU  
POWIKŁANIOM KOSTNYM U DOROSŁYCH  
Z PRZERZUTAMI GUZÓW LITYCH DO KOŚCI  
Z ZABURZENIAMI FUNKCJI NEREK OKREŚLONYMI  
KLIRENSEM KREATYNY NA POZIOMIE  $\leq 60$ ML/MIN

ANALIZA EKONOMICZNA  
Wersja 1.0

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Warszawa, 9 czerwca 2014 r.

**Osoby do kontaktu:**

[Redacted contact information]

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Analiza wrażliwości;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Modelowanie;</li> <li>⊗ Wnioski i dyskusja;</li> <li>⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>⊗ Opracowanie wyników;</li> <li>⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>17</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	17
5.2. Profil bezpieczeństwa .....	17
5.3. Jakość życia.....	18
5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej .....	18
5.3.2. Jakość życia w modelu Markowa .....	18
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Analiza kosztów.....</b>	<b>19</b>
7.1. Koszt leków.....	21
7.1.1. Dawkowanie leków.....	21
7.1.2. Ceny leków .....	22
7.2. Cena punktu dla świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej .....	23
7.3. Koszt monitorowania.....	24

---

---

7.4. Koszt leczenia powikłań kostnych .....	25
7.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	31
7.6. Całkowity koszt różniący .....	32
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>33</b>
8.1. Struktura modelu.....	33
8.2. Analiza przeżycia .....	35
8.2.1. Wagi dla funkcji przeżycia całkowitego.....	35
8.2.2. Modelowanie czasu przeżycia całkowitego .....	37
8.3. Częstość SRE .....	38
8.4. Zdarzenia niepożądane.....	39
8.5. Jakość życia w modelu Markowa .....	40
8.6. Dyskontowanie.....	41
8.7. Walidacja modelu.....	42
8.8. Założenia i dane wejściowe.....	42
<b>9. Wyniki analizy.....</b>	<b>43</b>
9.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	43
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	46
<b>10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>50</b>
<b>11. Analiza progowa .....</b>	<b>66</b>
<b>12. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>74</b>
<b>13. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>76</b>

---

---

<b>14. Dyskusja .....</b>	<b>76</b>
14.1. Analiza wrażliwości – wyniki modelu na podstawie danych od Zamawiającego .	87
<b>15. Załączniki .....</b>	<b>97</b>
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	97
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ....	97
15.1.2. Strategia wyszukiwania .....	98
15.1.3. Selekcja badań.....	98
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	100
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	100
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	106
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	107
15.2.2. Strategia wyszukiwania .....	108
15.2.3. Selekcja badań.....	109
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	110
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	111
15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	112
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	113

---

---

<b>16. Spis tabel .....</b>	<b>116</b>
<b>17. Spis rysunków .....</b>	<b>120</b>
<b>18. Bibliografia.....</b>	<b>122</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> - zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
b.d.	brak danych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DEN	denosumab
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PAM	kwask pamidronowy
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia

Skrót	Rozwinięcie
RTG	rentgenografia
RTH	teleradioterapia
█	█
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – powikłania kostne
SZP	leczenie szpitalne
SOK	świadczenia kontraktowane odrębnie
TK	tomografia komputerowa
TTO	ang. <i>time trade-off</i> - metoda handlowania czasem
ZOL	kwas zoledronowy



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę (odpłatność – wydawany bezpłatnie).

### METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano denosumab z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. z leczeniem objawowym (utożsamianym z placebo w badaniach klinicznych), z uwagi na fakt, że denosumab jest jedyną opcją terapeutyczną, która może być stosowana w populacji docelowej.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTM*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

---

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. W przeglądzie systematycznym badań klinicznych nie odnaleziono badań, w których dokonano bezpośredniego porównania denosumabu względem leczenia objawowego (utożsamianego w badaniach klinicznych z placebo). Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano denosumab (DEN) vs kwas zoledronowy (ZOL) oraz kwas zoledronowy (ZOL) vs placebo (PLC). W wyniku analizy homogeniczności odnalezionych badań uznano, że przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną, jaką jest kwas zoledronowy, jest uprawnione.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator, odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTM* oraz *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.



Dla oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono różnicę we wszystkich istotnych kosztach, w tym przypadku w kosztach bezpośrednich medycznych.

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

1. koszty leków,
2. koszty monitorowania i podania,
3. koszty leczenia powikłań kostnych,
4. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzono także analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością. W ramach analizy dodatkowej przedstawiono również wyniki opierając się na danych z publikacji Ford 2013 oraz danych od Zamawiającego.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## WYNIKI

### Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania DEN vs stosowanie wyłącznie leczenia objawowego mają: roczna częstość SRE w ramieniu leczenia objawowego, współczynnik częstości powikłań kostnych, jakość życia. Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

### **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu DEN zamiast stosowania wyłącznie leczenia objawowego jest droższe, co wynika z wyższego kosztu leku, występującego tylko w ramieniu DEN (w przypadku stosowania u chorych wyłącznie leczenia objawowego koszt leku jest zerowy). Stosowanie DEN generuje jednak korzystne efekty zdrowotne, przez co wpływa korzystnie na poprawę jakości życia chorych.

[Redacted text block]

Finansowanie denosumabu u dorosłych chorych z guzem litym, u których wystąpiły przerzuty do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny  $\leq 60$  ml/min w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę (odpłatność – bezpłatnie) przyczyni się do wprowadzenia nowego i jedyne refundowanego standardu postępowania terapeutycznego w zapobieganiu powikłaniom kostnym z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi

---

klirensiem kreatyniny  $\leq 60$  ml/min (denosumab jest jedyną opcją terapeutyczną, która może być stosowana w populacji docelowej). Ponadto, finansowanie denosumabu przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

---

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę (odpłatność – bezpłatnie). Obecnie denosumab nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu<sup>1</sup>.

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

### Populacja:

- ⊕ zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min.

### Interwencja:

- ⊕ denosumab (DEN).

### Komparator:

- ⊕ leczenie objawowe (utożsamiane z placebo w badaniach klinicznych, PLC).

**Wyniki:** efekty zdrowotne mierzono za pomocą:

- ⊕ lata życia skorygowane o jakość,

---

<sup>1</sup> Według danych opublikowanych w *Analizie weryfikacyjnej produktu leczniczego Zomikos®* [2] w roku 2011 denosumab we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego, w ramach chemioterapii niestandardowej, stosowało tylko 18 pacjentów, co pozwala wnioskować, że udział leku w rynku w tym wskazaniu był bliski zeru. Nie istnieją dane mówiące o stosowaniu denosumabu w innych wskazaniach w ramach chemioterapii niestandardowej, lecz ze względu, na wysoką chorobowość raka gruczołu krokowego [9] oraz wysoką częstość z jaką daje on przerzuty do kości można wnioskować, że w przebiegu innych nowotworów denosumab stosowany był również rzadko. Dodatkowo, zgodnie z Rekomendacją nr 30/2012 Prezesa AOTM [3], rekomendowano usunięcie denosumabu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. Na podstawie powyżej przedstawionych źródeł, można wnioskować, że denosumab nie jest obecnie stosowany/finansowany lub też jest stosowany u nieistotnie małej liczby chorych.

---

- 
- ⊕ kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min [13].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [13]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku denosumab wskazano leczenie objawowe.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu zagranicznym dostosowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej, w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla DEN względem leczenia objawowego (utożsamianego z placebo w badaniach klinicznych stosowanego w Polsce w leczeniu powikłań kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [13] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

## 3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika*

---

---

refundowanego w danym wskazaniu), dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [40])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [32].

## 4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 32].

Taka sytuacja ma miejsce dla rozpatrywanej terapii, gdyż wyższa jakość życia, związana ze zmniejszeniem powikłań kostnych na skutek zastosowanej terapii, będzie obserwowana przez całe dalsze życie chorego.

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że ok. 15-letni (200 cykli czterotygodniowych) horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – na podstawie dopasowanych funkcji parametrycznych (patrz rozdział 8.2) oszacowano, że w ostatnim cyklu przeżycie całkowite wynosi 0,5%, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu.

---



---

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu pośrednim DEN z leczeniem objawowym skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego;
- ⊗ liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem;
- ⊗ liczba chorych wymagających napromieniania kości;
- ⊗ współczynnik częstości występowania powikłań kostnych.

Wynik porównania pośredniego dla raka gruczołu krokowego oraz niezależnie od rodzaju nowotworu złośliwego, wskazuje że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie leczenia objawowego, a także zmniejsza liczbę chorych z powikłaniami kostnymi ogółem. Analiza przeprowadzona dla liczby chorych wymagających napromieniania kości oraz częstości występowania powikłań kostnych również potwierdziła istotną przewagę denosumabu względem leczenia objawowego.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkt końcowy:

- ⊗ współczynnik częstości występowania powikłań kostnych (porównanie pośrednie wyników z badań *Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*) oraz *Kohno 2005*).

### 5.2. Profil bezpieczeństwa

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach *Analizy klinicznej* [13], wykonanej z zastosowaniem porównania pośredniego DEN vs placebo (PLC) stwierdzono, że DEN cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, ponieważ w odniesieniu do zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między DEN i PLC. W odniesieniu do częstości występowania nudności (w czasie 15-17 mies.) oraz bólu kości wykazano istotną statystycznie przewagę DEN w porównaniu z PLC. Jedynie w przypadku częstości występowania hipokalcemii, bólu głowy, duszności, nudności, bólu brzucha i bólu w

---

---

nadbrzuszu oraz zmęczenia wykazano istotną różnicę na niekorzyść DEN. Należy jednak podkreślić, że część z tych zdarzeń jest istotna statystycznie jedynie w jednym z kilku analizowanych okresów obserwacji. Ze względu na to, w analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie zdarzenia, które okazały się istotne statystycznie w każdym z przedstawionych okresów obserwacji.

Zdarzeniem istotnym statystycznie w przedstawionych okresach obserwacji była hipokalcemia (wykazano istotną statystycznie różnicę w częstości tego zdarzenia na niekorzyść DEN). Dlatego też uwzględniono to zdarzenie w modelu analizy ekonomicznej. Na podstawie badań klinicznych możliwe było jednak określenie jedynie punktu końcowego: odsetek chorych, u których wystąpiła hipokalcemia w rocznym horyzoncie czasowym, wynoszącego 26% w ramieniu DEN oraz 0% w ramieniu PLC. W związku z tym, w analizie uwzględniono wskazane prawdopodobieństwa wystąpienia hipokalcemii (patrz rozdział 8.4.).

## 5.3. Jakość życia

### 5.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie osiem publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.1.5.

### 5.3.2. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Wybór badań, na podstawie których określono jakość życia w modelu Markowa, jak również szczegóły dotyczące modelowania jakości życia przedstawiono w rozdziale 8.5.

---

---

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*<sup>2</sup> (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [32, 41].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [1, 32], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

## 7. Analiza kosztów

Dla oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono różnicę we wszystkich istotnych kosztach, w tym przypadku w kosztach bezpośrednich medycznych.

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt monitorowania i podania leku, koszt leczenia powikłań kostnych, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

---

<sup>2</sup> Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

---

- ⊗ koszty leków stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym;
- ⊗ koszty monitorowania;
- ⊗ koszty leczenia powikłań kostnych;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W ramieniu stosowania wyłącznie leczenia objawowego występują jedynie koszty leczenia powikłań kostnych (pozostałe wymienione powyżej koszty są zerowe).

W analizie wrażliwości postanowiono uwzględnić w ramieniu DEN dodatkowo koszt związany z suplementacją wapniem i witaminą D, w związku z tym, iż zgodnie z ChPL (ChPL - charakterystyka produktu leczniczego) dla leku Xgeva® [5] chorzy, u których nie występuje hiperkalcemia powinni otrzymywać wapń i witaminę D. W analizie podstawowej nie uwzględniono tej kategorii kosztowej ze względu na to, iż suplementacja nie jest zalecana u wszystkich chorych. Ponadto, koszty związane z otrzymywaniem tych leków występują jedynie w perspektywie wspólnej i są na tyle nieznaczące, że nie zmieniają wnioskowania z analizy (patrz rozdział 10).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uwzględnione w analizie podstawowej koszty różniące pokrywane będą przez płatnika publicznego – stąd perspektywa płatnika publicznego tożsama jest z perspektywą wspólną.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 1.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 1.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia nowotworów	Głównym różniącym czynnikiem wpływającym na koszt leczenia nowotworów jest czas przeżycia całkowitego. W odniesieniu do przeżycia chorych w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem, dlatego też koszt leczenia nowotworów dających przerzuty do kości będzie jednakowy w ramieniu interwencji i komparatora.
Koszt podania leku	Podanie leku związane będzie najprawdopodobniej jedynie z wizytą pielęgniarską, które rozliczane są wg stawek kapitulacyjnych, (wysokość stawki rocznej kapitulacyjnej na rok 2014 wynosi 26,64 zł [44]). Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 69/2013/DSOZ wysokość należności z tytułu

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
	świadczeń rozliczanych według stawek kapitacyjnych zależy od liczby osób objętych opieką pielęgniarską. Oznacza to, że koszt podania leku uwzględniony jest w ryczałcie i będzie nieróżniący.

Zródło: opracowanie własne

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* (dane dotyczące dawkowania leku), publikacji *Mahmood 2012* [22] (dane dotyczące wystąpienia powikłań kostnych u chorych na raka z przerzutami do kości). Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [44, 45, 46, 47]. Cenę jednostkową denosumabu (cenę zbytu netto) uzyskano od Zamawiającego [8].

## 7.1. Koszt leków

### 7.1.1. Dawkowanie leków

#### DENOSUMAB

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* określono, że w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości do kości (w tym u chorych z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny  $\leq 60 \text{ ml/min}$ ) denosumab podawany jest w dawce 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię [5]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej*.

**Tabela**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie**

2.

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Liczba podań w cyklu (cykl 4-tygodniowy)
Denosumab	120 mg	1

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* [5]

## 7.1.2. Ceny leków

### DENOSUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że denosumab znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28] (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Denosumab jest finansowany we wskazaniu: osteoporoza u chorych w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA<sup>3</sup>), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [41].

[REDACTED]

<sup>3</sup> DXA (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*) – densytometria kostna

Wartości poszczególnych cen leku, limit finansowania oraz koszt dla NFZ prezentuje tabela poniżej (Tabela 3.).

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka kosztowa leków uwzględnionych w analizie (PLN)**

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena detaliczna	Koszt NFZ
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych od Zamawiającego [8] oraz *Ustawy o refundacji* [41]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w cyklu (cykl długości 4 tygodni). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)**

Substancja	Koszt jednorazowy		Koszt w cyklu	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

## 7.2. Cena punktu dla świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

W niniejszej analizie koszty świadczeń wymienionych w Zarządzeniu Nr 82/2013/DSOZ dotyczące warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [45] oraz Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ dotyczące warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [47] oszacowano przy założeniu, że koszt punktu dla świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego wynosi 52 PLN oraz średni koszt punktu dla świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wynosi 9 PLN. Ceny punktów dla świadczeń uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [17].



### 7.3. Koszt monitorowania

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* terapia z zastosowaniem denosumabu nie wymaga regularnego monitorowania czynności nerek jak w przypadku zastosowania bisfosfonianów<sup>4</sup>. Ponieważ leczenie ma charakter profilaktyczny należy przypuszczać, że wizyty kontrolne związane będą głównie z wypisaniem recepty przez lekarza. Na podstawie *Ustawy Prawo farmaceutyczne* [38] najdłuższy okres na jaki lekarz może jednorazowo przepisać lek wynosi 3 miesiące. W analizie uwzględniono zatem częstotliwość wizyt kontrolnych wynoszącą 3 miesiące (w analizie wrażliwości przetestowano również częstotliwość monitorowania co miesiąc).

Wycenę punktową świadczeń uzyskano w oparciu o Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ dotyczące warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [45], natomiast cenę punktu (cenę za świadczenia z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej) równą 9 PLN przyjęto na podstawie danych zawartych w Informatorze o umowach [17] zawieranych pomiędzy ośrodkami w Polsce a NFZ na rok 2013 za świadczenia w zakresie onkologii. Przyjęto, iż badania kontrolne rozliczane będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu [45]. Wysokość kosztów monitorowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela**  
**Koszt monitorowania w ramieniu DEN (PLN)**

5.

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity	Koszt w cyklu
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50	9,69

Źródło: opracowanie własne

<sup>4</sup> Należy zwrócić uwagę, że w przypadku bisfosfonianów podawanych doustnie należy prowadzić regularną kontrolę wskaźników czynności wątroby i nerek. W szczególności stężenie wapnia należy kontrolować nie rzadziej niż w odstępach 4 tygodni [6]. Konieczność ta nie zachodzi w przypadku leku Xgeva®. W szczególności nie ma potrzeby monitorowania czynności nerek w czasie leczenia produktem Xgeva® [5].



## 7.4. Koszt leczenia powikłań kostnych

Koszty leczenia powikłań kostnych (SRE) oszacowano w oparciu o przeciętne zużycie zasobów, związane z wystąpieniem powikłań kostnych u chorych na raka z przerzutami do kości uzyskane z publikacji *Mahmood 2012* [22] oraz wyceny odpowiadającej poszczególnym świadczeniom stosowanych w terapii tych powikłań oszacowanego na podstawie następujących Zarządzeń Prezesa NFZ 82/2013 DSOZ, 88/2013 DSOZ, 89/2013 DSOZ [45, 46, 47] oraz Informatora o umowach NFZ [17]. Koszty przedstawiono w podziale na cztery najczęściej obserwowane typy SRE: złamanie patologiczne, promieniowanie do kości, ucisk rdzenia kręgowego, operacja kości.

Według publikacji *Mahmood 2012*, procedury<sup>5</sup> medyczne wykonywane w przypadku wystąpienia SRE obejmują:

- ⊗ badanie fizykalne,
- ⊗ chemioterapia,
- ⊗ operacja kości (kończyny lub kręgosłup),
- ⊗ pozytonowa tomografia emisyjna (PET),
- ⊗ obrazowanie rezonansem magnetycznym (MR),
- ⊗ rentgenografia (RTG),
- ⊗ scyntygrafia,
- ⊗ teleradioterapia (RTH),
- ⊗ teleradioterapia z modulacją intensywności dawki,
- ⊗ terapia izotopowa,
- ⊗ terapia ultradźwiękowa,
- ⊗ tomografia komputerowa (TK).

Poniższa tabela przedstawia zestawienie produktów i świadczeń wziętych pod uwagę w celu wyznaczenia kosztu procedur stosowanych w leczeniu SRE. Należy zauważyć, że do niektórych procedur można przyporządkować więcej niż jedno świadczenie finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Przykładowo, w przypadku obrazowania rezonansem

---

<sup>5</sup> Dla uniknięcia nieporozumień wynikających z podobnej terminologii, w niniejszej sekcji przyjęto, że termin „procedury” będzie oznaczać kategorie kosztowe z publikacji *Mahmood 2012* wyszczególnione poniżej. Terminy takie jak: świadczenia, zabiegi, produkty itp. będą odnosić się do świadczeń wskazanych w dokumentach NFZ, do których odnoszono się w tekście.

magnetycznym w analizie uwzględniono 9 świadczeń, gdyż jest prawdopodobne, że rodzaj realizowanego świadczenia będzie zależeć od lokalizacji przerzutów oraz powikłań kostnych. W sytuacji, gdy do jednej procedury medycznej przyporządkowano więcej niż jeden produkt lub świadczenie, do wyznaczenia kosztu procedury uwzględniona została średnia wartość punktowa z tych świadczeń. W analizie wrażliwości testowano również warianty, w których koszt leczenia SRE obliczono w oparciu o najniższą oraz najwyższą wartość punktową dla wskazanych świadczeń.

**Tabela 6.**  
**Zestawienie produktów i świadczeń specjalistycznych stosowanych w leczeniu powikłań kostnych**

Kod produktu / kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń . dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa
<b>RTH</b>		<b>52,0</b>
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52
<b>Badanie fizykalne</b>		<b>6,0</b>
5.30.00.0000021	W21 Świadczenie kompleksowe 1-go typu	6
<b>RTG</b>		<b>10,0</b>
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13
<b>Rezonans magnetyczny</b>		<b>70,6</b>
5.03.00.0000075	MR: badanie głowy bez środka kontrastowego	45
5.03.00.0000076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej <sup>1)</sup> bez środka kontrastowego	55
5.03.00.0000078	MR: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	60
5.03.00.0000079	MR: badanie innej okolicy anatomicznej <sup>1)</sup> bez i ze środkiem kontrastowym	70
5.03.00.0000100	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez środka kontrastowego	65
5.03.00.0000101	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	80
5.03.00.0000102	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych <sup>1)</sup> innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez środka kontrastowego	85
5.03.00.0000103	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych <sup>1)</sup> innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	100
5.03.00.0000105	badanie bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym - MR	75
<b>Teleradioterapia z modulacją intensywności dawki</b>		<b>319,0</b>
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) lub stereotaktyczna	319

Kod produktu / kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń . dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa
<b>Badania laboratoryjne</b>		<b>7,0</b>
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	7
<b>Tomografia komputerowa</b>		<b>40,3</b>
5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez środka kontrastowego	18
5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze środkiem kontrastowym	25
5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze środkiem kontrastowym	30
5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez środka kontrastowego	30
5.03.00.0000095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) ze środkiem kontrastowym	40
5.03.00.0000071	TK: innej okolicy anatomicznej 1) bez i ze środkiem kontrastowym	45
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez środka kontrastowego	45
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) ze środkiem kontrastowym	60
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych 1) bez i ze środkiem kontrastowym	65
5.03.00.0000098	TK głowy bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	35
5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze środkiem kontrastowym	50
<b>Pozytonowa tomografia emisyjna</b>		<b>4100,0</b>
11.7220.001.12	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	4100
<b>Operacja kości (kończyny)</b>		<b>57,7</b>
5.51.01.0008062	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej	88
5.51.01.0008063	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej	69
5.51.01.0008064	Mniejsze złamania lub zwichnięcia	16
<b>Operacja kości (kręgosłupa)</b>		<b>225,0</b>
5.51.01.0008052	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	270
5.51.01.0008053	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów	180
<b>Terapia ultradźwiękowa</b>		<b>6,0</b>
5.11.01.0000035	Ultradźwięki miejscowe	6
<b>Terapia izotopowa</b>		<b>325,0</b>
5.10.00.0000027	Terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu strontu	250
5.10.00.0000028	Terapia izotopowa bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości - podanie izotopu samaru	400
<b>Scyntygrafia</b>		<b>42,0</b>

Kod produktu / kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń . dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [45, 46, 47] oraz Informatora o umowach NFZ [17]

Wycenę powyższych procedur medycznych wykonano w oparciu o założenie, że koszt punktu dla świadczeń realizowanych w ramach leczenia szpitalnego (SZP) wynosi 52 PLN, natomiast w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) 9 PLN. W przypadku świadczeń kontraktowanych odrębnie (SOK) przyjęto koszt świadczenia z Informatora o umowach NFZ [17]. W poniższej tabeli przedstawiono koszty poszczególnych świadczeń z perspektywy płatnika publicznego (tożsame z kosztem w perspektywie wspólnej).

**Tabela**  
**Przeciętny koszty procedur stosowanych w leczeniu SRE**

7.

Świadczenie	Wartość punktowa	Sposób rozliczenia	Koszt NFZ
Badania laboratoryjne	7	AOS	63,00
Badanie fizykalne	6	AOS	54,00
Operacja kości (kończyny)	58	SZP	2 998,67
Operacja kości (kręgosłup)	225	SZP	11 700,00
Pozytonowa tomografia emisyjna	4100	SOK	4 100,00
Terapia izotopowa	325	AOS	2 925,00
Scyntygrafia	42	AOS	378,00
Rezonans magnetyczny	71	AOS	635,00
RTG	10	AOS	90,00
RTH	52	SZP	2 704,00
RTH z modulacją intensywności dawki	319	SZP	16 588,00
Tomografia komputerowa	40	AOS	362,45
Terapia ultradźwiękowa	6	AOS	54,00
Pozostałe	b.d	b.d	3 280,93
Chemioterapia	b.d	-	0,00

b.d. – brak danych

Źródło: opracowanie własne

W szacowaniu kosztu leczenia SRE przyjęto, że koszt chemioterapii wynosi 0 PLN, ze względu na brak szczegółowych informacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu powikłań kostnych w ramach chemioterapii. Należy zwrócić uwagę, że udział

chemioterapii w kosztach leczenia SRE jest niewielki (patrz Tabela 8), dlatego jego pominięcie nie powoduje znacznego obciążenia wyniku, a także jest to podejście konserwatywne.

Ze względu na brak informacji dotyczących świadczeń stosowanych w leczeniu powikłań kostnych, określonych w powyższej tabeli jako pozostałe, przyjęto założenie, że koszt ten będzie średnią z oszacowanych, wyszczególnionych w publikacji procedur medycznych.

Wagi dla kosztów poszczególnych procedur medycznych określono na podstawie średniej liczby zabiegów przypadających na jedno powikłanie kostne z publikacji *Mahmood 2012* (patrz Tabela 8.). Dla większości procedur przyjęto, że wagą będzie średnia liczba zabiegów. Wyjątkiem jest świadczenie RTH, które rozliczane jest jednorazowo za cały cykl leczenia obejmujący liczbę napromieniowań określoną przez lekarza radiologa [47].

**Tabela 8.**  
**Przeciętna liczba procedur medycznych w przeliczeniu na SRE oraz wagi kosztów uwzględnione w analizie**

Procedury medyczne	Ucisk rdzenia kręgowego		Operacja kości		Promieniowanie do kości		Złamanie patologiczne	
	Liczba	Waga	Liczba	Waga	Liczba	Waga	Liczba	Waga
Badania laboratoryjne	0,40	0,40	0,41	0,41	0,13	0,13	0,27	0,27
Badanie fizykalne	1,86	1,86	1,22	1,22	1,01	1,01	0,69	0,69
Chemioterapia	0,11	0,11	0,11	0,11	0,00	0,00	0,13	0,13
Operacja kości (kończyny)	0,00	0,00	0,41	0,41	0,00	0,00	0,10	0,10
Operacja kości (kręgosłup)	0,26	0,26	0,30	0,30	0,00	0,00	0,13	0,13
Pozostałe	1,14	1,14	0,46	0,46	0,32	0,32	1,07	1,07
Pozytonowa tomografia emisyjna	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,11
Rezonans magnetyczny	0,71	0,71	0,27	0,27	0,14	0,14	0,50	0,50
RTG	0,54	0,54	0,35	0,35	0,11	0,11	0,91	0,91
Scyntygrafia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,12
Teleradioterapia RTH	5,71	1,00	1,49	1,00	9,83	1,00	3,81	1,00
Teleradioterapia z modulacją intensywności dawki	0,00	0,00	0,00	0,00	0,34	0,34	0,00	0,00
Terapia izotopowa	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,16	0,16
Terapia ultradźwiękowa	0,14	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tomografia komputerowa	0,34	0,34	0,11	0,11	0,10	0,10	0,36	0,36

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Mahmood 2012* [22]

Przeciętny koszt leczenia SRE oszacowano jako sumę iloczynów kosztów i wag odpowiadających poszczególnym typom SRE, przedstawionych w powyższych tabelach

---

(Tabela 7, Tabela 8). Następnie wykorzystując odsetki dotyczące występowania poszczególnych rodzajów powikłań kostnych z publikacji *Mahmood 2012* obliczono koszt dla SRE ogółem. W tabeli poniżej przedstawiono rozkład poszczególnych rodzajów SRE.

---

**Tabela**  
**Rozkład SRE**

9.

Typ SRE	Rozkład SRE
Złamanie patologiczne	22,17%
Promieniowanie do kości	61,54%
Kompresja rdzenia kręgowego	8,37%
Operacja kości	7,92%

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Mahmood 2012* [22]

Poniżej zaprezentowano zestawienie kosztów leczenia SRE uwzględnionych w analizie (dodatkowo przedstawiono także wartości kosztów uwzględnionych w analizie wrażliwości):

**Tabela**  
**Średni koszt leczenia powikłania kostnego (SRE) uwzględniony w analizie**

10.

Typ SRE	Koszt minimalny (PLN)	Koszt średni (PLN)	Koszt maksymalny (PLN)
Złamanie patologiczne	8 279,23	9 583,98	10 811,43
Promieniowanie do kości	9 397,57	9 591,59	9 779,63
Kompresja rdzenia kręgowego	8 893,21	10 242,15	11 576,78
Operacja kości	7 403,74	9 287,21	10 922,10
Ogółem	8 949,51	9 620,26	10 249,31

Źródło: opracowanie własne

Częstość powikłań kostnych występującą w cyklu czterotygodniowym w ramieniu DEN i w ramieniu stosowania wyłącznie leczenia objawowego omówiono dokładniej w rozdziale 8.3.

## 7.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono jedynie koszty leczenia hipokalcemii (patrz rozdział 5.2). Konserwatywnie założono, że hipokalcemia leczona jest w ramach hospitalizacji. Koszt związany z leczeniem wyznaczono w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ (Załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.) dotyczące leczenia szpitalnego, przypisując hipokalcemii koszt grupy JGP: zaburzenia wodno-elektrolitowe (K26) odpowiadającej rozpoznaniu hipokalcemia. Przyjęto, że wyrównanie poziomu wapnia odbywać się będzie w ramach grupy JGP K26, której

średnia wartość hospitalizacji wynosi 1 465,02 PLN (na podstawie *Statystyk JGP* [35]). Koszty leczenia hipokalcemii przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**  
**Koszty leczenia hipokalcemii (PLN)**

11.

Kod NFZ	Kod JGP	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt NFZ (PLN) (średnia wartość hospitalizacji)
5.51.01.0010026	K26	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	6 (hospitalizacja jednodniowa); 28 (hospitalizacja zwykła)	52,00 zł	1 465,02 zł

Źródło: opracowanie własne

## 7.6. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 12). W analizie podstawowej uwzględniono częstość monitorowania co trzy miesiące. Oszacowanie częstości powikłań kostnych w cyklu występujących w ramieniu DEN oraz w ramieniu stosowania wyłącznie leczenia objawowego omówiono dokładniej w rozdziale 8.3, natomiast modelowanie prawdopodobieństwa wystąpienia hipokalcemii omówiono w rozdziale 8.4.

**Tabela**  
**Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w cyklu**

12.

Kategoria kosztu	Koszt jednostkowy	Częstość w cyklu	Koszt w cyklu
Koszty monitorowania DEN	36,41	0,31	11,20
Koszt monitorowania – leczenie objawowe	36,41	0,00	0,00
Koszt leczenia powikłań kostnych DEN	9 620,26	0,07	701,39
Koszt leczenia powikłań kostnych – leczenie objawowe	9 620,26	0,15	1 421,13
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych DEN	1 465,02	0,02*	29,01



Kategoria kosztu	Koszt jednostkowy	Częstość w cyklu	Koszt w cyklu
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – leczenie objawowe	1 465,02	0,00	0,00

\*pierwszy cykl

Źródło: opracowanie własne

## 8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model zagraniczny, dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej.

Wyniki modelowania zostały zdyskontowane, zgodnie z *Wytycznymi AOTM*. Model pozwala na przeprowadzenie analiz zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [32].

### 8.1. Struktura modelu

*Wytyczne AOTM* wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Modelowanie wykonano w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego [8], który dostosowano do polskich warunków (wprowadzono koszty właściwe dla perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej) oraz do wyników przeglądu systematycznego przedstawionego w *Analizie klinicznej* [13] (modelowanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leków oparto na wynikach porównania pośredniego).

Model wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 200 cyklom (modelowanie czasu przeżycia, patrz rozdział 8.2). Przyjęto więc czas modelowania równy 200 cyklom, co przekłada się na ok. 15-letni horyzont czasowy (przy czym dla wygody obliczeń (aby rok liczył pełne 13 4 – tygodniowych cykli) przyjęto, iż 1 rok to 364 dni). Przeżycie po tym okresie wyniosło 0,5%. Należy zwrócić uwagę, że w *Analizie klinicznej* [13] nie odnaleziono badań

umożliwiających porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego dla DEN i PLC, dlatego założono, że przeżycie chorych nie różni się.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono dwa stany:

1. Przerzuty do kości
2. Zgon.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach czterotygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania DEN), w horyzoncie dożywotnym.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

## **PRZERZUTY DO KOŚCI**

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu jest stan *Przerzuty do kości*, w którym chory pozostaje aż do śmierci (wówczas przechodzi do stanu *Zgon*). Prawdopodobieństwo przejścia do stanu *Zgon* modelowano za pomocą krzywej OS pochodzącej z uogólnionego rozkładu gamma. Szczegóły dotyczące modelowania OS

---

przedstawiono w rozdziale 8.2. Prawdopodobieństwo pozostania w stanie przerzuty do kości modelowano jako dopełnienie do 1 (1-prawdopodobieństwo zgonu).

W stanie *Przerzuty do kości* występują powikłania kostne oraz zdarzenia niepożądane. Przyjęto, że częstość powikłań kostnych jest zależna od stosowanej terapii (DEN vs leczenie objawowe) oraz jest stała w czasie. Szczegółowy sposób wyznaczenia częstości SRE przedstawiono w rozdziale 8.3. W przypadku zdarzeń niepożądanych założono, że występują tylko raz w całym horyzoncie analizy, z powodu tego, że w badaniach klinicznych oceniano wyłącznie odsetek chorych z danym zdarzeniem, bez wskazania częstości występowania zdarzenia, czasu jego trwania oraz momentu terapii, w którym wystąpiły, co uniemożliwia zastosowanie innego rozwiązania. Szczegóły dotyczące sposobu uwzględnienia w modelu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 8.4.

## ZGON

Stanem końcowym w modelu jest stan *Zgon*. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.5.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## 8.2. Analiza przeżycia

Na podstawie *Analizy klinicznej* [13] w analizie przyjęto, że przeżycie całkowite zależy wyłącznie od rodzaju nowotworu u chorego. Przeżycie modelowano dla trzech rodzajów nowotworów: raka gruczołu krokowego, raka piersi oraz pozostałych guzów litych a następnie obliczono średnie ważone przeżycie wykorzystując prawdopodobieństwo zachorowania na te nowotwory skorygowane o prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do kości w charakterze wag.

### 8.2.1. Wagi dla funkcji przeżycia całkowitego

Ryzyko zachorowania na nowotwory określono na podstawie danych epidemiologicznych z Krajowego Rejestru Nowotworów za rok 2011 (najnowsze aktualnie dostępne dane,

---

Tabela 13.). Nowotwory dające najczęściej przerzuty do kości oraz odpowiadające im ryzyko wystąpienia przerzutów do kości wyznaczono na podstawie *Analizy klinicznej* [13]. Liczbę chorych zapadających na nowotwory (rak gruczołu krokowego, rak piersi, pozostałe guzy lite) pomnożono przez odpowiadające im ryzyko wystąpienia przerzutów do kości. W ten sposób oszacowano przeciętną liczbę chorych na poszczególne rodzaje nowotworów, u których wystąpią przerzuty do kości i wyznaczono strukturę zapadalności. Należy zwrócić uwagę, że oszacowania te mają interpretację zbliżoną do zapadalności, tj. średniej liczby osób diagnozowanych w omawianym wskazaniu<sup>6</sup>, ale nie mówią ile osób przeciętnie żyje ze schorzeniem określonym w niniejszej analizie. Interpretacja ta jest wygodniejsza i bardziej prawidłowa z punktu widzenia analizy ekonomicznej, ponieważ analizowany jest tu dożywni horyzont czasowy. Wagi dla funkcji przeżycia całkowitego (dalej wagi OS, *ang. overall survival*) wraz z obliczeniami przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Wagi dla funkcji średniego czasu przeżycia całkowitego, zastosowane w analizie ekonomicznej**

Nowotwór	ICD-10	Zachorowania na nowotwory			Odsetek chorych z przerzutami do kości	Chorzy z przerzutami do kości	Waga	
		Mężczyźni	Kobiety	Razem				
Rak piersi	C50	109	16534	16643	63%	10402	31%	
Rak gruczołu krokowego	C61	10318	0	10318	70%	7223	22%	
Pozostałe guzy lite	Rak tarczycy*	C73	411	1978	2389	60%	1433	47%
	Rak oskrzela i płuca	C33	22	10	32	40%	13	
		C34	14522	6283	20805	40%	8322	
	Rak pęcherza moczowego	C67	4778	1361	6139	40%	2456	
	Rak nerki	C64	2702	1813	4515	25%	1129	
	Rak jelita grubego	C18	4811	4381	9192	10%	919	
		C19	549	477	1026	10%	103	
		C20	3461	2247	5708	10%	571	
C21		59	141	200	10%	20		
Rak żołądka	C16	3510	1858	5368	14%	752		

<sup>6</sup> Założono, że liczba chorych z zaburzeniami funkcji nerek będzie proporcjonalna do liczby chorych z danym nowotworem.

Nowotwór	ICD-10	Zachorowania na nowotwory			Odsetek chorych z przerzutami do kości	Chorzy z przerzutami do kości	Waga
		Mężczyźni	Kobiety	Razem			
Rak trzonu macicy	C54	0	5251	5251	4%	210	

Źródło: opracowanie własne

## 8.2.2. Modelowanie czasu przeżycia całkowitego

Modelowanie czasu przeżycia całkowitego w nowotworach: rak gruczołu krokowego, rak piersi oraz pozostałych guzach litych wykonano wykorzystując wartości parametrów funkcji przeżycia, uwzględnionych w modelu od Zamawiającego [8]. W modelu tym wykorzystano uogólniony rozkład gamma. Parametry funkcji przeżycia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Wartości parametrów funkcji uogólnionego rozkładu gamma dla czasu przeżycia całkowitego**

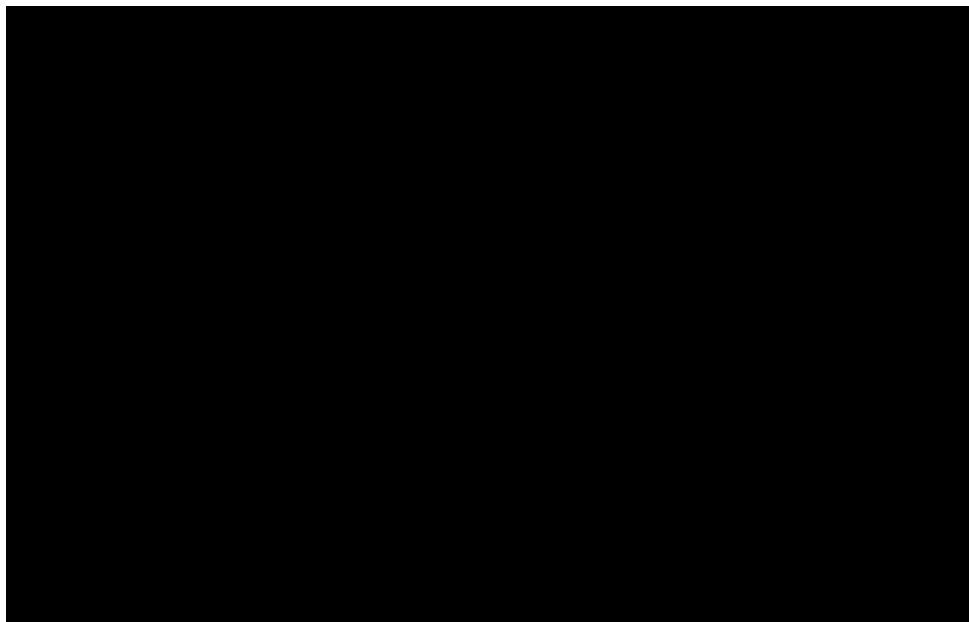
Parametr	Rak gruczołu krokowego	Rak piersi	Pozostałe guzy lite

Źródło: opracowanie własne

Ponieważ arkusz kalkulacyjny wykorzystany w analizie nie liczy wartości uogólnionego rozkładu gamma, gdy parametr delta wynosi zero, w arkuszu uwzględniono też funkcję rozkładu log-normalnego, co jest wyłącznie rozwiązaniem technicznym, umożliwiającym wykonanie analizy dla innych wartości parametrów. Na poniższym rysunku przedstawiono uśrednioną funkcję przeżycia całkowitego w zależności od cyklu.

**Rysunek**  
**Uśredniona funkcja czasu przeżycia całkowitego**

2.



Źródło: opracowanie własne

### 8.3. Częstość SRE

Skuteczność kliniczną DEN w porównaniu z PLC modelowano w oparciu o współczynnik częstości powikłań kostnych (*ang. skeletal morbidity rate – SMR*) przedstawione w *Analizie klinicznej* [13], które zdefiniowano jako przeciętną liczbę powikłań kostnych na pacjento-rok. Jako poziom bazowy dla SMR w ramieniu PLC przyjęto średnią ważoną liczbą chorych wartość SMR wyznaczony na podstawie badań *Kohno 2005* (SMR = 2,52) [18] i *Rosen 2003* (SMR = 1,1) (zestawiono te dwa badania ze względu na taką samą definicję powikłań kostnych) [30].



Następnie bazowy SMR pomnożono przez  $RR_{DEN \text{ vs } PLC}$ , czyli współczynnik częstości występowania powikłań kostnych uzyskany na podstawie porównania pośredniego badań (*Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*) oraz *Kohno 2005*) zestawionych w *Analizie klinicznej* równy 0,47 [13]. W ten sposób uzyskano SMR w ramieniu DEN. Przy założeniu stałej liczby powikłań kostnych na cykl, oczekiwaną liczbę powikłań kostnych na cykl wyznaczono ze wzorów:



Należy zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych często stosowano tzw. okno 21-dni, co oznacza, że powikłania kostne liczono osobno tylko jeśli występowały w odstępie ponad 21 dni. Z tego wynika, że faktyczna liczba powikłań kostnych może być nieco większa niż wynikałoby to z przedstawionego w badaniu SMR. W niniejszej analizie nie wzięto tego jednak pod uwagę, co jest rozwiązaniem konserwatywnym ponieważ: zwiększenie liczby SRE skutkuje wyższym kosztem w ramieniu komparatora oraz większymi oszczędnościami związanymi z redukcją liczby SRE w ramieniu DEN.

## 8.4. Zdarzenia niepożądane

Na podstawie *Analizy klinicznej* [13] w analizie uwzględniono jedno istotne statystycznie (w każdym przedstawionym okresie obserwacji) zdarzenie niepożądane: hipokalcemię. Należy zwrócić uwagę, że na podstawie badań klinicznych możliwe było jedynie określenie punktu końcowego: odsetek chorych, u których wystąpiła hipokalcemia w rocznym horyzoncie czasowym, wynoszącego 26% w ramieniu DEN oraz 0% w ramieniu PLC. Ograniczeniem zastosowania tego punktu jest to, że nie zawiera on dokładnej informacji o tym, ile razy wystąpiła hipokalcemia, a dokładniej ile razy mogła się powtórzyć. W związku z powyższym w analizie uwzględniono następujące modelowanie prawdopodobieństwa wystąpienia hipokalcemii.

Niech:

$P(t) = P(t_h < t)$  – prawdopodobieństwo, że hipokalcemia wystąpiła do czasu  $t$ ,

Wówczas prawdopodobieństwo poniesienia kosztu hipokalcemii w okresie  $t$ , dane jest przez prawdopodobieństwo że wystąpi pomiędzy czasem  $t-1$  a czasem  $t$ , określone następującym wzorem:

W modelu koszt hipokalcemii w każdym okresie przemnożono przez  $P_t$  oraz współczynnik dyskontujący właściwy kosztom. Przy założeniu, że  $P(t_h < t)$  ma rozkład wykładniczy:

We wzorze wzięto  $t+1$ , ponieważ pierwszy okres oznaczony jest indeksem 0, natomiast  $\gamma$  oznacza natężenie występowania zdarzeń niepożądanych i wyrażone jest wzorem:

$$\gamma = \frac{RD_{DEN vs PLC}}{RD_{DEN vs PLC} + 1}$$

Wartość parametru  $RD_{DEN vs PLC}$ , czyli różnicy ryzyka wystąpienia hipokalcemii wzięto z *Analizy klinicznej* i wynosi ona 26% (porównanie w czasie 9-11,7 miesięcy) [13].

## 8.5. Jakość życia w modelu Markowa

Modelowanie jakości życia w niniejszej analizie oparto na podstawie wartości bazowych użyteczności oraz spadków użyteczności wynikających z wystąpienia SRE z publikacji *Stopeck 2012* [37]. Publikację tę odnaleziono w przeglądzie systematycznym i opisano w rozdziale 15.1.5. Uwzględniono ją w analizie podstawowej ze względu na to, iż przedstawiono w niej spadki użyteczności dla poszczególnych powikłań kostnych: złamania patologiczne, promieniowanie do kości, operacja kości oraz ucisk rdzenia kręgowego, na podstawie których określono spadek jakości życia związany z wystąpieniem SRE.

W celu wyznaczenia użyteczności bazowej wykorzystano wagi wyznaczone w rozdziale 8.2.1 (Tabela 13). Dla pozostałych guzów litych przyjęto bazową jakość życia taką jak dla niedrobnokomórkowego raka płuca. Użyteczności wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (nowotwory ogółem):

**Tabela**  
**Użyteczności wykorzystane do modelowania jakości życia**

15.

Parametr	Rak gruczoły krokowego	Rak piersi	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Nowotwory ogółem
Baseline	0,680	0,660	0,560	<b>0,617</b>
Złamanie patologiczne	-0,070	-0,070	-0,070	<b>-0,070</b>
Promieniowanie do kości	-0,100	-0,100	-0,100	<b>-0,100</b>
Operacja kości	-0,140	-0,140	-0,140	<b>-0,140</b>
Ucisk rdzenia kręgowego	-0,560	-0,560	-0,560	<b>-0,560</b>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Stopeck 2012* [37]



---

W celu określenia średniego spadku użyteczności w związku z powikłaniem kostnym ogółem wyznaczono odsetek poszczególnych powikłań na podstawie publikacji *Mahmood 2012* [22] (**Tabela 9**).

Uwzględniając spadek jakości życia w wyniku poszczególnych powikłań kostnych (taki sam dla poszczególnych nowotworów) oraz odsetki ich wystąpienia, oszacowano ogólny (dla nowotworów ogółem, biorąc pod uwagę wszystkie rodzaje powikłań kostnych) spadek jakości życia związanej z wystąpieniem SRE - wynosi on 0,135.

W analizie wrażliwości przetestowano dane dotyczące jakości życia dostępne w innych odnalezionych badaniach, odnalezionych w przeglądzie systematycznym do jakości życia (*Matza 2013a* oraz *Snedecor 2012*, tylko dwie publikacje przetestowano w analizie wrażliwości, gdyż były w nich określone spadki użyteczności związane z powikłaniami kostnymi, jednak ze względu na przedstawienie spadków użyteczności różnych w zależności od rodzaju, czy też miejsca złamania, bądź też niskiej wiarygodności danych (publikacja *Snedecor 2012*) postanowiono w analizie podstawowej uwzględnić dane przedstawione w publikacji *Stopeck 2012*).

## 8.6. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach terażniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

## 8.7. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych

---

w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

## 8.8. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

16.

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	dożywotni	Założenie zgodnie z <i>Wytocznymi AOTM</i> [1], oraz <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> [32]
Długość cyklu w modelu (tygodnie)	4	Założenie na podstawie schematu dawkowania z ChPL Xgeva® [5]
Dawka jednorazowa (mg)	120	Dane z ChPL Xgeva® [5]
Liczba dni w roku	364	Założenie uproszczające obliczenia
Liczba cykli w roku	13	Założenie
Częstość wizyt specjalistycznych związanych z monitorowaniem leczenia w terapii DEN	raz na trzy miesiące	Założenie na podstawie częstotliwości kontroli i częstotliwości preskrypcji jak leki doustne [38]
VAT	8%	<i>Ustawa o refundacji</i> [41]
Marża hurtowa	5%	<i>Ustawa o refundacji</i> [41]
Koszt leczenia SRE	Tabela 7., Tabela 10.	<i>Mahmood 2012</i> [22], Zarządzenia Prezesa NFZ: 82/2013/DSOZ [45], 88/2013/DSOZ [46] oraz 89/2013/DSOZ [47]
Rozkład SRE ze względu na rodzaj powikłania kostnego	<b>Tabela 9.</b>	<i>Mahmood 2012</i> [22]
Roczna częstość SRE w ramieniu stosowania wyłącznie leczenia objawowego	2,08	<i>Analiza kliniczna</i> [13]; <i>Kohno 2005</i> [18]; <i>Rosen 2003</i> [30]

Parametr	Wartość	Źródło
RR DEN vs PLC	0,47	Analiza kliniczna [13]
Koszt monitorowania w cyklu (DEN)	9,69	Zarządzenie Prezesa NFZ [45], Informator o umowach NFZ [17]
Koszt leczenia hipokalcemii (PLN)	1 465,02	Statystyka JGP [35]
Odsetek chorych z hipokalcemią w ramieniu DEN (na rok)	26%	Analiza kliniczna [13]
Odsetki chorych zapadających na nowotwory dające przerzuty do kości	Tabela 13.	Dane epidemiologiczne KRN [9], Analiza kliniczna [13]
Parametry funkcji uogólnionego rozkładu gamma wykorzystane do modelowania przeżycia całkowitego	Tabela 14.	Dane dostarczone przez Zamawiającego [8]
Użyteczność w stanach zdrowia określonych w analizie	Tabela 15.	Stopeck 2012 [37]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTM [1], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [32]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTM [1], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [32]

Źródło: opracowanie własne

## 9. Wyniki analizy

### 9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej

[Redacted content]

**Tabela 17.**  
Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

**Tabela 18. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym**

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




Zródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

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

## 9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych oraz wyników zdrowotnych (QALY) został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela

19.

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

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

Zródło: opracowanie własne

Tabela

20.

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



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

Źródło: opracowanie własne

## 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

W analizie wrażliwości postanowiono uwzględnić w ramieniu DEN dodatkowo koszt związany z suplementacją wapniem i witaminą D, w związku z tym, iż zgodnie z ChPL dla leku Xgeva® [5] chorzy u których nie występuje hiperkalcemia powinni otrzymywać wapń i witaminę D. W analizie podstawowej nie uwzględniono tej kategorii kosztowej ze względu na to, iż suplementacja nie jest zalecana u wszystkich chorych. Poza tym koszty związane z otrzymywaniem tych leków występują jedynie w perspektywie wspólnej. W celu oszacowania kosztu suplementacji, w trakcie jednego cyklu, uwzględniono ceny preparatów wyszczególnionych w poniższej tabeli (ceny na podstawie danych z portalu Medycyna praktyczna [25], w analizie uwzględniono średnią cenę przedstawionych w poniższej tabeli preparatów).

**Tabela**  
**Koszt leków uwzględnionych w suplementacji (PLN)**

21.

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Cena detaliczna	Zawartość tabletki (mg)	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba mg w opakowaniu	Cena za mg (PLN)
Vitrum Calcium 600 + D 400	tabl. 1 tabl. zawiera: 600 mg wapnia (w postaci węglanu wapnia), 10 µg wit. D <sub>3</sub> 30 tabl.	22,39	600	30	18000	0,001244
Vitrum Calcium 600 + D 400	tabl. 1 tabl. zawiera: 600 mg wapnia (w postaci węglanu wapnia), 10 µg wit. D <sub>3</sub> 60 tabl.	36,73	600	60	36000	0,001020
Vitrum Calcium 1250 + Vitaminum D <sub>3</sub>	tabl. powl. 1 tabl. zawiera: 500 mg jonów wapnia (w postaci węglanu wapnia), 200 j.m. wit. D <sub>3</sub> 120 tabl.	59,48	500	120	60000	0,000991

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Cena detaliczna	Zawartość tabletki (mg)	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba mg w opakowaniu	Cena za mg (PLN)
Vitrum Calcium 1250 + Vitaminum D <sub>3</sub>	tabl. powł. 1 tabl. zawiera: 500 mg jonów wapnia (w postaci węglanu wapnia), 200 j.m. wit. D <sub>3</sub> 30 tabl.	21,71	500	30	15000	0,001447
Vitrum Calcium 1250 + Vitaminum D <sub>3</sub>	tabl. powł. 1 tabl. zawiera: 500 mg jonów wapnia (w postaci węglanu wapnia), 200 j.m. wit. D <sub>3</sub> 60 tabl.	30,65	500	60	30000	0,001022
Średnia cena/mg wapnia (PLN)						0,001145
Średnia cena/g wapnia (PLN)						1,144900

Źródło: opracowanie własne

Uwzględniono trzy warianty (minimalny, średni i maksymalny) kosztu suplementacji wapniem i witaminą D, ze względu na przyjęcie trzech wariantów dawkowania (dawkowanie na podstawie Szczeklik 2012 [19]). Koszty i dawkowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**  
**Dawkowanie i koszt suplementacji uwzględnione w analizie (PLN)**

22.

Wariant	Liczba g wapnia/dobę	Dzienny koszt suplementacji (PLN)	Koszt suplementacji/cykl (PLN)
Minimalny	1	1,14	32,06
Średni	2	2,29	64,11
Maksymalny	3	3,43	96,17

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2012 [19] oraz danych z portalu Medycyna praktyczna [25]

W analizie wrażliwości przetestowano także wpływ uwzględnienia innych danych dotyczących jakości życia chorych, dostępnych w badaniach w przeglądzie systematycznym do jakości życia (*Matza 2013a* oraz *Snedecor 2012*) – uwzględniono wartości zgodnie z poniższym opisem.

Na podstawie publikacji *Matza 2013a* [23] jakość życia chorych na raka z przerzutami do kości bez SRE wynosi 0,47. W wyniku powikłań kostnych takich jak ucisk rdzenia kręgowego, operacja, złamania, radioterapia użyteczność chorych maleje odpowiednio o określoną wartość w związku z konkretnym rodzajem powikłania kostnego. W celu określenia średniego spadku użyteczności w związku z powikłaniem kostnym ogólnie uwzględniono odsetek

poszczególnych powikłań na podstawie publikacji *Mahmood 2012* (Tabela 9.). Spadki użyteczności z poszczególnymi powikłaniami kostnymi oraz odsetki ich wystąpienia przedstawiono w tabeli poniżej. Dla niektórych rodzajów powikłań kostnych wyszczególniono kilka ich typów. W przypadku ucisku rdzenia kręgowego podano spadek użyteczności związany z uciskiem rdzenia kręgowego z paraliżem oraz bez paraliżu, jak również wyszczególniono spadki użyteczności w zależności od złamania (noga, ramię oraz żebro). W związku z powyższym w przypadku spadku użyteczności związanej z uciskiem rdzenia kręgowego uwzględniono średnią ze spadku użyteczności związanej z uciskiem rdzenia kręgowego związanego z paraliżem oraz bez paraliżu, natomiast w przypadku złamania uwzględniono średnią ze spadku związanego ze złamaniem nogi, ramienia oraz żebra.

**Tabela 23.**  
**Spadek użyteczności związany z poszczególnymi powikłaniami kostnymi na podstawie publikacji *Matza 2013a***

Spadek użyteczności związany z powikłaniami kostnymi		Odsetek wystąpienia powikłania kostnego	Spadek jakości życia w związku z SRE
<b>Ucisk rdzenia kręgowego (średni spadek)</b>	<b>0,27</b>	0,08	<b>0,07</b>
Ucisk rdzenia kręgowego (z paraliżem)	0,32	n/d	
Ucisk rdzenia kręgowego (bez paraliżu)	0,22		
<b>Operacja</b>	<b>0,07</b>	0,08	
<b>Złamania (średni spadek)</b>	<b>0,04</b>	0,22	
Złamanie (noga)	0,06	n/d	
Złamanie (ramię)	0,04		
Złamanie (żebro)	0,03		
<b>Radioterapia*</b>	<b>0,06</b>	0,62	

\*uwzględniono radioterapię 10 napromieniowań - 2 tyg.

n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

Uwzględniając spadek jakości życia w wyniku poszczególnych powikłań kostnych oraz odsetki ich wystąpienia, oszacowano ogólny spadek jakości życia związanej z wystąpieniem SRE - wynosi on 0,07. W związku z tym jakość życia chorych na raka z przerzutami do kości z SRE wynosi 0,40.

Na podstawie publikacji *Snedecor 2012* [33] jakość życia w stanie bez SRE (*baseline*) uzyskano z literatury i wynosi ona 0,5669. W wyniku powikłań kostnych takich jak ucisk rdzenia kręgowego, operacja, złamania, radioterapia użyteczność chorych maleje odpowiednio o określoną wartość w związku z konkretnym rodzajem powikłania kostnego. W celu określenia średniego spadku użyteczności w związku z powikłaniem kostnym ogólnie uwzględniono odsetek poszczególnych powikłań na podstawie publikacji *Mahmood 2012* (Tabela 9.). Spadki

użyteczności z poszczególnymi powikłaniami kostnymi oraz odsetki ich wystąpienia przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości użyteczności dla poszczególnych rodzajów powikłań kostnych podano dla pierwszego i kolejnych lat. W związku z powyższym dla spadku użyteczności związanej z poszczególnymi powikłaniami uwzględniono średnią ze spadku użyteczności w roku pierwszym i latach kolejnych.

**Tabela** **24.**  
**Spadek użyteczności związany z poszczególnymi powikłaniami kostnymi na podstawie publikacji *Snedecor 2012***

Spadek użyteczności związany z powikłaniami kostnymi		Odsetek wystąpień powikłania kostnego	Spadek jakości życia w związku z SRE
Ucisk rdzenia kręgowego (średni spadek)	<b>0,22</b>	0,08	<b>0,13</b>
Rok 1	0,22	n/d	
Rok 2+	0,22		
Operacja (średni spadek)	<b>0,26</b>	0,08	
Rok 1	0,34	n/d	
Rok 2+	0,17		
Złamania (średni spadek)	<b>0,08</b>	0,22	
Złamania patologiczne kręgowo (średni spadek)	<b>0,08</b>	n/d	
Rok 1	0,11		
Rok 2+	0,05		
Złamania patologiczne pozakręgowo (średni spadek)	<b>0,08</b>		
Rok 1	0,12		
Rok 2+	0,05		
Radioterapia	<b>0,11</b>	0,62	
Rok 1	0,11	n/d	
Rok 2+	0,11		

n/d – nie dotyczy

Źródło: opracowanie własne

Uwzględniając spadek jakości życia w wyniku poszczególnych powikłań kostnych oraz odsetki ich wystąpienia, oszacowano ogólny spadek jakości życia związanej z wystąpieniem SRE - wynosi on 0,13.

Ponadto, w analizie wrażliwości przetestowano uwzględnienie analizy przeżycia wykonanej w oparciu o oszacowania parametrów funkcji uogólnionego rozkładu gamma dostarczone przez

---

Zamawiającego dla poszczególnych rodzajów raka: rak gruczołu krokowego, rak piersi oraz inne guzy lite.

Opisane powyżej oraz dodatkowe parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

---

Tabela

Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

25.

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Wytyczne AOTM, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Wytyczne AOTM [1], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [32]
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			
Roczna częstość SRE w ramieniu stosowania wyłącznie leczenia objawowego	min	1,1	Uwzględniono daną na podstawie jednego badania <i>Kohno 2005</i>	<i>Kohno 2005</i> [18]
	max	2,52	Uwzględniono daną na podstawie jednego badania <i>Rosen 2003</i>	<i>Rosen 2003</i> [30]
RR DEN vs PLC	min	0,33	Uwzględniono dolną granicę przedziału ufności	<i>Analiza kliniczna</i> [13]
	max	0,67	Uwzględniono górną granicę przedziału ufności	<i>Analiza kliniczna</i> [13]
RR DEN vs PLC	n/d	0,49	RR DEN vs PLC oszacowano na podstawie RR PLC vs ZOL z badania <i>Kohno 2005</i> oraz średniej wartości RR DEN vs ZOL obliczonej na podstawie RR DEN vs ZOL z badania <i>Henry 2011</i> ( <i>Vadhan-Raj 2012</i> ) (0,83) oraz danych od Zamawiającego dotyczących wartości RR DEN vs PLC w raku piersi (0,78) oraz w raku gruczołu krokowego (0,94)	<i>Dane od Zamawiającego</i> [8]
Częstość wizyt specjalistycznych związanych z monitorowaniem leczenia w terapii DEN (w cyklu)	min	0,23 w cyklu	Przyjęto minimalną częstość wizyt raz na cztery miesiące	Założenie
	max	0,92 w cyklu	Przyjęto maksymalną częstość wizyt raz na miesiąc	Założenie
Koszt SRE	min	8 949,51 PLN	Koszt SRE obliczono w oparciu o najniższą wartość punktową dla wskazanych świadczeń	Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013 [45], 88/2013 [46], 89/2013 DSOZ [47], Informator o umowach NFZ [17]

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
	max	10 249,31 PLN	Koszt SRE obliczono w oparciu o najwyższą wartość punktową dla wskazanych świadczeń	Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013 [45], 88/2013 [46], 89/2013 DSOZ [47], Informator o umowach NFZ [17]
Przeżycie całkowite	n/d	Rak gruczołu krokowego	Przetestowano uwzględnienie przeżycia w nowotworze gruczołu krokowego	<i>Dane od Zamawiającego</i> [8]
	n/d	Rak piersi	Przetestowano uwzględnienie przeżycia w raku piersi	<i>Dane od Zamawiającego</i> [8]
	n/d	Inne guzy lite	Przetestowano uwzględnienie przeżycia w innych guzach litych	<i>Dane od Zamawiającego</i> [8]
Jakość życia	n/d	<i>Matza 2013a</i>	Uwzględniono dane o jakości życia dostępne w innej odnalezionej w przeglądzie systematycznym publikacji	<i>Matza 2013a</i> [23]
	n/d	<i>Snedecor 2012</i>	Uwzględniono dane o jakości życia dostępne w innej odnalezionej w przeglądzie systematycznym publikacji	<i>Snedecor 2012</i> [33]
Suplementacja wapniem i witaminą D (koszt jedynie w perspektywie wspólnej; koszt w cyklu)	min	32,06 PLN	Uwzględniono minimalną dzienną dawkę wapnia	<i>Szczeklik 2012</i> [19]; Medycyna praktyczna [25]
	średni	64,11 PLN	Uwzględniono średnią dzienną dawkę wapnia	<i>Szczeklik 2012</i> [19]; Medycyna praktyczna [25]
	max	96,17 PLN	Uwzględniono maksymalną dzienną dawkę wapnia	<i>Szczeklik 2012</i> [19]; Medycyna praktyczna [25]

Źródło: opracowanie własne



---

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji [REDACTED] zebrano w poniższych tabelach (komórki w kolumnie z wartością ICUR oznaczone kolorem różowym wskazują, że w tym przypadku przekroczono próg opłacalności równy 111 381 PLN/QALY).

---



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

Źródło: opracowanie własne



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

Źródło: opracowanie własne



Lp.	Nazwa choroby	Wiek	Płeć	Ciężar ciała	Kreatynina	Koszt		Efektywność	
						Wzrost	CIężar ciała	ICER	ICER
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
						[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zródło: opracowanie własne





Lp	Nazwa choroby	Leczenie	Czas trwania leczenia	Cena	Klasyfikacja	Klasyfikacja		Klasyfikacja	
						ICD-10	ICD-10	ICD-10	ICD-10
1	rak piersi	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie
		częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo
2	rak piersi	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie
		częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo
		całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie
		częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo
3	rak piersi	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie
		częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo
4	rak piersi	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie
		częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo	częściowo
		całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie	całkowicie

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry<sup>7</sup>:

- ⊗ roczna częstość SRE w ramieniu leczenia objawowego (w przypadku uwzględnienia maksymalnej wartości ICUR przekracza próg opłacalności),
- ⊗ współczynnik częstości powikłań kostnych (w przypadku uwzględnienia maksymalnej wartości ICUR przekracza próg opłacalności),
- ⊗ jakość życia (w przypadku uwzględnienia danych z publikacji *Matza 2013a* wartości ICUR przekracza nieznacznie próg opłacalności).

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 15% (wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie).

## 11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [32] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji* [41]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [39]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009—2011* [27] PKB per capita wyniosło w Polsce 37 127 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **111 381 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

---

<sup>7</sup>Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.1.

**Tabela**

**30.**

**Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej**

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

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.



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

Zródło: opracowanie własne

Tabela

32.

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

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela

33.

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zródło: opracowanie własne

Tabela

34.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



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

Źródło: opracowanie własne

---

## 12. Ograniczenia i założenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona dla nowotworów ogółem na podstawie wyników *Analizy klinicznej* (uwzględniono populację chorych na różne rodzaje guzów litych, jednak wyniki w większości przypadków wskazywały, że typ choroby pierwotnej nie ma wpływu na skuteczność denosumabu). Wykorzystano współczynnik częstości występowania powikłań kostnych uzyskany na podstawie porównania pośredniego badań zestawionych w *Analizie klinicznej*: wyników z badań *Henry 2011* (publikacja *Vadhan-Raj 2012*) - guzy lite i szpiczak mnogi (chorzy na szpiczaka mnogiego stanowili 10% w każdej z badanych grup, nie stanowią oni populacji docelowej w analizie, jednak ich udział w badaniu nie był znaczący), bez raka piersi oraz raka gruczołu krokowego oraz *Kohno 2005* – rak piersi.

Jako poziom bazowy dla SMR w ramieniu PLC przyjęto wartość średnią SMR, ważoną liczbą chorych, wyznaczoną na podstawie badań *Kohno 2005* [18] i *Rosen 2003* [30]. Oszacowanie bazowej wartości na podstawie dwóch wymienionych badań wykonano ze względu na spójną definicję powikłania kostnego.

Wyniki dla poszczególnych nowotworów przy uwzględnieniu danych od Zamawiającego oraz publikacji *Ford 2013* przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (rozdział 14.1), gdyż zgodnie z wnioskami autorów przeglądu *Ford 2013*, wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością, m.in. ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń oraz znaczne różnice w okresach obserwacji.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych często stosowano tzw. okno 21-dni, co oznacza, że powikłania kostne liczono osobno tylko jeśli występowały w odstępie ponad 21 dni. Z tego wynika, że faktyczna liczba powikłań kostnych może być nieco większa niż wynikałoby to z przedstawionego w badaniu SMR. W niniejszej analizie nie wzięto tego jednak pod uwagę, co jest rozwiązaniem konserwatywnym ponieważ: zwiększenie liczby SRE skutkuje wyższym kosztem w ramieniu komparatora oraz większymi oszczędnościami związanymi z redukcją liczby SRE w ramieniu DEN.

Przeżycie całkowite chorych w analizowanym wskazaniu nie było oceniane w badaniach klinicznych, dlatego w niniejszej analizie przyjęto, że jest ono jednakowe w ramieniu DEN i PLC (w praktyce klinicznej rozumianym jako leczenie objawowe). Analizę przeżycia wykonano w oparciu o oszacowania parametrów funkcji uogólnionego rozkładu gamma dostarczone przez

---

---

Zamawiającego. W celu wyznaczenia funkcji przeżycia całkowitego dla nowotworów ogółem wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące zapadalności na nowotwory dające przerzuty do kości oraz dane dotyczące odsetków chorych z przerzutami do kości przyjęta na podstawie publikacji odnalezionych w *Analizie klinicznej* [13]. Przyjęcie tych założeń jest konieczne dla wykonania analizy, jednak ma relatywnie niewielki wpływ na wyniki (patrz rozdział 10).

W analizie uwzględniono jedno zdarzenie niepożądane: hipokalcemię (zdarzenie niepożądane istotne statystycznie w każdym przedstawionym w *Analizie klinicznej* okresie obserwacji). Przyjęto założenie że hipokalcemia może wystąpić u chorego tylko jeden raz, ponieważ w badaniach klinicznych oceniono jedynie odsetek chorych, u których wystąpiła hipokalcemia. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych, które były istotne statystycznie jedynie w jednym z kilku analizowanych okresów obserwacji.

Koszt leczenia powikłań kostnych oszacowano w oparciu o wyniki amerykańskiego badania *Mahmood 2012* [22], ze względu na brak odpowiednich opracowań dotyczących zużycia technologii medycznych w powikłaniach kostnych, w warunkach polskich. W związku z tym w przypadku niektórych procedur wykazanych w publikacji *Mahmood 2012* zaistniała możliwość przyporządkowania im od kilku do kilkunastu świadczeń uwzględnionych w polskich dokumentach określających poziom finansowania przez płatnika publicznego umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne oraz świadczenia kontraktowane odrębnie [45, 46, 47]. W takiej sytuacji posłużono się przeciętnym kosztem tych świadczeń, a w analizie wrażliwości testowano przypadki, gdy koszt SRE wyznaczony jest w oparciu o najtańsze i najdroższe z uwzględnionych świadczeń.

Kolejne ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednio technologii medycznych nie było możliwe (*Analiza kliniczna*).

W analizie podstawowej w celu określenia jakości życia (w nowotworach ogółem) u chorych z przerzutami guzów litych do kości, z powikłaniami kostnymi posłużono się publikacją *Stopeck 2012* [37]. Spadki jakości życia związane z poszczególnymi rodzajami powikłań kostnych uwzględniono takie, jak przedstawione w publikacji (spadki jednakowe dla poszczególnych nowotworów). Bazową jakość życia dla nowotworów ogółem określono jako

---

---

średnią ważoną bazowych jakości życia przedstawionych w publikacji dla nowotworów: raka gruczołu krokowego, raka piersi oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (8.5).

Częstość monitorowania w ramieniu DEN przyjęto zgodnie z częstością wizyt, właściwą dla chorych przyjmujących leki doustnie.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 364 dni.

### 13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu DEN zamiast leczenia objawowego jest droższe, co wynika głównie z kosztu leku, występującego tylko w ramieniu DEN. Podkreślić jednak należy, że chorzy w analizowanym wskazaniu nie mają alternatywnego leczenia zapobiegającego występowaniu powikłaniom kostnym.

[REDACTED]

Finansowanie denosumabu u dorosłych chorych w zapobieganiu powikłaniom kostnym z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę (odpłatność – bezpłatnie) przyczyni się do wprowadzenia nowego i jedyne refundowanego standardu postępowania terapeutycznego w zapobieganiu powikłaniom kostnym z przerzutami guzów litych do kości oraz przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów. Ponadto, finansowanie denosumabu przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [31]).

---

## 14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. Ze względu na to, iż nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla populacji wskazanej we wniosku, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd w populacji szerszej (w populacji dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości). W przeglądzie tym (dla populacji szerszej niż wskazana we wniosku) odnaleziono 7 publikacji przedstawiających wyniki opłacalności denosumabu z kwasem zoledronowym (ZOL): *Lothgren 2013* [21], *Snedecor 2012* [33], *Stopeck 2012* [37], *Xie 2012* [43], *Xie 2011* [42], *Koo 2013* [20], *Ford 2013* [14].

Celem publikacji *Lothgren 2013* [21] była ocena opłacalności zastosowania u chorych leczenia denosumabem w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Analiza obejmowała 3 typy nowotworów: raka gruczołu krokowego, raka piersi oraz pozostałe guzy lite. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla 3 krajów: Austrii, Szwecji oraz Szwajcarii.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leku, koszty podania leku (uwzględniające także monitorowanie o ile było wymagane), koszty SRE, jednakże nie brano pod uwagę kosztu zdarzeń niepożądanych ze względu na podobny profil bezpieczeństwa DEN oraz ZOL.

Należy także zauważyć, że w analizie nie modelowano jakości życia i nie wprowadzono, żadnej zastępczej miary efektywności.

Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela**

**35.**

**Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji *Lothgren 2013* (€)**

Wynik	DEN	ZOL	Wynik inkrementalny
<b>Rak gruczołu krokowego</b>			
Koszt całkowity (Austria)	15 821	18 196	-2 387
Koszt całkowity (Szwecja)	8 812	11 140	-2 328

Wynik	DEN	ZOL	Wynik inkrementalny
Koszt całkowity (Szwajcaria)	15 091	25 453	-3 875
<b>Rak piersi</b>			
Koszt całkowity (Austria)	11 066	12 648	-1 583
Koszt całkowity (Szwecja)	7 775	9 764	-1 988
Koszt całkowity (Szwajcaria)	17 709	21 271	-3 562
<b>Pozostałe guzy lite</b>			
Koszt całkowity (Austria)	16 164	18 024	-1 861
Koszt całkowity (Szwecja)	9 228	11 327	-2 100
Koszt całkowity (Szwajcaria)	23 600	27 008	-3 408

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Lothgren 2013* [21]

Na podstawie analizy *Lothgren 2013* stwierdzono, że DEN w porównaniu z ZOL jest tańszą technologią medyczną w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Główny wpływ na wynik miały: niższy koszt monitorowania (denosumab nie wymaga monitorowania czynności nerek) oraz niższy koszt leczenia powikłań kostnych w ramieniu DEN. Wnioski te są jednakowe dla każdego z uwzględnionych krajów.

Celem publikacji *Stopeck 2012* [37] była ocena efektywności kosztowej denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Analiza obejmowała 3 typy nowotworów: raka gruczołu krokowego, raka piersi oraz niedrobnokomórkowego raka płuc. Narzędziem analitycznym wykorzystanym w tym celu jest model Markowa uwzględniający trzy stany: leczony, dyskontynuacja, zgon. Model został wykonany w horyzoncie dożywotnym. Przeżycie modelowano przy wykorzystaniu uogólnionego rozkładu gamma, który wybrany został spośród dziewięciu powszechnie stosowanych rozkładów na podstawie kryterium Akaike (AIC). Prawdopodobieństwo przerwania leczenia modelowano za pomocą stóp dyskontynuacji z badań klinicznych. Uwzględniono także, że u chorych nie leczonych stopa SRE jest wyższa. SRE oraz AE (zdarzenia niepożądane, *ang. adverse events*) włączono do modelu przy założeniu, że występują one ze stałą częstością na cykl, różną w ramieniu DEN i ZOL w zależności od wyników klinicznych dla tych leków.

Jakość życia wykorzystana w analizie przedstawionej w *Stopeck 2012* uwzględnia różne poziomy użyteczności bazowej w zależności od typów nowotworów oraz spadki QALY związane z wystąpieniem powikłań kostnych: złamania patologicznego, promieniowania do kości, ucisku rdzenia kręgowego oraz operacji kości.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leku, koszty podania leku (uwzględniające także monitorowanie o ile było wymagane), koszty SRE oraz koszty zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie wyników analizy przedstawia poniższa tabela:

**Tabela** **36.**  
**Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji *Stopeck 2012***

Wynik	DEN	ZOL	Wynik inkrementalny
<b>Rak gruczołu krokowego</b>			
Koszt całkowity (USD)	76 486	69 577	6 910
QALY	0,97	0,83	0,14
Liczba SRE	3,23	4,04	-0,81
ICUR	n/d	n/d	49 405
Inkrementalny koszt na SRE	n/d	n/d	8 567
<b>Rak piersi</b>			
Koszt całkowity (USD)	108 538	95 087	13 451
QALY	1,76	1,59	0,17
Liczba SRE	3,56	4,55	-0,99
ICUR	n/d	n/d	78 915
Inkrementalny koszt na SRE	n/d	n/d	13 557
<b>Niedrobnokomórkowy rak płuca</b>			
Koszt całkowity (USD)	49 068	44 993	4 076
QALY	0,33	0,27	0,06
Liczba SRE	2,46	2,84	-0,39
ICUR	n/d	n/d	67 931
Inkrementalny koszt na SRE	n/d	n/d	10 513

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Stopeck 2012* [37]

Wyniki analizy odniesiono do przeciętnego progu opłacalności ok. 129 tys. – 320 tys. USD<sup>8</sup>. W przypadku każdego z analizowanych nowotworów wielkość wskaźnika ICUR leży poniżej progu opłacalności. Na tej podstawie wyprowadzono wniosek, że z perspektywy płatnika publicznego DEN jest technologią opłacalną kosztowo w zapobieganiu SRE.

Celem publikacji *Xie 2012* [43] była ocena efektywności kosztowej denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości. Narzędziem analitycznym wykorzystanym w tym celu był model Markowa uwzględniający jedenaście stanów zdefiniowanych poprzez kombinację SRE w tych stanach oraz zgon. Model został wykonany w horyzoncie jednego roku.

Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami modelu oszacowano za pomocą odsetka chorych z SRE po 12 miesiącach oraz rozkładu SRE względem typu. W modelu uwzględniono także, że wystąpienie pierwszego SRE powoduje wzrost ryzyka wystąpienia kolejnych SRE. Przeżycie modelowano za pomocą odsetka chorych pozostałych przy życiu po 12 miesiącach, który przekształcono na prawdopodobieństwo zgonu w cyklu przy założeniu stałego hazardu.

Należy zwrócić uwagę, że w analizie nie modelowano jakości życia. Wskaźnik kosztów efektywności wyrażono jako stosunek całkowitych kosztów inkrementalnych do inkrementalnej liczby SRE. Jako wynik drugorzędowy przedstawiono liczbę złamań patologicznych oraz stosunek kosztu inkrementalnego do inkrementalnej liczby złamań patologicznych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leku, koszty podania leku (uwzględniające także monitorowanie o ile było wymagane), koszty SRE oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Zestawienie wyników analizy przedstawia poniższa tabela:

**Tabela**  
**Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji *Xie 2012***

**37.**

Wynik	DEN	ZOL	Wynik inkrementalny
Koszt całkowity (USD)	30 033	23 511	6 522

<sup>8</sup> W Stanach Zjednoczonych nie przyjęto jednakowego progu opłacalności dla całego obszaru państwa. Maksymalną wielkość progu opłacalności oszacowano na podstawie badania ankietowego amerykańskich onkologów, minimalną wartość progu opłacalności oszacowano jako statystyczną wartość jednego roku życia chorych poddawanych dializom.



Wynik	DEN	ZOL	Wynik inkrementalny
Liczba SRE	0,42	0,48	-0,06
Liczba złamań patologicznych	0,28	0,30	-0,02
Inkrementalny koszt na SRE	n/d	n/d	108 700
Inkrementalny koszt na złamanie patologiczne	n/d	n/d	326 100

Źródło: opracowanie własne<sup>9</sup> na podstawie Xie 2012 [43]

Wyniki analizy nie zostały odniesione do progu opłacalności. Autorzy stawiają konserwatywnie wniosek, że ze względu na wysoki koszt DEN w porównaniu z ZOL może nie być kosztowo-efektywny, pomimo wyższej skuteczności klinicznej.

Celem publikacji Xie 2011 [42] była ocena efektywności kosztowej denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Analiza przedstawiona w tej publikacji oparta została na modelu Markowa z dziewięcioma stanami oraz horyzoncie czasowym wynoszącym 12 miesięcy. Poza różną liczbą stanów w modelu podejście analityczne jest analogiczne do przedstawionego powyżej w opisie publikacji Xie 2012. Zestawienie wyników analizy przedstawia poniższa tabela:

**Tabela**  
**Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji Xie 2011**

38.

Wynik	DEN	ZOL	Wynik inkrementalny
Koszt całkowity (USD)	35 341	27 528	7 813
Liczba SRE	0,49	0,60	-0,11
Liczba złamań patologicznych	b.d.	b.d.	b.d.
Inkrementalny koszt na SRE	n/d	n/d	71 027
Inkrementalny koszt na złamanie patologiczne	n/d	n/d	b.d.

<sup>9</sup> Wielkości wskaźnika inkrementalnego kosztu na SRE i na złamanie patologiczne podane w publikacji Xie 2012 wynoszą odpowiedni 114 628 USD oraz 290 136 USD, wartości tych jednak nie można uzyskać w oparciu o definicję wskaźników efektywności-kosztowej przedstawionych w badaniu. Wielkości w tabeli przedstawiono na podstawie własnych obliczeń.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Xie 2011* [42]

Celem publikacji *Snedecor 2012* [33] była ocena efektywności kosztowej denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości. Narzędziem analitycznym wykorzystanym w tym celu był model Markowa uwzględniający osiem stanów: brak SRE, pierwsze SRE, następne SRE, cztery stany post-SRE oraz zgon. Model został wykonany w horyzoncie 27 miesięcy.

Przeżycie modelowano za pomocą rozkładu Weibulla. SRE włączono do modelu za pomocą punktów końcowych: czas do pierwszego SRE, czas do pierwszego i kolejnych SRE. Dane pozyskano z badania *Stopeck 2010* [36]. W analizie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych.

Jako wskaźnik efektywności-kosztowej wybrano ICUR.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leku, koszty podania leku (uwzględniające także monitorowanie o ile było wymagane), koszty SRE oraz koszty zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie wyników analizy przedstawia poniższa tabela:

**Tabela**  
**Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji *Snedecor 2012***

39.

Wynik	DEN	ZOL	Wynik inkrementalny
Koszt całkowity (USD)	30 036	22 956	7 107
QALY	0,9406	0,9305	0,0102
Liczba SRE	b.d.	b.d.	b.d.
ICUR	n/d	n/d	687 499
Inkrementalny koszt na SRE	n/d	n/d	b.d.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Snedecor 2012* [33]

Wyniki odniesiono do progu opłacalności wynoszącego 50 tys. – 100 tys. USD. Na tej podstawie stwierdzono, że pomimo wyższej skuteczności klinicznej DEN nie jest opłacalny kosztowo w porównaniu z ZOL z perspektywy płatnika publicznego.

---

W publikacji *Koo 2013* [20] przedstawiono przegląd analiz ekonomicznych oceniających opłacalność kosztową denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym.

Przeegląd systematyczny wykonano przeszukując bazy MEDLINE® i EMBASE®, za pomocą następujących słów kluczowych (“denosumab” OR “dmab”) AND (“zoledronic acid” OR “zoledronate”) AND (“cost-effectiveness” OR “cost-analysis”). Odnaleziono 12 publikacji z czego do analizy włączono osiem analiz. Ze względu na brak jednakowych punktów końcowych, zróżnicowanie kosztów, stóp dyskontowych oraz horyzontu oceniane publikacje charakteryzowały się niejednokrotnie sprzecznymi wnioskami. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników z publikacji, których nie odnaleziono w przeglądzie systematycznym opracowanym na potrzeby niniejszego raportu (w przeglądzie analiz ekonomicznych w publikacji *Koo 2013* znaleziono również analizy odnalezione w przeglądzie systematycznym opracowanym na potrzeby niniejszego raportu, jednak w poniższej tabeli już ich nie wymieniano, ze względu na zamieszczony powyżej opis i wyniki z tych publikacji).

---

**Tabela**  
**Wyniki innych analiz ekonomicznych odnalezionych w przeglądzie Koo 2013**

40.

Publikacja	Kraj	Horyzont	Nowotwór	Populacja	Koszt inkrementalny	Inkrementalne QALY	ICUR
Ford 2011	Wielka Brytania	Dożywotni	Rak gruczołu krokowego	SRE-E	922 GBP	0,006	157 276
				Ogółem	941 GBP	0,02	46 976
				SRE-N	897 GBP	0,025	35 732
				SRE-E	1 061 GBP	0,006	167 503
				Ogółem	1 078 GBP	0,01	113 237
				SRE-N	1 066 GBP	0,011	93 575
				SRE-E	1 109 GBP	0,004	249 575
				SRE-E	-281 GBP	0,006	Dominujący
				Ogółem	-243 GBP	0,02	Dominujący
				SRE-N	-287 GBP	0,025	Dominujący
				SRE-E	-123 GBP	0,006	Dominujący
				Ogółem	-107 GBP	0,01	Dominujący
				SRE-N	-118 GBP	0,011	Dominujący
				SRE-E	-76 GBP	0,004	Dominujący
Ogółem	542 GBP	0,013	Dominujący				
Lothgren 2011	Holandia	Dożywotni	Rak gruczołu krokowego	Ogółem	542 EUR*	0,013	42 933
Snedecor 2011	USA	27 miesięcy	Rak gruczołu krokowego	Ogółem	5 390 USD	0,004	1 248 051
Yu 2011	USA	12 miesięcy	Rak gruczołu krokowego	Ogółem	7 355 USD	b.d.	b.d.

\*w publikacji podano USD

---

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Koo 2013* [20]

---



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Xgeva® jest niższa niż:

## 14.1. Analiza wrażliwości – wyniki modelu na podstawie danych od Zamawiającego

W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej *Ford 2013*. W publikacji tej zestawiano punkty końcowe bez względu na okres obserwacji badań, w których były rozpatrywane. Na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu z PLC, zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE, obniża roczny wskaźnik chorobowości kostnej we wszystkich analizowanych w ramach przeglądu populacjach (u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca nie wykazano istotności statystycznej w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego SRE). Należy mieć na uwadze, że w przypadku chorych na raka piersi wynik uwzględniał także porównanie DEN vs PAM. Ponadto w ramach metaanalizy sieciowej zestawiano punkty końcowe bez względu na okres obserwacji badań, w których były rozpatrywane, co stanowi ograniczenie w interpretacji.

Na podstawie metaanalizy sieciowej *Ford 2013* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do liczby chorych z powikłaniami kostnymi ogółem oraz w podziale na poszczególne powikłania. Jednak zgodnie z wnioskami autorów przeglądu, wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością, m.in. ze względu na zbyt małą liczbę zdarzeń oraz znaczne różnice w okresach obserwacji.

Zgodnie z uwagami autorów przeglądu, rozbieżności w okresach obserwacji stanowią ograniczenie w interpretacji wyników. Należy podkreślić, że ograniczenie jest tym większe, że wyniki analizowano u chorych w ramach takich samych rodzajów nowotworów. Dlatego też w analizie ekonomicznej zdecydowano, aby wyniki modelu na podstawie publikacji *Ford 2013* przedstawić jedynie dodatkowo. Wyniki analizy dodatkowej przy uwzględnieniu polskich kosztów (koszt leku, monitorowania oraz leczenia powikłań kostnych w ramieniu DEN oraz leczenia objawowego) przedstawiono w podziale na poszczególne rodzaje nowotworów: rak gruczołu krokowego, rak piersi oraz inne guzy lite, w wariancie z RSS oraz bez RSS. Jakość życia i rozkład SRE dla poszczególnych rodzajów nowotworów uwzględniono na podstawie danych od Zamawiającego. Nie uwzględniono okna 21 - dni. W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe parametry dotyczące skuteczności leczenia, rozkładu SRE oraz jakości życia, które uwzględniono dodatkowo w modelu.

**Tabela 41.**  
**Parametry dotyczące skuteczności i ich źródła, wykorzystane w analizie dodatkowej**

Rak	Gruczołu krokowego	Źródło	Piersi	Źródło	Inne guzy lite	Źródło
ZOL SRE rate	0,947	Dane od Zamawiającego (Amgen - Clinical Study Report: 20050103)	0,631	Dane od Zamawiającego (Amgen - Clinical Study Report: 20050136)	0,936	Dane od Zamawiającego (Amgen - Clinical Study Report: 20050244)
Czynnik korygujący ZOL	2,01	<i>Hatoum 2008</i> [15]	2,01	<i>Hatoum 2008</i> [15]	2,01	<i>Hatoum 2008</i> [15]
RR DEN/ZOL	0,82	<i>Ford 2013</i> [14]	0,77	<i>Ford 2013</i> [14]	0,83	<i>Ford 2013</i> [14]
SRE rate DEN	<b>1,560</b>		<b>0,976</b>		<b>1,562</b>	
RR DEN/PLC	0,53	<i>Ford 2013</i> [14]	0,45	<i>Ford 2013</i> [14]	0,61	<i>Ford 2013</i> [14]
SRE rate PLC	<b>2,944</b>		<b>2,169</b>		<b>2,560</b>	

Źródło: opracowanie własne

W analizie uwzględniono czynnik korygujący (2,01 na podstawie *Hatoum 2008* [15]) ze względu na to, iż wyniki SRE rate dla ZOL, występujące w badaniach klinicznych, wydają się być zaniżone w stosunku do tych występujących w rzeczywistości [15].

**Tabela 42.**  
**Rozkład SRE dla poszczególnych nowotworów wykorzystany w analizie dodatkowej**

Parametr	Rak gruczoły krokowego	Rak piersi	Inne guzy lite
Złamanie patologiczne	0,582	0,268	0,314



Parametr	Rak gruczoły krokowego	Rak piersi	Inne guzy lite
Promieniowanie do kości	0,354	0,661	0,575
Operacja kości	0,047	0,015	0,062
Ucisk rdzenia kręgowego	0,017	0,056	0,050

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych od Zamawiającego [8]

**Tabela 43.** Użyteczności wykorzystane do modelowania jakości życia dla poszczególnych rodzajów nowotworów wykorzystane w analizie dodatkowej

Parametr	Rak gruczoły krokowego	Rak piersi	Inne guzy lite
Baseline	0,680	0,660	0,580
Złamanie patologiczne	-0,070	-0,070	-0,070
Promieniowanie do kości	-0,100	-0,100	-0,100
Operacja kości	-0,140	-0,140	-0,140
Ucisk rdzenia kręgowego	-0,560	-0,560	-0,560

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych od Zamawiającego [8]

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki modelu dla poszczególnych nowotworów.

**Tabela 44.**



Źródło: opracowanie własne

**Tabela 45.**

--	--	--

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela

46.

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

[REDACTED]

**Tabela**

**47.**

[REDACTED]

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

Źródło: opracowanie własne

**Tabela**

**48.**

[REDACTED]

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

	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

Tabela

49.

	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Tabela

50.



[Redacted]

**Tabela**

**52.**

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

**Tabela**

**53.**

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]

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

Tabela

54.

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

Tabela

55.

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

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

Źródło: opracowanie własne



---

## 15. Załączniki

### 15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

#### 15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy z przerzutami guzów litych do kości<sup>10</sup>;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

---

<sup>10</sup> Populację docelową stanowią chorzy z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, jednak w ramach przeglądu włączano publikacje, w których uwzględniano chorych niezależnie od tego, czy występowały u nich przeciwwskazania, zgodnie z założeniem, że skuteczność denosumabu w obu populacjach jest taka sama.

---

### 15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 56.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 05.03 2014

Źródło: opracowanie własne

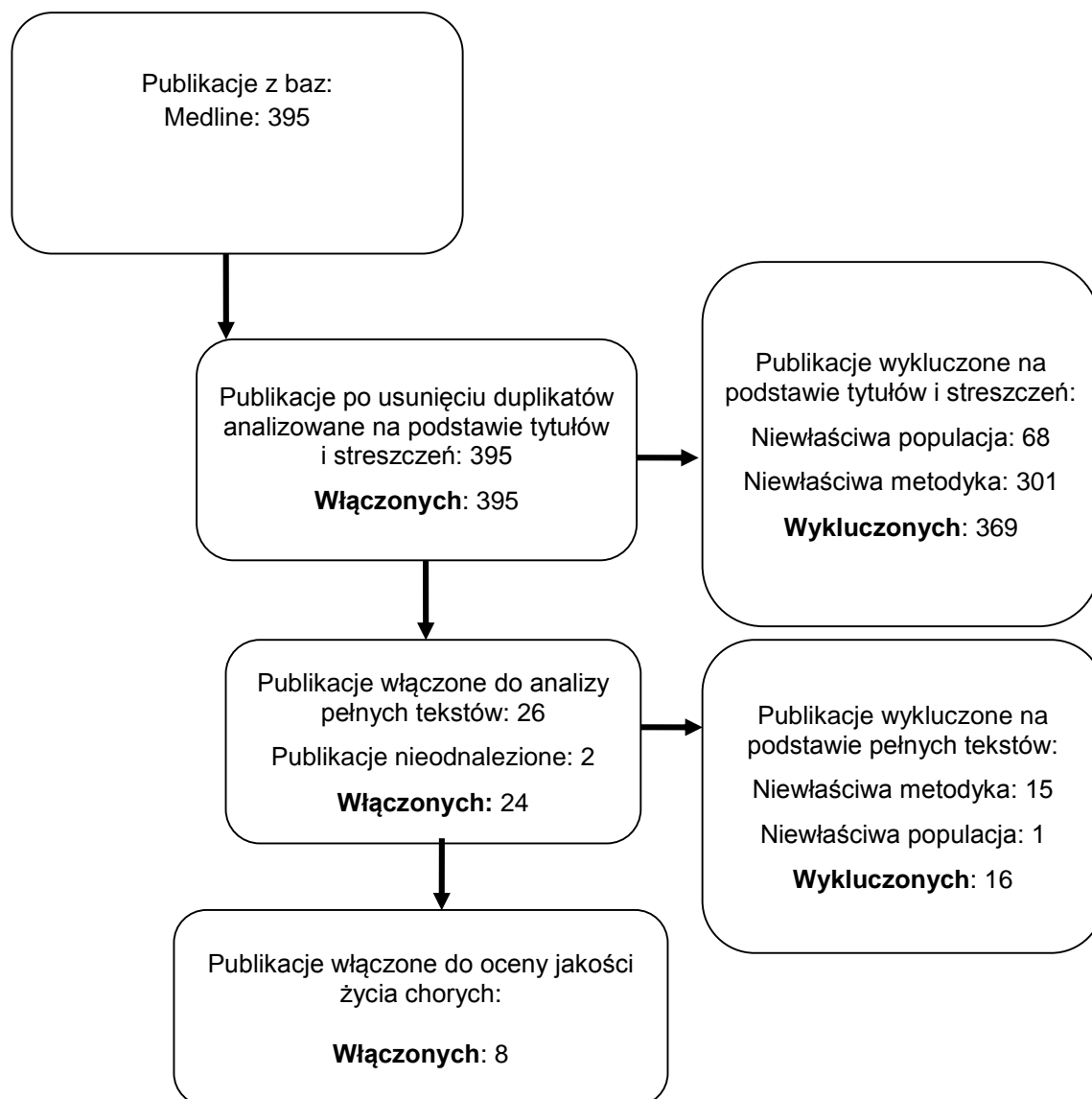
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### 15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

---

#### 15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej (baza Medline) odnaleziono łącznie 395 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 26 publikacji. Nie odnaleziono pełnych tekstów dwóch publikacji (*Snedecor 2013* [34], *Carter 2011* [4]), które włączono do analizy pełnych tekstów na podstawie selekcji tytułów i streszczeń (nie odnaleziono ich w zbiorach Głównej Biblioteki Lekarskiej oraz bazach internetowych). W związku z powyższym w niniejszej analizie przedstawiono jedynie informacje zawarte w abstraktach tych publikacji. Po przeprowadzeniu analizy pełnych tekstów (dla odnalezionych publikacji) ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu: *De Cock 2005a* [10], *De Cock 2005b* [11], *Drantitsaris 1999* [12], *Hillner 2000* [16], *Matza 2013a* [23], *Matza 2013b* [24] *Snedecor 2012* [33] oraz *Stopeck 2012* [37] odnalezione w bazie Medline. Pozostałe badania nie zostały uwzględnione ponieważ raportowana w nich jakość życia chorych nie odpowiadała stanom zdrowia zaproponowanym w modelu, wiarygodność badania była niewystarczająca lub pomiaru jakości życia dokonano przy pomocy innego narzędzia niż kwestionariusz EQ-5D (skala opisowa) lub innej metody niż TTO (ang. *time trade-off* - metoda handlowania czasem).

#### 15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych (8 publikacji dostępnych w formie pełnych tekstów).

Ostatecznie w przeglądzie systematycznym włączono publikacje do oceny jakości życia chorych: *De Cock 2005a* [10], *De Cock 2005b* [11], *Drantitsaris 1999* [12], *Hillner 2000* [16], *Matza 2013a* [23], *Matza 2013b* [24], *Snedecor 2012* [33] oraz *Stopeck 2012* [37].

Publikacja *De Cock 2005b* jest analizą ekonomiczną, w której przedstawiono szacunki jakości życia chorych na raka piersi z przerzutami do kości w stanach bez SRE oraz w stanie z SRE

---

---

dla trzech terapii: kwasem ibandronowym, zoledronowym oraz pamidronowym. Obliczeń dokonano w oparciu o dane pochodzące z innych analiz ekonomicznych i badań. Założono, że użyteczność w stanie bez SRE (baseline) jest równa użyteczności chorych na raka piersi z przerzutami do kości, którym podawane jest placebo. W publikacji przyjęto także, że wystąpienie SRE powoduje spadek użyteczności chorego o 30% w stosunku do baseline niezależnie od stosowanego produktu leczniczego. Identyczne oszacowanie jakości życia zaprezentowano we wcześniejszej publikacji tych autorów, *De Cock 2005a*. Ze względu na poczynione założenia jakość życia przedstawiona w tej publikacji charakteryzuje się mniejszą dokładnością i wiarygodnością od jakości życia przedstawionej w innych włączonych badaniach.

Publikacja *Dranitsaris 1999* jest analizą ekonomiczną, w której przedstawiono analizę kosztów-użyteczności dla kwasu pamidronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na zaawansowanego raka piersi. W publikacji wykorzystano własne szacunki (przeprowadzono własne badanie) dotyczące jakości życia w stanie bez SRE i w stanie z SRE. Jakość życia w tej analizie została wyznaczona w oparciu o metodę TTO. Preferencje zostały zmierzone w populacji generalnej wśród osób będących potencjalnymi kandydatami do poddania medycznej interwencji właściwej dla badania. Próba, na podstawie której dokonano oszacowania jakości życia w stanach uwzględnionych w analizie liczyła 25 kobiet mieszkających w Ontario w Kanadzie. Ze względu na to, że w publikacji porównano kwas pamidronowy (PAM) z placebo wartości jakości życia podanych w tej publikacji nie można zastosować dla interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy.

Publikacja *Hillner 2000* jest analizą ekonomiczną, w której jakość życia w stanach z SRE i bez SRE uzyskano na podstawie opinii ekspertów. Ze względu na zdawkowy opis metod zastosowanych do wyznaczenia jakości życia, wartości podane w niniejszej publikacji charakteryzują się mniejszą wiarygodnością od innych publikacji włączonych do przeglądu. Nie wykorzystano tych wartości w niniejszej analizie.

W publikacji *Matza 2013a* przedstawiono użyteczności chorych, u których występują powikłania kostne w związku z przerzutami do kości z nowotworów. Pomiaru jakości życia dokonano dla stanów: przerzuty do kości bez SRE oraz przerzuty do kości z SRE. W badaniu zmierzono także spadki użyteczności związane z poszczególnymi rodzajami powikłań kostnych jak na przykład, promieniowanie do kości, złamanie patologiczne czy ucisk rdzenia kręgowego. Jakość życia w tej analizie została wyznaczona w oparciu o metodę TTO.

---

---

Preferencje zostały zmierzone w populacji generalnej. Próba, na podstawie której dokonano oszacowania jakości życia w stanach uwzględnionych w analizie liczyła 187 osób mieszkających w Wielkiej Brytanii i Kanadzie. Pomimo, że w przedstawionych wynikach nie wyszczególniono raka piersi, to należy zwrócić uwagę, że na etapie opracowania ankiety autorzy przeprowadzili wywiad wśród chorych na raka piersi (6 kobiet) oraz raka gruczołu krokowego (5 mężczyzn). Wypowiedzi chorych posłużyły do opracowania opisów stanów i włączone do ankiety przeprowadzonej w populacji generalnej. Fakt ten przemawia za włączeniem niniejszej publikacji do analizy jakości życia.

W publikacji *Matza 2013b* przedstawiono użyteczności związane z metodami podania bisfosfonianów (podskórne wstrzykiwanie lub wlew dożylny) chorym z przerzutami do kości. Rozpatrzono następujące metody podawania leków: wstrzykiwanie, wlew – 30 minut, wlew - 2 godziny, a także uwzględniono wpływ chemioterapii i monitorowania czynności nerek na. Podobnie jak w poprzednim badaniu zastosowano metodę TTO, a także metodę VAS (ang. *visual analog scale*), która jednak nie należy do preferowanych metod wyznaczania jakości życia. Próba, na podstawie której dokonano oszacowania zmian jakości życia wynikających z podania leków liczyła 121 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii.

Publikacja *Snedecor 2012* jest analizą ekonomiczną, w której przedstawiono analizę kosztów użyteczności dla denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi. W publikacji wykorzystano własne szacunki dotyczące jakości życia w stanie bez SRE i w stanie z SRE. Jakość życia w stanie bez SRE (*baseline*) uzyskano z literatury. Następnie dla każdego typu powikłania kostnego przypisano wartość z przedziału od 0 do 1, przez którą przemnożono użyteczność w stanie bez SRE. Uwzględniono także, stopniową poprawę jakości życia związaną z upływem czasu od wystąpienia SRE.

Publikacja *Stopeck 2012* jest analizą ekonomiczną, w której przedstawiono analizę kosztów-użyteczności dla denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości. W analizie wykorzystano szacunki jakości życia związanej z SRE dostępne w literaturze.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 57.**  
**Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności, (SD)	Liczba pacjentów w badaniu	
<i>De Cock 2005, De Cock 2006</i>	Obliczenia własne	Baseline	0,4	b.d.	b.d.	
		Użyteczność za miesiąc z SRE	0,28	b.d.	b.d.	
		Użyteczność za miesiąc bez SRE, ZOL, PAM	0,4	b.d.	b.d.	
<i>Dranitsaris 1999</i>	TTO	Populacja generalna				25
		SRE, PAM	0,455	0,183		
		Bez SRE, PAM	0,644	0,244		
		SRE, PLC	0,307	0,159		
		Bez SRE, PLC	0,563	0,234		
		Pracownicy służby zdrowia				25
		SRE, PAM	0,400	0,191		
		Bez SRE, PAM	0,827	0,116		
		SRE, PLC	0,344	0,131		
		<i>Matza 2013a</i>	TTO	Nowotwór przerzutowy, bez SRE	0,47	0,42
Ucisk rdzenia kręgowego (z paraliżem)	0,15			0,50		
Ucisk rdzenia kręgowego (bez paraliżu)	0,25			0,53		
Operacja kości	0,40			0,46		
Złamanie (noga)	0,41			0,43		

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności, (SD)	Liczba pacjentów w badaniu
		Złamanie (ramię)	0,43	0,43	
		Złamanie (żebro)	0,44	0,43	
		Radioterapia (10 napromieniowań - 2 tyg)	0,41	0,45	
		Radioterapia (2 napromieniowania)	0,45	0,42	
Matza 2013b	TTO	Baseline (rak z przerzutami do kości, bez leczenia)	0,40	0,43	121
		Zastrzyk (zmiana użyteczności)	-0,004	0,036	
		Wlew podskórny 30 minut (zmiana użyteczności)	-0,023	0,090	
		Wlew podskórny 2 godziny (zmiana użyteczności)	-0,037	0,106	
		Wlew podskórny 30 minut + monitorowanie czynności nerek (zmiana użyteczności)	-0,050	0,124	
		Wlew podskórny 2 godziny + monitorowanie czynności nerek (zmiana użyteczności)	-0,066	0,122	
		Chemioterapia	-0,175	0,225	
		Zastrzyk + chemioterapia	-0,190	0,231	
		Wlew podskórny 30 minut + chemioterapia (zmiana użyteczności)	-0,202	0,239	
		Wlew podskórny 2 godziny + chemioterapia (zmiana użyteczności)	-0,211	0,248	
Snedecor 2012	Obliczenia własne	Baseline (bez SRE)	0,5669	b.d.	b.d.
		Złamanie patologiczne kręgowo (rok 1; rok 2+)	0,4564; 0,5153		
		Złamanie patologiczne pozakręgowo (rok 1; rok 2+)	0,451; 0,5153		



Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności, (SD)	Liczba pacjentów w badaniu
		Ucisk rdzenia kręgowego (rok 1; rok 2+)	0,3486; 0,3486		
		Operacja kości	0,2268; 0,3968		
		Promieniowanie do kości	0,4549; 0,4549		
Stopeck 2012	Obliczenia własne na podstawie danych z literatury	Baseline (rak gruczołu krokowego)	0,680	b.d.	b.d.
		Baseline (rak piersi)	0,660		
		Baseline (niedrobnokomórkowy rak płuca)	0,560		
		Złamanie patologiczne (obniżenie użyteczności)	0,070		
		Promieniowanie do kości (obniżenie użyteczności)	0,100		
		Operacja kości (obniżenie użyteczności)	0,140		
		Ucisk rdzenia kręgowego (obniżenie użyteczności)	0,560		

Źródło: opracowanie własne

Przedstawiono również informacje zawarte w dwóch nieodnalezionych publikacjach, które włączono na podstawie analizy tytułów i streszczeń: *Snedecor 2013* [34], *Carter 2011* [4] (obydwie publikacje są analizami ekonomicznymi, na podstawie abstraktów nie można było określić jakości życia wykorzystanej w niniejszych analizach).

Publikacja *Snedecor 2013* jest analizą ekonomiczną w której przedstawiono ocenę opłacalności stosowania DEN vs ZOL w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka prostaty z perspektywy płatnika publicznego. Analizę oparto na modelu Markowa. Lata życia skorygowane jakością, liczba i koszty powikłań kostnych, jak również koszty leków i koszty administracyjne dla chorych otrzymujących DEN lub ZOL oceniono w okresie 27 miesięcy. Dane kosztowe związane z powikłaniami kostnymi oraz użyteczności oparto na danych z literatury. Wyniki zostały zdyskontowane (stopa 3%). Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Denosumab spowodował zmniejszenie liczby SRE (-0,241; 1,036 vs 1,277), wzrost liczby lat życia skorygowanych jego jakością (QALY) (0,0074; 0,9306 vs 0,9232) oraz niższe koszty związane z SRE (-2 340 USD; 8 824 USD vs 11 164 USD), ale wyższe koszty związane z lekami (10 181 USD; 23 144 USD vs 12 963 USD) i kosztami całkowitymi (7 841 USD; 31 968 USD vs 24 127 USD) w porównaniu z kwasem zoledronowym.

Publikacja *Carter 2011* jest analizą ekonomiczną w której oceniono efektywność kosztową ZOL vs PLC. Lata życia skorygowane jego jakością zostały oszacowane na podstawie oddzielnej analizy wyników EQ-5D odnotowanej w badaniu. Chorzy otrzymujący ZOL mieli szacunkowo o 0,759 mniej powikłań kostnych i zyskali 0,03566 QALY w porównaniu z chorymi otrzymującymi PLC.

## **15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

## 15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z przerzutami guzów litych do kości<sup>11</sup>;
- ⊕ **interwencja:** denosumab;
- ⊕ **komparatory:** leczenie objawowe (utożsamiane z placebo w badaniach klinicznych, PLC)<sup>12</sup>;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

<sup>11</sup> Populację docelową stanowią chorzy z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, jednak w ramach przeglądu włączano publikacje, w których uwzględniano chorych niezależnie od tego, czy występowały u nich przeciwwskazania, zgodnie z założeniem, że skuteczność denosumabu w obu populacjach jest taka sama, dlatego też zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przeprowadzono przegląd w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

<sup>12</sup> Ze względu na brak publikacji, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności denosumabu w porównaniu z leczeniem objawowym w przeglądzie uwzględniono także analizy ekonomiczne porównujące denosumab z bisfosfonianami w populacji dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości.

## 15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 58.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■		
■		
■		
■		
■		

Data ostatniego wyszukiwania: 28.02.2014

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 59.**  
**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

■		
■		
■		
■		
■		

Data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2014

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem leczenia objawowego. Ze względu na brak publikacji spełniających kryteria włączenia, w przeglądzie

---

przedstawiono analizy ekonomiczne pokazujące wyniki opłacalności stosowania denosumabu w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (w populacji dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości, porównanie DEN z bisfosfonianami).

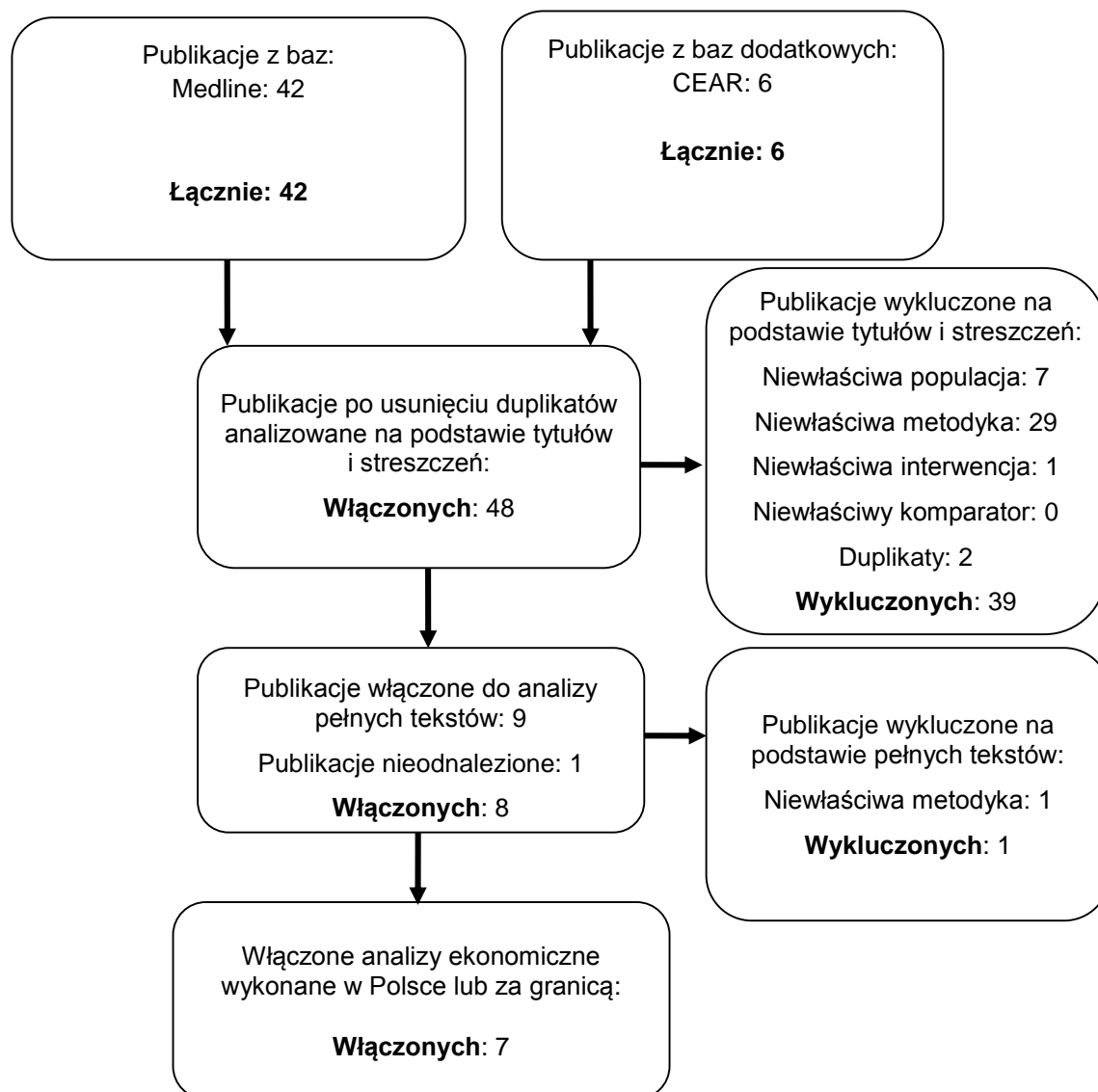
### **15.2.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

---

**Rysunek 4.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

#### 15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 48 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

---

⊗ w bazie Medline odnaleziono 42 publikacji;

⊗ w bazie CEAR odnaleziono 6 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów nie odnaleziono publikacji porównujących denosumab z leczeniem objawowym, dlatego podjęto decyzję o włączeniu do analizy publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych porównujących denosumab z bisfophonianami (zatem w populacji szerszej niż wskazana we wniosku). Nie odnaleziono jednej publikacji, którą włączono do analizy pełnych tekstów na podstawie selekcji tytułów i streszczeń (nie odnaleziono jej w zbiorach Głównej Biblioteki Lekarskiej oraz bazach komputerowych). Publikacja ta (*Snedecor 2013* [34]) została również odnaleziona w przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia (została opisana na podstawie informacji zawartych w abstrakcie, patrz 15.1.5) Ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji (dostępnych w formie pełnych tekstów):

⊗ *Ford 2013* [14],

⊗ *Koo 2013* [20],

⊗ *Lothgren 2013* [21],

⊗ *Snedecor 2012* [33],

⊗ *Stopeck 2012* [37],

⊗ *Xie 2012* [43],

⊗ *Xie 2011* [42].

### **15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odniesiono się do analiz ekonomicznych, w których pokazane były wyniki opłacalności stosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości.

---

---

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

### **15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej**

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Xgeva® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [28]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Lek Xgeva® ma również inną drogę podania (podanie podskórne) niż pozostałe leki stosowane w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości. Obecnie nie ma dostępnej żadnej refundowanej technologii medycznej we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny  $\leq 60$  ml/min.

Objęcie refundacją produktu Xgeva® może nastąpić w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Xgeva® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.



## 15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 60.**  
**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	n/d
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 15.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

## 16. Spis tabel


Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	20
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie .....	21
Tabela 3. Charakterystyka kosztowa leków uwzględnionych w analizie (PLN) .....	23
Tabela 4. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN) .....	23
Tabela 5. Koszt monitorowania w ramieniu DEN (PLN) .....	24
Tabela 6. Zestawienie produktów i świadczeń specjalistycznych stosowanych w leczeniu powikłań kostnych .....	26
Tabela 7. Przeciętne koszty procedur stosowanych w leczeniu SRE .....	28
Tabela 8. Przeciętna liczba procedur medycznych w przeliczeniu na SRE oraz wagi kosztów uwzględnione w analizie .....	29
Tabela 9. Rozkład SRE .....	31
Tabela 10. Średni koszt leczenia powikłania kostnego (SRE) uwzględniony w analizie .....	31
Tabela 11. Koszty leczenia hipokalcemii (PLN) .....	32
Tabela 12. Składowe całkowitego kosztu różniącego (PLN) oraz częstość ich występowania w cyklu .....	32
Tabela 13. Wagi dla funkcji średniego czasu przeżycia całkowitego, zastosowane w analizie ekonomicznej .....	36
Tabela 14. Wartości parametrów funkcji uogólnionego rozkładu gamma dla czasu przeżycia całkowitego .....	37
Tabela 15. Użyteczności wykorzystane do modelowania jakości życia .....	40
Tabela 16. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	42

---

Tabela 17. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu .....	44
Tabela 18. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym ....	45
Tabela 19. [REDACTED] .....	47
Tabela 20. [REDACTED] .....	48
Tabela 21. Koszt leków uwzględnionych w suplementacji (PLN) .....	50
Tabela 22. Dawkowanie i koszt suplementacji uwzględnione w analizie (PLN) .....	51
Tabela 23. Spadek użyteczności związany z poszczególnymi powikłaniami kostnymi na podstawie publikacji <i>Matza 2013a</i> .....	52
Tabela 24. Spadek użyteczności związany z poszczególnymi powikłaniami kostnymi na podstawie publikacji <i>Snedecor 2012</i> .....	53
Tabela 25. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	55
Tabela 26. [REDACTED] .....	58
Tabela 27. [REDACTED] .....	60
Tabela 28. [REDACTED] .....	62

---

---

Tabela 29.		
		
		.....64
Tabela 30.	Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....67	
Tabela 31.		
		
		.....68
Tabela 32.		
		
		.....69
Tabela 33.		
		.....71
Tabela 34.		
		.....72
Tabela 35.	Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji <i>Lothgren 2013</i> (€).....77	
Tabela 36.	Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji <i>Stopeck 2012</i> .....79	
Tabela 37.	Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji <i>Xie 2012</i> .....80	
Tabela 38.	Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji <i>Xie 2011</i> .....81	
Tabela 39.	Wyniki analizy DEN vs ZOL w publikacji <i>Snedecor 2012</i> .....82	
Tabela 40.	Wyniki innych analiz ekonomicznych odnalezionych w przeglądzie <i>Koo 2013</i> ....84	
Tabela 41.	Parametry dotyczące skuteczności i ich źródła, wykorzystane w analizie dodatkowej .....	88
Tabela 42.	Rozkład SRE dla poszczególnych nowotworów wykorzystany w analizie dodatkowej .....	88

---

---

Tabela 43. Użyteczności wykorzystane do modelowania jakości życia dla poszczególnych rodzajów nowotworów wykorzystane w analizie dodatkowej.....	89
Tabela 44. [Redacted].....	89
Tabela 45. [Redacted].....	89
Tabela 46. [Redacted].....	90
Tabela 47. [Redacted].....	91
Tabela 48. [Redacted].....	91
Tabela 49. [Redacted].....	92
Tabela 50. [Redacted].....	92
Tabela 51. [Redacted].....	93
Tabela 52. [Redacted].....	94
Tabela 53. [Redacted].....	94
Tabela 54. [Redacted].....	95
Tabela 55. [Redacted].....	95

---

---

Tabela 56. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	98
Tabela 57. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych.....	103
Tabela 58. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	108
Tabela 59. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	108
Tabela 60. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	113

## 17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	34
Rysunek 2. Uśredniona funkcja czasu przeżycia całkowitego.....	38
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	99
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	110

---



## 18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zomikos® (kwas zoledronowy) we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości – Analiza Weryfikacyjna, AOTM-OT-4350-7/2013*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 30/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej: „podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniowania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”*
4. Carter J.A., Joshi A., Kaura S., Botteman M.F., *Cost effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in hormone-refractory prostate cancer patients in France, Germany, Portugal, and the Netherlands.*, J Med Econ. 2011;14(3):288-98
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva®
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sindronat® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
7. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 06.03.2014 r.)
8. Dane dostarczone przez Zamawiającego
9. Dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp online 18.04.2014)
10. De Cock E., Hutton J., Canney P. I in., *Cost-effectiveness of oral ibandronate versus intravenous (i.v.) zoledronic acid or i.v. generic pamidronate in breast cancer patients with*

- 
- metastatic bone disease undergoing i.v. chemotherapy*, Support Care Cancer 2005, 13: 975-986
11. De Cock E., Hutton J., Canney P. i in., *Cost-effectiveness of oral ibandronate versus IV zoledronic acid or IV pamidronate for bone metastases in patients receiving oral hormonal therapy for breast cancer in the United Kingdom*, Clinical Therapeutics 2005, 27(8): 1295-1310
  12. Dranitsaris G., Hsu T., *Cost utility analysis of prophylactic pamidronate for the prevention of skeletal related events in patients with advanced breast cancer*, Support Care Cancer 1999, 7(4): 271-279
  13. ██████████ A., *Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami z guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min – analiza kliniczna z częścią analizy problemu decyzyjnego*
  14. Ford J., Cummins E., Sharma P. i in., *Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness and economic evaluation of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours*, Health Technology Assessment 2013, 17(29), pp.1-386
  15. Hatoum H.T., Lin S.J., Smith M.R., Barghout V., Lipton A., *Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: analysis of a national medical claims database*, Cancer. 2008 Sep 15;113(6):1438-45. doi: 10.1002/cncr.23775
  16. Hillner B., Weeks J., Desch. i in., *Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis*, Journal of Clinical Oncology 2000, 18(1): 72-79
  17. Informator o umowach NFZ:  
[https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/PlanUmowy.aspx?ROK=2014&OW=07&IDS=5281&IDU=500768&KOD\\_OW=70001286&RW=11&ZO=False&UG=False](https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/PlanUmowy.aspx?ROK=2014&OW=07&IDS=5281&IDU=500768&KOD_OW=70001286&RW=11&ZO=False&UG=False) (dostęp online: 27.02.2014)
  18. Kohno N., Aogi K., Minami H., Nakamura S. i in., *Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005, 23 (15): 3314-3321
-

- 
19. Kokot F., *Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo zasadowej*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2367-2369
  20. Koo K., Lam K., Mittman N. i in., *Comparing cost-effectiveness analyses of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases*, Support Care Cancer 2013, 21(6), pp 1785-91.
  21. Lothgren M., Ribnicsek E., Schidt L. i in., *Cost per patient and potential budget implications of denosumab compared with zoledronic acid in adults with bone metastases from solid tumours who are at risk of skeletal-related events: an analysis for Austria, Sweden and Switzerland*, European Journal of Hospital Pharmacy 2013, 20(4), pp. 227-231.
  22. Mahmood A., Ghazal H., Fink M. G., I in., *Health-resource utilization attributable to skeletal-related events in patients with advanced cancers associated with bone metastases: results of the US cohort from a multicenter observational study*, Community Oncology 2012, 9: 148-157
  23. Matza L., Chung K., Van Brunt K. I in., *Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases*, The European Journal of Health Economic 2013, dostęp online: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0443-2> 07.11.2013
  24. Matza L., Cong Z., Chung K. I in., *Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases*, Patient Preference and Adherence 2013, 7: 855-865
  25. Medycyna praktyczna <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=24896>;  
<http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=24104>
  26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
  27. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009–2011; M.P. 2013 nr 0 poz. 880
  28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>
-

- 
29. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
  30. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan S., Yanagihara R. i in., *Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003, 21 (16): 3150-3157
  31. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
  32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (data dostępu: 05.03.2014 r.)
  33. Snedecor S.J., Carter J.A., Kaura S. i in., *Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in the management of skeletal metastases secondary to breast cancer*, Clinical Therapeutics 2012, 34(6), pp.1334-1349.
  34. Snedecor S.J., Carter J.A., Kaura S., Botteman M.F., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis*, J Med Econ. 2013;16(1):19-29
  35. Statystyka JGP: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (dostęp online 19.03.2014)
  36. Stopeck A., Lipton A., Body J. i in., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*, Journal of clinical oncology 2010, 28(35), pp 5132-39.
  37. Stopeck A., Rader M., Hendry D. i in., *Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States*, Journal of Medical Economics 2012, 15(4), pp. 712-723.
  38. Ustawa z dnia 6 września 2001 r., Prawo farmaceutyczne, Dz.U.04.53.533
-

- 
39. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  40. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  41. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
  42. Xie J., Namjoshi M., Wu EQ. i in., *Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in hormone-refractory prostate cancer*, Journal of managed care pharmacy 2011, 17(8), pp. 621-634
  43. Xie J., Diener M., Sorg R. i in., *Cost-effectiveness of denosumab compared with zoledronic acid in patients with breast cancer and bone metastases*, Clinical Breast Cancer 2012, 12(4), pp. 247-258
  44. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna
  45. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna z załącznikami
  46. Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie z załącznikami
  47. Zarządzenia nr 89/2013/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
-