



IGNORANTIA NOCET

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

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA
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

Przygotowano dla:

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Warszawa, 21 maja 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"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Ocena kosztów;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe.

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

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja.....	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	15
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	16
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	17
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	18
2.6. Koszt leków.....	18
2.6.1. Koszt leków	19
2.6.2. Cena punktu dla świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	21
2.6.3. Koszt monitorowania	22
2.6.4. Koszt leczenia powikłań kostnych.....	22
2.6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	29
2.6.6. Podsumowanie kosztów	30
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	31
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	32

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	33
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	33
3. Analiza wrażliwości	38
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	44
5. Aspekty etyczne i społeczne	44
6. Założenia i ograniczenia	46
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	47
8. Załączniki	49
8.1. Dane epidemiologiczne KRN	49
8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	50
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	51
9. Spis tabel	53
10. Spis rysunków	54
11. Bibliografia.....	55

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
DEN	Denosumab
MR	rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
PLC	Placebo
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
RR	ang. <i>rate ratio</i> - współczynnik częstości
■	■
RTG	Rentgenografia
RTH	Teleradioterapia
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – powikłania kostne
SZP	leczenie szpitalne
SOK	świadczenia kontraktowane odrębnie
TK	tomografia komputerowa

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 2015 do 2016 roku.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu przerzutów do kości, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której denosumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min nie ma refundowanych technologii medycznych. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której denosumab stosowany w analizowanym wskazaniu będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek dostępny w aptece na receptę.

[REDACTED]

Różnicę w kosztach pomiędzy dwoma scenariuszami (koszty całkowite) , wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu monitorowania i podania, kosztu leczenia powikłań kostnych oraz kosztu związanego z leczeniem działań niepożądanych w perspektywie płatnika publicznego. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*. Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego.

Wydatki płatnika publicznego określono w sytuacji braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w uwzględnianym wskazaniu, (to jest w przypadku utrzymania obecnej sytuacji na rynku - scenariusz istniejący), i po uwzględnieniu zakładanego sposobu refundowania technologii wnioskowanej (scenariusz nowy). Finalnie wyznaczono różnicę pomiędzy scenariuszem prognozowanym (nowym) a scenariuszem istniejącym, czyli inkrementalne wydatki płatnika publicznego. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

[REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych, rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej, kosztów leczenia, skuteczności klinicznej oraz częstości zdarzeń niepożądanych.

WYNIKI

[REDACTED]



1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę.

Ponadto, w analizie oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xgeva® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: *Analizy klinicznej* [12], danych epidemiologicznych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [8] oraz danych z badań obserwacyjnych [15, 18].
 2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2015 roku.
 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (leczenie tylko powikłań kostnych).
-

5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem 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* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 21].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2015 oraz 2016. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że skuteczność kliniczna denosumabu została potwierdzona w wielu badaniach [12], a także istnieją źródła wskazujące, że był on stosowany w Polsce w chemioterapii niestandardowej [2], co oznacza że jest on substancją

znaną w praktyce klinicznej również w Polsce. Na tej podstawie można wnioskować, że ustalenie równowagi na rynku nastąpi nie później niż w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Dodatkowo, 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*) [26], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*), dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona 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 [26]).

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. **Scenariusz istniejący** obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana (patrz rozdział 2.5.3) w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia 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.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [17]). Zgodnie z *Analizą kliniczną* [12] obecnie nie istnieje żadna technologia opcjonalna dla denosumabu we wskazanej populacji. W związku z tym przyjęto, że komparatorem jest tylko leczenie konsekwencji przerzutów do kości, powikłań kostnych (dalej leczenie objawowe)

W **scenariuszu nowym** przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek dostępny w aptece na receptę. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej,

zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.2.). W scenariuszu tym uwzględniono dwie technologie: Xgeva®, oraz leczenie objawowe.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva®*, denosumab wskazany jest w:

- ⊗ zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości [5].

Przerzuty do kości występują w zaawansowanej postaci choroby nowotworowej – obserwowana mediana przeżycia wynosi często od kilku do kilkunastu miesięcy [22, 14]. Na tej podstawie, dla wyznaczenia populacji przyjęto założenie, że estymatorem liczby chorych z przerzutami do kości będzie liczba zgonów na nowotwory w danym roku pomnożona przez odsetek chorych, u których występują przerzuty do kości. Poniższa tabela przedstawia rodzaje nowotworów uwzględnione w analizie oraz odpowiadające im odsetki chorych z przerzutami do kości:

Tabela 1. Nowotwory, dające przerzuty do kości wraz z odsetkiem chorych, u których przerzuty wystąpiły

Rodzaj nowotworu	Kod ICD-10	Odsetek chorych z przerzutami do kości
Rak piersi	C50	63%
Rak gruczołu krokowego	C61	70%
Rak tarczycy*	C73	60%
Rak oskrzela i płuca	C33	40%
	C34	40%
Rak pęcherza moczowego	C67	40%
Rak nerki	C64	25%
Rak jelita grubego	C18	10%
	C19	10%
	C20	10%
	C21	10%
Rak żołądka	C16	14%
Rak trzonu macicy	C54	4%

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Analizy klinicznej* [12]

Całkowitą liczbę zgonów w latach 1999-2011 na wyżej wymienione nowotwory wzięto z Krajowego Rejestru Nowotworów [8] (patrz rozdział 8.1). Następnie wykorzystując te dane wykonano prognozę na lata 2014-2016. Przy wyborze modelu prognostycznego wzięto pod uwagę model regresji liniowej, regresji logarytmicznej oraz regresji wykładniczej. Wszystkie modele miały wskaźnik R^2 przekraczający 0,90, co świadczy o tym, że wszystkie były bardzo dobrze dopasowane do danych. Najwyższym dopasowaniem do danych charakteryzował się model regresji logarytmicznej (R^2 wynoszące 0,960), następnie model regresji liniowej (R^2 wynoszące 0,935) a po nim model regresji wykładniczej (R^2 wynoszące 0,925). Model regresji wykładniczej dawał najwyższe prognozy, natomiast model regresji logarytmicznej najniższe.

Ponieważ różnice w poziomie R^2 pomiędzy poszczególnymi modelami są niewielkie, do wykonania prognozy wybrano model regresji liniowej. Daje on wyższe prognozy od regresji logarytmicznej, co jest podejściem konserwatywnym, a jednocześnie jest lepiej dopasowany od modelu wykładniczego. Wariant minimalny i maksymalny wyznaczono odpowiednio pomniejszając (powiększając) wielkość populacji o wartość jednego odchylenia standardowego.

Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

Wariant	2014	2015	2016
Minimalny	19 176	19 421	19 667
Prawdopodobny	20 164	20 410	20 655
Maksymalny	21 153	21 398	21 644

Źródło: opracowanie własne

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie obejmuje dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min. W celu wyznaczenia populacji docelowej liczba chorych z przerzutami z guzów litych do kości, którą przedstawiono w poprzednim rozdziale, została pomnożona przez odsetek chorych z zaburzeniami czynności nerek oraz odsetek chorych stosujących profilaktykę przeciw powikłaniom kostnym (SRE, ang. *skeletal-related events* –

powikłania kostne).

Populację docelową stanowią zatem chorzy, którzy chcieliby stosować profilaktykę przeciw SRE, ale jej nie stosują ze względu na brak leków refundowanych we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy. Oszacowanie populacji docelowej przedstawia poniższa tabela.

Tabela

3.

Oszacowanie populacji docelowej

Źródło: opracowanie własne

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

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 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 [8] oraz wysoką częstość z jaką daje on przerzuty do kości można wnioskować, że w innych nowotworach denosumab stosowany był równie 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 lub też jest stosowany u małej liczby chorych, pomijanej w analizie (przyjęto, że lek obecnie nie jest stosowany).

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku w scenariuszu nowym (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 5.
Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym

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

Zródło: opracowanie własne

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Xgeva®, lek ten będzie stosowany analogicznie do sytuacji obecnej wskazanej w rozdziale 2.5.3.

2.6. Koszt leków

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [13]. Zauważyć tutaj należy, że wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące należy tutaj zdefiniować jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ w ramieniu DEN:
 - a. koszty leków,
 - b. koszty monitorowania,

- c. koszty leczenia powikłań kostnych,
- d. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- ⊗ w ramieniu komparatora (leczenie objawowe):
 - a. koszty leczenia powikłań kostnych.

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 6.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela

6.

Koszty nieróżniące ocenianych technologii medycznych

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 kapitacyjnych, (wysokość stawki rocznej kapitacyjnej na rok 2014 wynosi 26,64 zł [28]). Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 69/2013/DSOZ wysokość należności z tytułu 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.

Źródło: opracowanie własne

2.6.1. Koszt leków

2.6.1.1. 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 z przerzutami guzów litych do kości (w tym u chorych z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min) denosumab podawany jest w dawce 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie [5]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* [12].

Tabela
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

7.

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Liczba podań w roku
Denosumab	120 mg	13

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

2.6.1.2. Ceny leków

DENOSUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu (patrz rozdział 2.5.3). Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania produktu Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek refundowany, dostępny w aptece na receptę. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [27].

Cenę zbytu netto produktu Xgeva® otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [REDACTED] [7]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową oraz cenę detaliczną leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [27].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku, limit finansowania oraz koszt dla NFZ prezentuje tabela poniżej.

Tabela
Charakterystyka kosztowa leków uwzględnionych w analizie (PLN)

8.

[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 danych od Zamawiającego [7] oraz *Ustawy o refundacji* [27]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz na rok. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

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

9.

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

Źródło: opracowanie własne

2.6.2. 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 [29] oraz *Zarządzeniu Nr 89/2013/DSOZ* dotyczące warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [31] 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 [10].

2.6.3. Koszt monitorowania

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* terapia z zastosowaniem denosumaby nie wymaga regularnego monitorowania czynności nerek jak w przypadku zastosowania bisfosfonianów². Ponieważ leczenie ma charakter profilaktyczny należy przypuszczać, że wizyty kontrolne związane będą głównie z wypisaniem recepty przez lekarza. Na podstawie *Ustawy Prawo farmaceutyczne* [25] 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).

Przyjęto, że monitorowanie chorych realizowane będzie w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu. Wycenę punktową świadczeń uzyskano w oparciu o *Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ* dotyczące warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [29] (patrz rozdział 2.6.2). Wysokość kosztów monitorowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela
Koszt monitorowania (PLN)

10.

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt całkowity	Częstotliwość w roku	Koszt roczny na chorego
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50	4,00	126,00

Źródło: opracowanie własne

2.6.4. 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

² 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].

kości, uzyskane z publikacji *Mahmood 2012* [16] 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 [29, 30, 31] oraz Informatora o umowach NFZ [10]. Koszty przedstawiono w podziale na cztery najczęściej obserwowane typy SRE: złamanie patologiczne, promieniowanie do kości, ucisk rdzenia kręgowego, operacja kości.

Według publikacji *Mahmood 2012*, procedury³ 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 magnetycznym w analizie uwzględniono 9 świadczeń, gdyż jest prawdopodobne, że rodzaj realizowanego świadczenia będzie zależeć od lokalizacji przerzutów oraz powikłań kostnych.

³ 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.

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 **11.**
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
RTH		52,0
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52
Badanie fizykalne		6,0
5.30.00.0000021	W21 Świadczenie kompleksowe 1-go typu	6
RTG		10,0
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13
Rezonans magnetyczny		70,6
5.03.00.0000075	MR: badanie głowy bez środka kontrastowego	45
5.03.00.0000076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej ¹⁾ 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 ¹⁾ 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 ¹⁾ innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez środka kontrastowego	85
5.03.00.0000103	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych ¹⁾ 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
Teleradioterapia z modulacją intensywności dawki		319,0
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) lub stereotaktyczna	319
Badania laboratoryjne		7,0
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	7
Tomografia komputerowa		40,3

Kod produktu / kod świadczenia	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń . dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa
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
Pozytonowa tomografia emisyjna		4 100,0
11.7220.001.12	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	4100
Operacja kości (kończyny)		57,7
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
Operacja kości (kręgosłupa)		225,0
5.51.01.0008052	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	270
5.51.01.0008053	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów	180
Terapia ultradźwiękowa		6,0
5.11.01.0000035	Ultradźwięki miejscowe	6
Terapia izotopowa		325,0
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
Scyntygrafia		42,0
5.03.00.0000020	Scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	42

Zródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [29, 30, 31] oraz Informatora o umowach NFZ [10]

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 (patrz rozdział 2.6.2). W przypadku świadczeń kontraktowanych odrębnie (SOK) przyjęto koszt świadczenia z Informatora o umowach NFZ [10]. W poniższej tabeli przedstawiono koszty poszczególnych świadczeń z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela
Przeciętne koszty procedur stosowanych w leczeniu SRE

12.

Świadczenie	Wartość punktowa	Sposób rozliczenia	Koszt NFZ (PLN)
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 13.), 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 13.). 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 [31].

Tabela 13.
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

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Mahmood 2012* [16]

Przeciętny koszt leczenia SRE oszacowano jako sumę iloczynów kosztów i wag odpowiadających poszczególnym typom SRE, przedstawionych w powyższych tabelach (Tabela 12, Tabela 13). Następnie wykorzystując odsetki dotyczące występowania poszczególnych rodzajów powikłań kostnych (złamanie patologiczne 22%, promieniowanie do kości 62%, ucisk rdzenia kręgowego 8%, operacja kości 8%) z publikacji *Mahmood 2012* obliczono koszt dla SRE ogółem jako średnią ważoną. Poniżej zaprezentowano zestawienie kosztów leczenia SRE, uwzględnionych w analizie (dodatkowo przedstawiono także wartości kosztów uwzględnionych w analizie wrażliwości – tj. koszt minimalny i maksymalny).

Tabela

14.

Średni koszt leczenia powikłania kostnego (SRE) uwzględniony w analizie

Typ SRE	Rozkład SRE	Koszt minimalny (PLN)	Koszt przeciętny (PLN)	Koszt maksymalny (PLN)
Złamanie patologiczne	22,17%	8 279,23	9 583,98	10 811,43
Promieniowanie do kości	61,54%	9 397,57	9 591,59	9 779,63
Kompresja rdzenia kręgowego	8,37%	8 893,21	10 242,15	11 576,78
Operacja kości	7,92%	7 403,74	9 287,21	10 922,10
Ogółem	100%	8 949,51	9 620,26	10 249,31

Źródło: opracowanie własne

Roczną częstość powikłań kostnych w ramieniu DEN i leczenie objawowe wyznaczono w *Analizie ekonomicznej* [13]. Częstość SRE w ramieniu leczenie objawowe w analizie podstawowej wyznaczono jako średnią z wartości SMR⁴ z badań *Kohno 2005* [11] i *Rosen 2003* [22]. Wartości z tych publikacji wykorzystano w analizie wrażliwości jako granice zakresu zmienności. Wyniosła ona 2,08 SRE/rok. Następnie uwzględniając RR⁵ DEN vs leczenie objawowe (wynoszący 0,47), wyznaczono roczną częstość SRE w ramieniu (0,98 SRE/rok).

⁴ SMR – ang. *skeletal morbidity rate, współczynnik częstości powikłań kostnych*

⁵ RR – ang. *rate ratio, współczynnik mówiący o stosunku dwóch SMR: interwencji i komparatora*

W kolejnym kroku, uwzględniając przeciętną liczbę powikłań kostnych, obliczono roczny koszt leczenia SRE. Wielkość kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela
Średni koszt leczenia SRE na rok

15.

Interwencja	Koszt minimalny (PLN)	Koszt przeciętny (PLN)	Koszt maksymalny (PLN)
DEN	8 807,44	9 467,54	10 086,60
Leczenie objawowe	18 596,74	19 990,53	21 297,66

Źródło: opracowanie własne

2.6.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach *Analizy klinicznej* [12], wykonanej z zastosowaniem porównania pośredniego DEN vs placebo (PLC, utożsamiane z leczeniem objawowym w praktyce klinicznej) stwierdzono, że DEN cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, ponieważ w odniesieniu do 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. 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 wpływu na budżet.

Na podstawie *Analizy klinicznej* [12] przyjęto, że w ramieniu DEN odsetek chorych z hipokalcemią na rok wynosi 26%. W ramieniu leczenia objawowego hipokalcemia nie występuje.

Konserwatywnie założono, że hipokalcemia leczona jest w ramach hospitalizacji. Koszt związany z leczeniem wyznaczono w oparciu o 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 JGP⁶: 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* [24]). Należy zwrócić uwagę, że przyjęcie tego kosztu jest podejściem konserwatywnym, ponieważ nawet gdyby możliwe było leczenie hipokalcemii w innym trybie (AOS, suplementacja wapniem), koszt dla płatnika publicznego byłby niższy. W tabeli poniżej zaprezentowano koszty leczenia hipokalcemii wykorzystane w analizie.

Tabela
Koszty leczenia hipokalcemii

16.


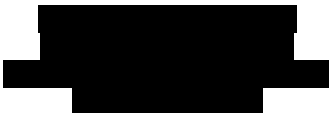
Kod NFZ	Kod JGP	Nazwa	Średnia wartość hospitalizacji	Średni koszt leczenia hipokalcemii na rok	
				DEN	Leczenie objawowe
5.51.01.0010026	K26	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 465,02	380,91	0,00

Źródło: opracowanie własne

2.6.6. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego dla obu wersji: [REDACTED] w ujęciu rocznym zaprezentowano w tabeli poniżej.

⁶ JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetki chorych z niewydolnością nerek	10%	<i>Lipton 2012</i> [15]
Odsetek chorych z hipokalcemią (rocznie) w ramieniu DEN	26%	<i>Analiza kliniczna</i> [12]
Dawkowanie DEN	Tabela 7.	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva®</i> [5]
Cena DEN	Tabela 8.	Dane od Zamawiającego [7]
Koszt monitorowania, jednorazowy	31,50 PLN	<i>Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ</i> [29]
Częstość monitorowania na rok	4	Założenie
Koszt leczenia SRE	Tabela 14.	<i>Mahmood 2012</i> [16]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, jednorazowy	Tabela 16.	<i>Statystyka JGP</i> [24]
Częstość SRE w ramieniu leczenia objawowe	2,08	<i>Analiza ekonomiczna</i> [13]
RR DEN vs leczenie objawowe	0,47	<i>Analiza ekonomiczna</i> [13]
		Dane dostarczone przez Zamawiającego [7]

Źródło: opracowanie własne

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [23], że w horyzoncie analizy warunek powyższy nie zostanie spełniony (w 2012 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 84% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2014 jest wyższy niż na rok 2013 [19, 20]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

Na podstawie oszacowana wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenie jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego (wynikające z kosztów różniących oceniane technologie medyczne). Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej w 2014 roku (patrz Tabela 3.). Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Aktualne wydatki budżetowe związane z leczeniem SRE w populacji docelowej (PLN)

Wariant	2014
Minimalny	11 512 956,92
Prawdopodobny	12 106 408,05
Maksymalny	12 699 859,17

Źródło: opracowanie własne

Obecnie denosumab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych (patrz rozdział 2.5.3). Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono [redacted] w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano parametry odnoszące się do wielkości populacji, których zmienności nie uwzględniono w odchyleniach wariantu maksymalnego i minimalnego, parametry kosztowe (koszt SRE, częstość monitorowania), udziały w rynku dla analizowanej interwencji oraz parametry odnoszące się do klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa leku Xgeva®.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min, w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Obecnie nie istnieje żadna refundowana technologia umożliwiająca zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek

określonymi klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min [12]. W związku z tym decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Xgeva® w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę, spowoduje zapewnienie dostępu do profilaktyki chorym w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, którzy dotychczas nie mieli możliwości jej stosowania, a tym samym przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.).

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [12]. Generuje istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne (względem leczenia objawowego), istotnie zmniejsza częstość powikłań kostnych w porównaniu z leczeniem objawowym (obecnie brak leków refundowanych we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszego wniosku), zwiększa zatem jakość życia chorych w rozpatrywanym wskazaniu.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela (Tabela 25.) przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela
Aspekty społeczne i etyczne

25.

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie

Warunek	Wartość
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymagania, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

Źródło: opracowanie własne

6. Założenia i ograniczenia

Oszacowanie populacji wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana, zostało wykonane w oparciu o dane dotyczące umieralności na nowotwory najczęściej dające przerzuty do kości. Z podejściem tym wiąże się szereg ograniczeń. Po pierwsze, w analizie przyjęto, że liczba zarejestrowanych zgonów na nowotwory będzie dobrym estymatorem liczebności populacji chorych z przerzutami do kości, którzy żyli w danym roku. Po drugie, prognozę populacji na okres analizy wykonano za pomocą regresji liniowej. Po trzecie, odsetki chorych z przerzutami do kości, przyjęte na podstawie *Analizy klinicznej* [12], uzyskano jako średnie z wartości podanych w publikacjach przedmiotowych. Ze względu na skomplikowaną istotę chorób nowotworowych oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych (np. dotyczących przeżycia, chorobowości) nie jest możliwe przeprowadzenie dokładnej prognozy populacji w horyzoncie analizy dla wszystkich rodzajów nowotworów dających przerzuty do kości.

Ponadto, w oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano odsetki chorych stosujących profilaktykę przeciw SRE z amerykańskiego badania *Oster 2013* [18] oraz odsetek chorych z zaburzeniami czynności nerek z publikacji *Lipton 2012* [15]. Nie odnaleziono jednak takich danych dla chorych w Polsce.

[REDACTED]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.2. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie produkt Xgeva® w związku z tym, że będzie on jedynym produktem swojej grupy limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni i składa się z 13 cykli po 28 dni każdy.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy dążono do dokonania oceny wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Xgeva® (denosumab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek refundowany, dostępny w aptece na receptę.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie denosumabu pozwoli na zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, którzy nie mają obecnie żadnych dostępnych technologii opcjonalnych.

.

8. Załączniki

8.1. Dane epidemiologiczne KRN

Tabela

26.

Liczba zgonów na wybrane nowotwory dające przerzuty do kości w latach 2009-2011

rok	Rak piersi	Rak gruczołu krokowego	Rak tarczycy	Rak oskrzela i płuc		Rak pęcherza moczowego	Rak nerki	Rak jelita grubego				Rak żołądka	Rak trzonu macicy
	C50	C61	C73	C33	C34	C67	C64	C18	C19	C20	C21	C16	C54
1999	4598	2911	279	40	19194	2477	2096	5076	119	1944	863	6000	761
2000	4749	3147	301	51	19951	2493	2256	5358	181	2118	860	6036	808
2001	4876	3365	303	57	20569	2506	2287	5767	128	2180	853	5929	776
2002	4880	3488	274	46	21208	2584	2373	5826	152	2230	834	5875	757
2003	4983	3390	275	46	20989	2806	2380	5870	168	2267	814	5771	783
2004	4938	3578	255	56	21150	2795	2374	6093	160	2315	770	5716	794
2005	5163	3592	277	60	21455	2744	2392	6312	172	2284	691	5517	770
2006	5255	3681	283	44	21731	2806	2442	6391	181	2393	711	5513	814
2007	5300	3932	262	41	22108	2988	2452	6611	217	2544	597	5610	848
2008	5399	3892	294	45	22478	3007	2563	6942	254	2719	492	5573	952
2009	5310	4041	261	44	22299	3145	2537	6986	276	2841	397	5330	969
2010	5285	3940	261	26	22348	3111	2528	7061	318	3129	312	5364	1042
2011	5497	4085	215	35	22216	3237	2544	6888	389	3117	269	5239	1085

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN [8]

8.2. 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 [27]. 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 oraz zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 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*.

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





Tabela 27.
Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań





Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.2.






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

9. Spis tabel

Tabela 1. Nowotwory, dające przerzuty do kości wraz z odsetkiem chorych, u których przerzuty wystąpiły	14
Tabela 2. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana	15
Tabela 3. Oszacowanie populacji docelowej	16
	17
Tabela 5. Liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym	18
Tabela 6. Koszty nieróżniące ocenianych technologii medycznych	19
Tabela 7. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	20
Tabela 8. Charakterystyka kosztowa leków uwzględnionych w analizie (PLN)	21
Tabela 9. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	21
Tabela 10. Koszt monitorowania (PLN)	22
Tabela 11. Zestawienie produktów i świadczeń specjalistycznych stosowanych w leczeniu powikłań kostnych	24
Tabela 12. Przeciętne koszty procedur stosowanych w leczeniu SRE	26
Tabela 13. Przeciętna liczba procedur medycznych w przeliczeniu na SRE oraz wagi kosztów uwzględnione w analizie	27
Tabela 14. Średni koszt leczenia powikłania kostnego (SRE) uwzględniony w analizie	28
Tabela 15. Średni koszt leczenia SRE na rok	29
Tabela 16. Koszty leczenia hipokalcemii	30
Tabela 17. Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	31
Tabela 18. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet	31
Tabela 19. Aktualne wydatki budżetowe związane z leczeniem SRE w populacji docelowej (PLN)	33
	34
	35
	39

	
	41
	
	42
Tabela 25. Aspekty społeczne i etyczne	45
Tabela 26. Liczba zgonów na wybrane nowotwory dające przerzuty do kości w latach 2009-2011	49
Tabela 27. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	51

10. Spis rysunków

	13
	
	37
	
	38

11. 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 Medycznej 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. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sindronat® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 7. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 8. Dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp online: 18.03.2014)
 9. Dane refundacyjne NFZ, w postaci komunikatów DGL o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2> (dostęp online: 19.03.2014)
-

-
10. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp online: 27.02.2014)
 11. Kohno N., Aogi K., Minami H. 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 2005, 23(15), pp. 3314-3321/
 12. ██████████ Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami z guzów litych do kości oraz zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min – analiza kliniczna
 13. ██████████ Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami z guzów litych do kości oraz zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min – analiza ekonomiczna
 14. Linden Y.M., Steenland E., Houvelingen H.C. i in. *Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study.*, Raduithery and Oncology 78 (3) (pp 245–253), 2006
 15. Lipton A., Fizazi K., Stopeck AT. i in., *Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomized, phase 3 trials*, European Journal of Cancer 2012, 48(16), pp. 3082-3092
 16. 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
 17. 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/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
 18. Oster G., Lamerato L., Glass AG., i in., *Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems*, Support Care Cancer 2013, 21(12), pp. 3279-3286.
-

19. Plan finansowy NFZ na 2013 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 64/2012/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 października 2012 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 rok
20. Plan finansowy NFZ na 2014 r. stanowiący załącznik do zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok
21. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
22. Rosen LS., Gordon D., Tchekmedyan S. 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 2003, 21(16) pp. 3150-3157
23. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 rok
24. Statystyka JGP: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (dostęp online 19.03.2014)
25. Ustawa z dnia 6 września 2001 r., Prawo farmaceutyczne, Dz.U.04.53.533
26. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
27. 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.)
28. 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
29. 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

-
30. 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
 31. 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
-