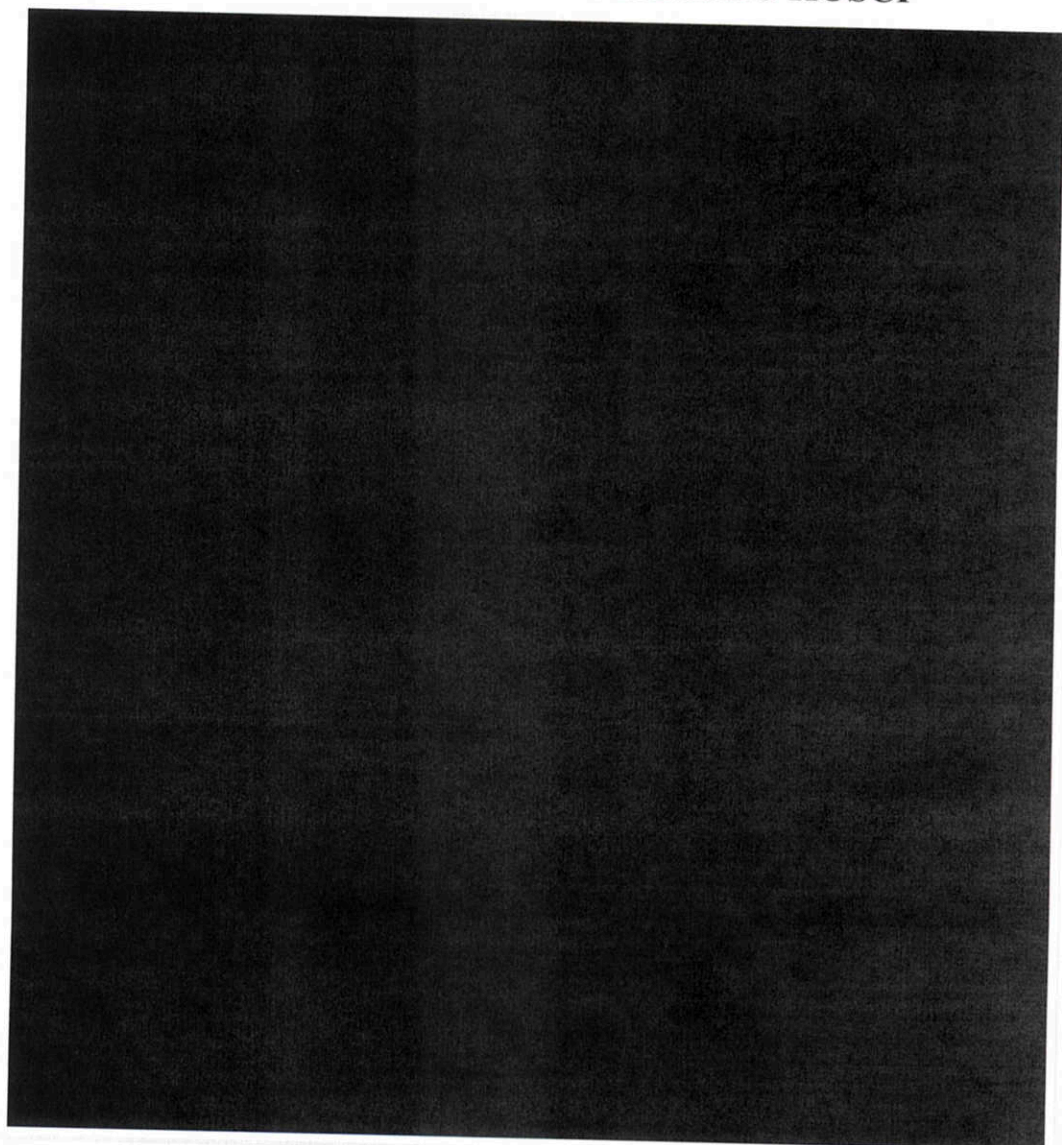


ANALIZA EKONOMICZNA

**PORÓWNANIE DENOSUMABU Z WYBRANYMI
OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W
ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM KOSTNYM U
PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU
KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI**



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy ekonomicznej jest porównanie opłacalności denosumabu (preparat XGEVA®) w dawce 120 mg podawanego podskórnie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z wybranymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w Polsce (klodronianem, kwasem zoledronowym i pamidronianem).

Metodyka Analizę przeprowadzono z zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jak i perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W celu porównania schematów leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości opracowano zmodyfikowany model Markowa z pamięcią. [REDACTED]

Wyniki *Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych* [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Terapia denosumabem jest **terapią dominującą** [REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto opakowania zawierającego 120 mg denosumabu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED] a więc jest wyższa od ceny proponowanej [REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Terapia denosumabem jest **terapią dominującą** [Redacted]

Maksymalna cena zbytu [Redacted]
[Redacted] a więc jest wyższa
od ceny proponowanej [Redacted]

[Redacted text block]

Wnioski

Terapia denosumabem jest **terapią dominującą** [Redacted]
[Redacted text block]

[REDACTED]

Nie wszystkie czynniki ryzyka wpływające na rozwój raka gruczołu krokowego zostały poznane. Jednak zwiększone ryzyko zachorowania związane jest na pewno z:

- wiekiem (raka gruczołu krokowego rozpoznaje się zazwyczaj po 60 roku życia),
- predyspozycją genetyczną (ryzyko zachorowania mężczyzny, którego krewni pierwszego stopnia chorowali lub chorują na ten nowotwór jest kilkakrotnie większe niż pozostałych). [1]

1.2.2. Przerzuty do układu kostnego w chorobach nowotworowych innych narządów

Definicja i patogeneza przerzutów do kości

Terminem „przerzut nowotworowy” (*metastasis*) określa się wtórne ognisko nowotworu złośliwego, bez łączności z guzem pierwotnym. [1]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozpoznanie przerzutów do kości

W rozpoznaniu przerzutów nowotworowych w kościach zastosowanie znajdują przede wszystkim badania obrazowe. Należą do nich:

- rentgen kości,
- tomografia komputerowa,
- magnetyczny rezonans jądrowy,
- scyntygrafia kości za pomocą ⁹⁹Technetu,
- PET. [1]

Epidemiologia przerzutów do kości

[REDACTED]

Powikłania kostne

[Redacted text block]

Ucisk rdzenia kręgowego

[Redacted text block]

Złamania patologiczne

[Redacted text block]

[Redacted text block] złamania kompresyjne kręgow. [Redacted text block]

[Redacted text block]

Postępowanie chirurgiczne

[Redacted text block]

Radioterapia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ból

Hiperkalcemia

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED] powikłanie kostne (ang. *Skeletal-Related Event, SRE*).

[REDACTED]

1.2.3. Wytyczne postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym

Rekomendacje dotyczące stosowania leków wpływających na strukturę kości u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w celu zapobiegania SRE nie są jednolite. [2]

Najnowsze wytyczne międzynarodowe (NCCN 2011) oraz polskie (PTOK i PUO 2011) rekomendują stosowanie denosumabu i kwasu zoledronowego u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, u których występują przerzuty do kości w celu zapobiegania SRE. Jednocześnie w porównaniu z kwasem zoledronowym, denosumab został uznany za lek o wyższej skuteczności. [2]

Starsze wytyczne, opublikowane przez EUA w 2010 roku (czyli sprzed rejestracji preparatu Xgeva®) zalecają stosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. [2]

NICE podobnie jak ESMO dopuszcza stosowanie bisfosfonianów w opiece paliatywnej jedynie przy nieskuteczności konwencjonalnych opcji terapeutycznych (radioterapia paliatywna, analgetyki). [2]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5. Komparatory

1.5.1. Kwas zoledronowy

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany (ATC: M05 BA 08). [1]

Mechanizm działania: polega na inhibicji resorpcji kości przez osteoklasty. Kwas zoledronowy ma duże powinowactwo do zmineralizowanej kości. Dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności

osteoklastów pozostaje niewyjaśniony. Kwas zoledronowy hamuje resorpcje nie zaburzając przy tym mechanizmu tworzenia i mineralizacji kości. [1]

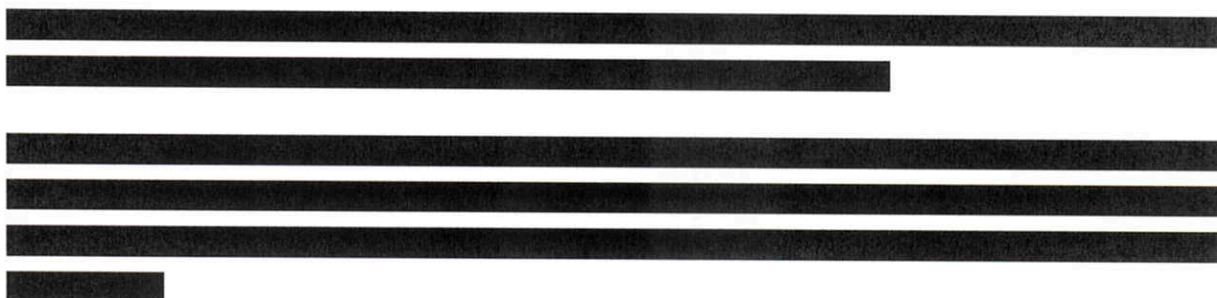
Wskazania do stosowania: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacja kości, hiperkalcemia) występującym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości, leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową. [1]

Działania niepożądane:

- obserwowane bardzo często: hipofosfatemia,
- obserwowane często: bóle głowy, niedokrwistość, zapalenie spojówek, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból, zaburzenia czynności nerek, gorączka, objawy grypopodobne, hipokalcemia, zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi,
- obserwowane niezbyt często: trombocytopenia, leukopenia, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, drżenie, niepokój, zaburzenia snu, niewyraźne widzenie, biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, duszność, kaszel, świąd, wysypka, wzmożona potliwość, kurcze mięśni, nadciśnienie, niedociśnienie, ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, reakcje nadwrażliwości, osłabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie) bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, hipomagnezemia, hipokaliemia. osteonekroza szczęki/żuchwy. [1]

Dawkowanie:

- zapobieganie powikłaniom kostnym: 4 mg co 3-4 tyg., i.v. w trwającej co najmniej 15 minut infuzji,
- hiperkalcemia: 4 mg co 3-4 tyg., i.v. w trwającej co najmniej 15 minut infuzji; należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku. [1]



1.5.2. Klodronian

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany (ATC: M05 BA 08). [1]

Mechanizm działania: zmniejsza resorpcję kości przez wpływ na osteoklasty. Mechanizm działania hamującego resorpcję kości u człowieka nie został całkowicie poznany. Nie wpływa na proces mineralizacji. Zwiększa wytrzymałość tkanki kostnej, zmniejsza stężenia wapnia we krwi (w przypadku hiperkalcemii). [1]

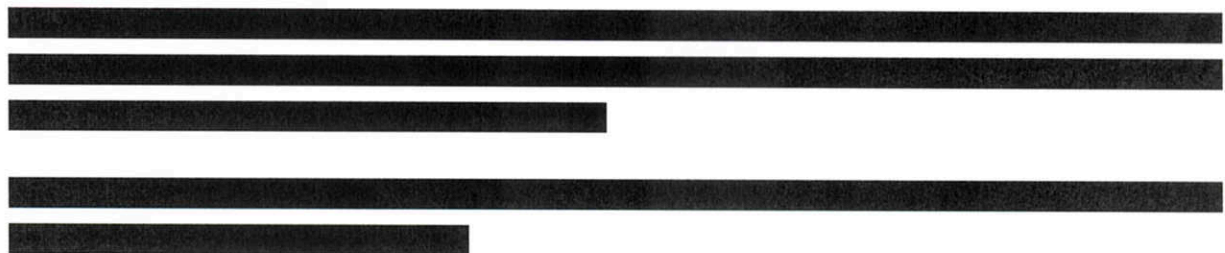
Wskazania do stosowania: hiperkalcemia w chorobach nowotworowych; osteoliza spowodowana chorobą nowotworową; zmniejszenie częstotliwości występowania przerzutów do kości w pierwotnym raku piersi. [1]

Działania niepożądane:

- obserwowane często: bezobjawowa hipokalcemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwykle w zakresie wartości prawidłowych), biegunka, nudności wymioty,
- obserwowane rzadko: objawowa hipokalcemia, zwiększone stężenie hormonu przytarczyc we krwi związane ze zmniejszonym stężeniem wapnia we krwi, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz (dwukrotnie powyżej normy bez współistniejących zaburzeń czynności wątroby), skórne reakcje nadwrażliwości,
- ponadto obserwowano: zaburzenie parametrów oddechowych u pacjentów z astmą aspirynową, reakcje nadwrażliwości przebiegające jako zaburzenia oddychania, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i białkomocz, ciężkie uszkodzenie nerek (szczególnie po bardzo szybkich infuzjach dożylnych dużych dawek klodronianu), pojedyncze przypadki niewydolności nerek (w rzadkich przypadkach zgony, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, najczęściej dikofenaku), silne bóle kości, stawów i (lub) mięśni oraz pojedyncze przypadki martwicy kości żuchwy, głównie u pacjentów wcześniej leczonych aminobisfosfonianami, takimi jak zoledronian i pamidronian. [1]

Dawkowanie:

- Hiperkalcemia: i.v. 300 mg rozcieńczone w 500 ml 0,9% roztworu NaCl. Po uzyskaniu normokalcemii leczenie kontynuuje się p.o. w dawce do 1,6 g/d. Jeśli rozpoczyna się leczenie postacią p.o., dawka początkowa wynosi 2,4–3,2 g/d.
- Osteoliza bez hiperkalcemii: p.o. 1,6 g 1 x/d lub w 2 dawkach podzielonych (maks. 3,2 g/d).
- Zmniejszanie częstości przerzutów do kości w pierwotnym raku piersi: p.o. zwykle 1,6 g 1 raz dziennie lub w 2 dawkach podzielonych (maks. 3,2 g/dzień). [1]



1.5.3. Pamidronian

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany (ATC: M05 BA 08). [1]

Mechanizm działania: polega na hamowaniu resorpcji tkanki kostnej. *In vitro* lek wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje zarówno formowanie się, jak i rozpuszczanie tych kryształów. Hamowanie

osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej *in vivo* może być przynajmniej częściowo zależne od wiązania się leku z mineralnymi składnikami tkanki kostnej. Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości i ich przekształcanie w dojrzałe formy. Jednak zasadniczy sposób działania *in vitro* i *in vivo* preparatu zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez związane z tkanką kostną bisfosfoniany. [1]

Wskazania do stosowania: leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów (przerzuty nowotworowe do kości z przewagą procesów litycznych), szpiczak mnogi, hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych, choroba Pageta kości. [1]

Działania niepożądane:

- obserwowane bardzo często: hipokalcemia, hipofosfatemia, gorączka, objawy grypopodobne,
- obserwowane często: objawowa hipokalcemia (parestezje, tężyczka), nadciśnienie tętnicze, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi odczyn w miejscu podania (ból, zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk, zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył), przemijające bóle kostne, stawowe, mięśniowe, uogólnione, nudności, wymioty, brak łaknienia, biegunka, zaparcie, ból brzucha zapalenie błony śluzowej żołądka, ból głowy, bezsenność, senność, niedokrwistość, małopłytkowość, limfocytopenia, hipokaliemia, hipomagnezemia, zapalenie spojówek, wysypka. [1]

Dawkowanie:

Nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia. Szybkość wlewu nie powinna być większa niż 60 mg/h (1 mg/min), a stężenie pamidronianu w płynie infuzyjnym nie większe niż 90 mg/250 ml. Dawkę 90 mg należy podawać w 250 ml płynu infuzyjnego, we wlewie trwającym 2 godziny. Jednakże, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i u pacjentów z hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych, nie zaleca się stosowania dawki większej niż 90 mg w 500 ml płynu infuzyjnego, we wlewie trwającym 4 godziny.

- leczenie przerzutów nowotworowych do kości z przewagą procesów litycznych oraz szpiczaka mnogiego: 90 mg w pojedynczym wlewie podawanym co 4 tygodnie.
- hiperkalcemia towarzysząca chorobie nowotworowej: dawka całkowita powinna być uzależniona od wyjściowego stężenia wapnia. Jeśli stężenie wapnia jest mniejsze niż 3 mmol/l, dawka wynosi 15-30 mg, stężenie 3-3,5 mmol/l - 30-60 mg, stężenie 3,5-4 mmol/l - 60-90 mg. W hiperkalcemii >4 mmol/l stosuje się 90 mg; pacjenci powinni zostać nawodnieni roztworem soli fizjologicznej przed rozpoczęciem lub w czasie stosowania preparatu. [1]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji [REDACTED]

Na podstawie wyników porównań klodronianu, kwasu zoledronowego i pamidronianu z placebo wykazano, że jedynym bisfosfonianem o udowodnionej skuteczności, w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, jest kwas zoledronowy. [1]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. METODYKA

2.1. Populacja docelowa

Zgodnie z zaleceniami analizowana interwencja jest wskazana w zapobieganiu powikłaniom kostnym (patologicznym złamaniami, uciskowi rdzenia kręgowego, radioterapii oraz operacji kości) u pacjentów z guzem litym. [5] Populację docelową niniejszej analizy stanowią jednak wyłącznie pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, ze względu na fakt, iż w tej populacji rozważane jest finansowanie denosumabu ze środków publicznych.

2.2. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.3. Horyzont czasowy

Analizę opracowano przy założeniu [REDACTED], przy czym ze względu na bardzo dużą śmiertelność pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, oznacza to w efekcie horyzont dożywności [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęta wartość horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) przedstawionymi w Zarządzeniu Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [6]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.9. Dyskontowanie

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych (QALY) na poziomie 3,5% rocznie zgodnie z wymogami wytycznych oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [6] Dodatkowo, w analizie wrażliwości, przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY), 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

2.10. Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Próg opłacalności zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. W niniejszej analizie przyjęto, że próg opłacalności dla QALY wynosi, zgodnie z wymogami AOTM oraz ustawą refundacyjną (Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywnościowego oraz wyrobów medycznych [28]), trzykrotność produktu krajowego brutto (PKB) na jednego mieszkańca. Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 [29], PKB per capita wyniosło 33 181 zł, a zatem próg opłacalności niniejszej analizy wynosi 99 543 zł. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. DANE ŹRÓDŁOWE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

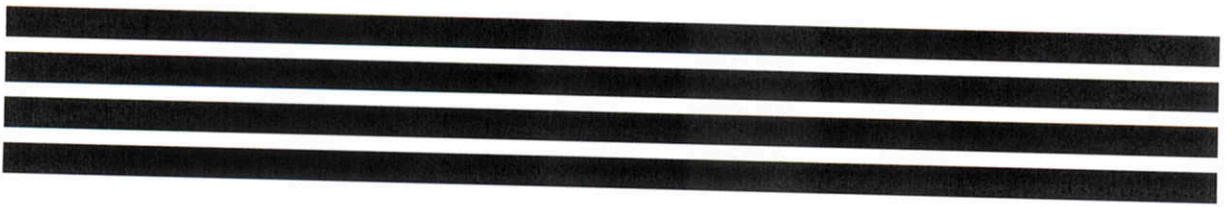
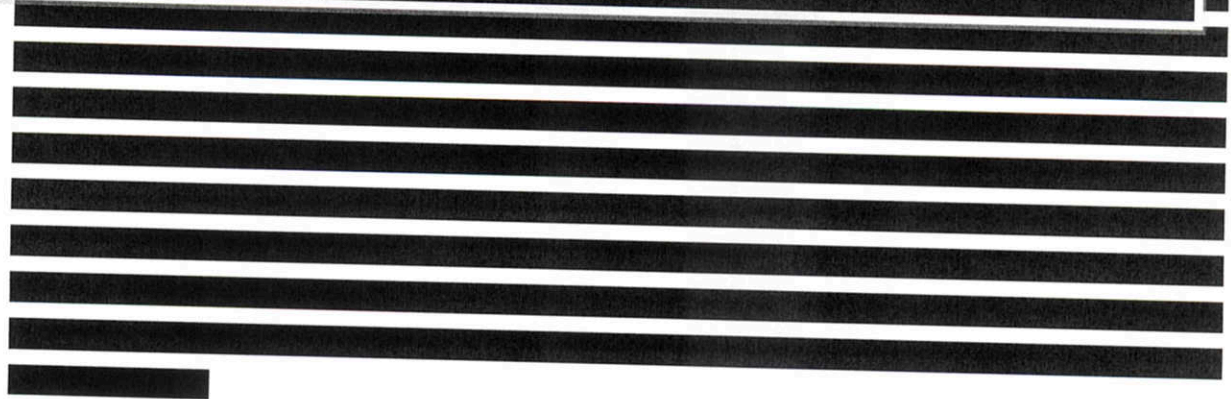
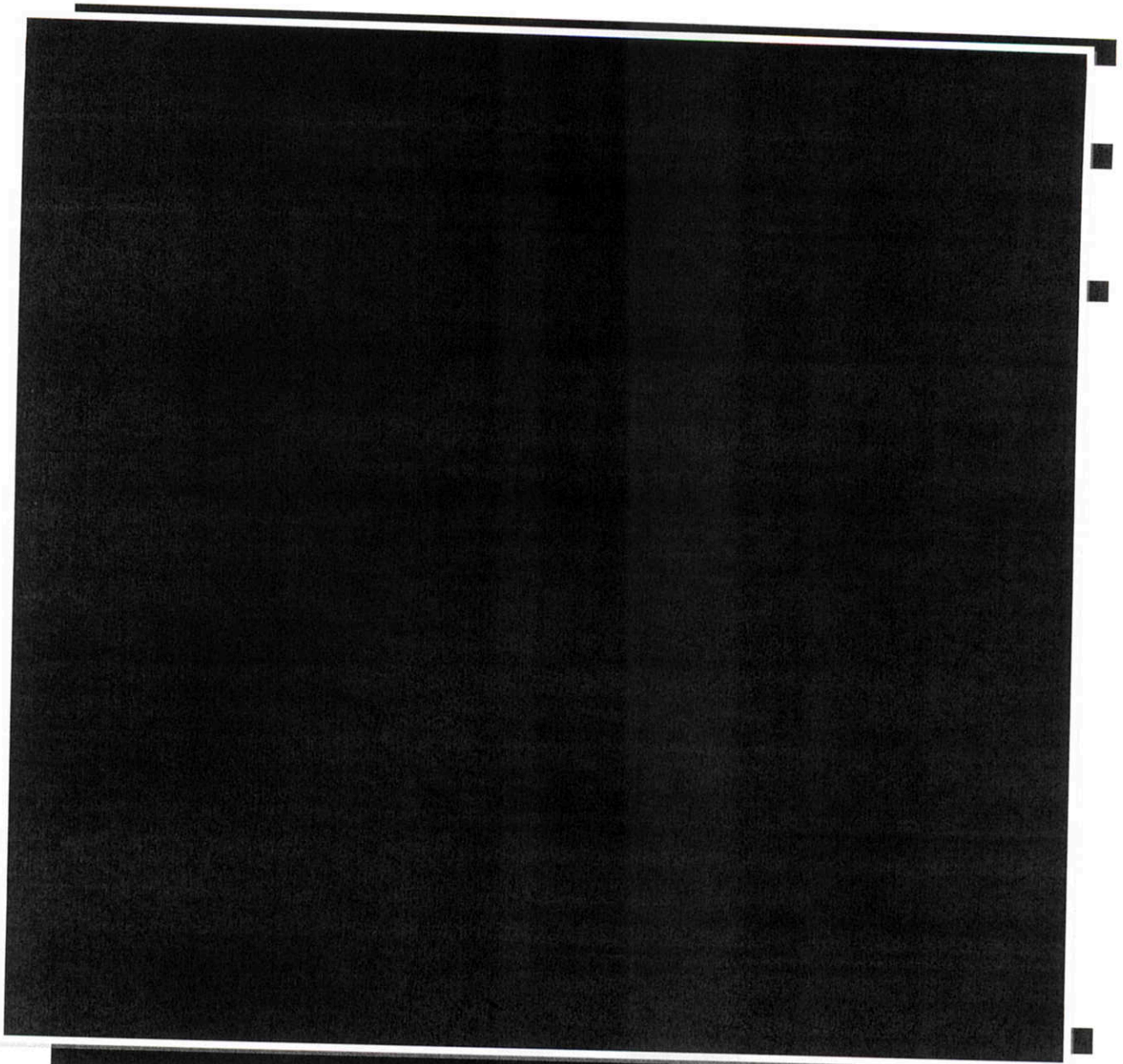
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

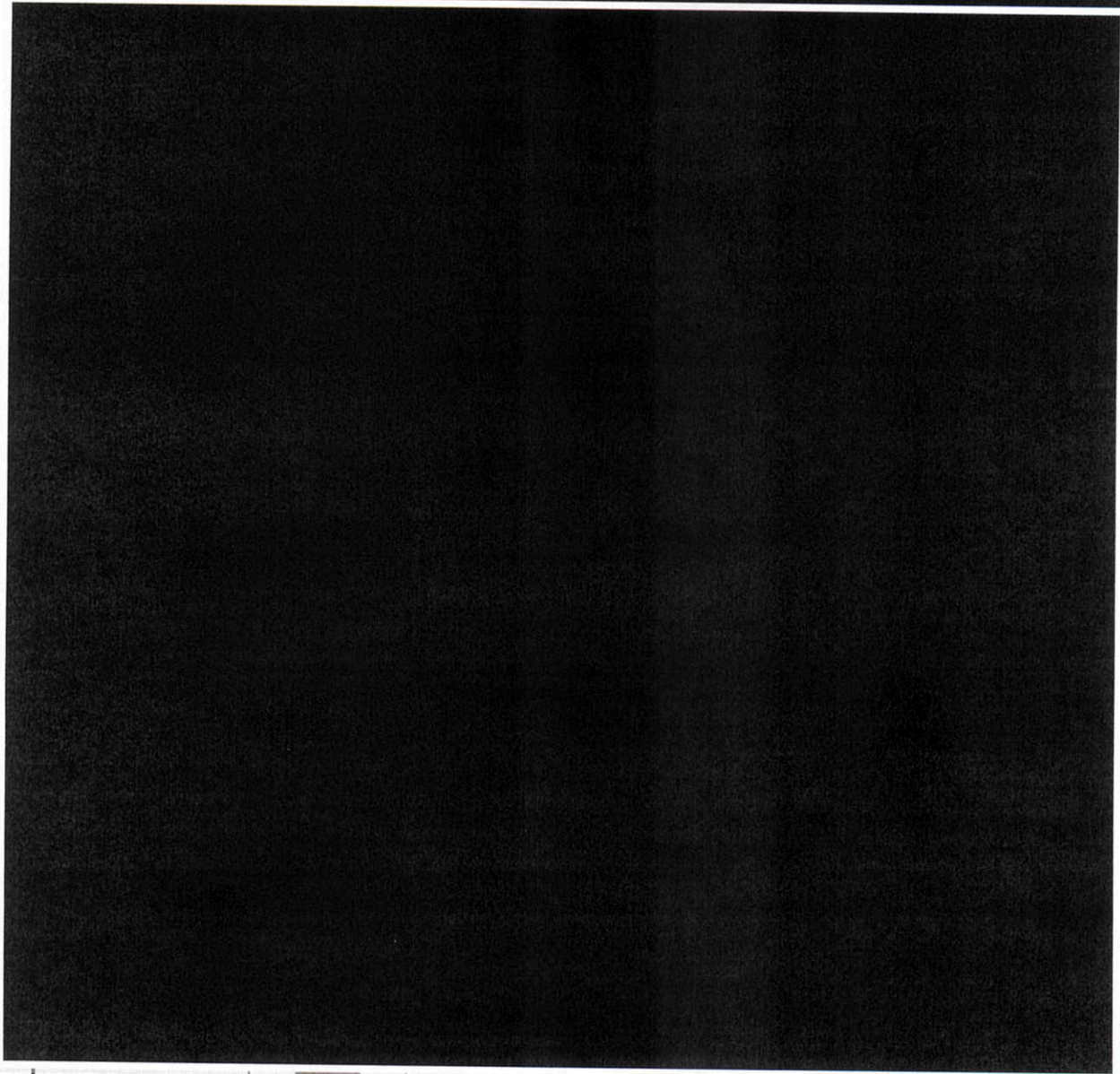
[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4. WALIDACJA MODELU

4.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Analizowano wyniki symulacji w przypadku użycia zerowych i skrajnych wartości parametrów wejściowych. Przeprowadzono analizę kodu zastosowanego w modelu pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

4.2. Walidacja zewnętrzna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

4.3. Walidacja konwergencji

W celu porównania wyników modelu wykorzystanego w niniejszej analizie do wyników innych istniejących modeli przeprowadzono wyszukiwanie publikacji zawierających analizy ekonomiczne dotyczące [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

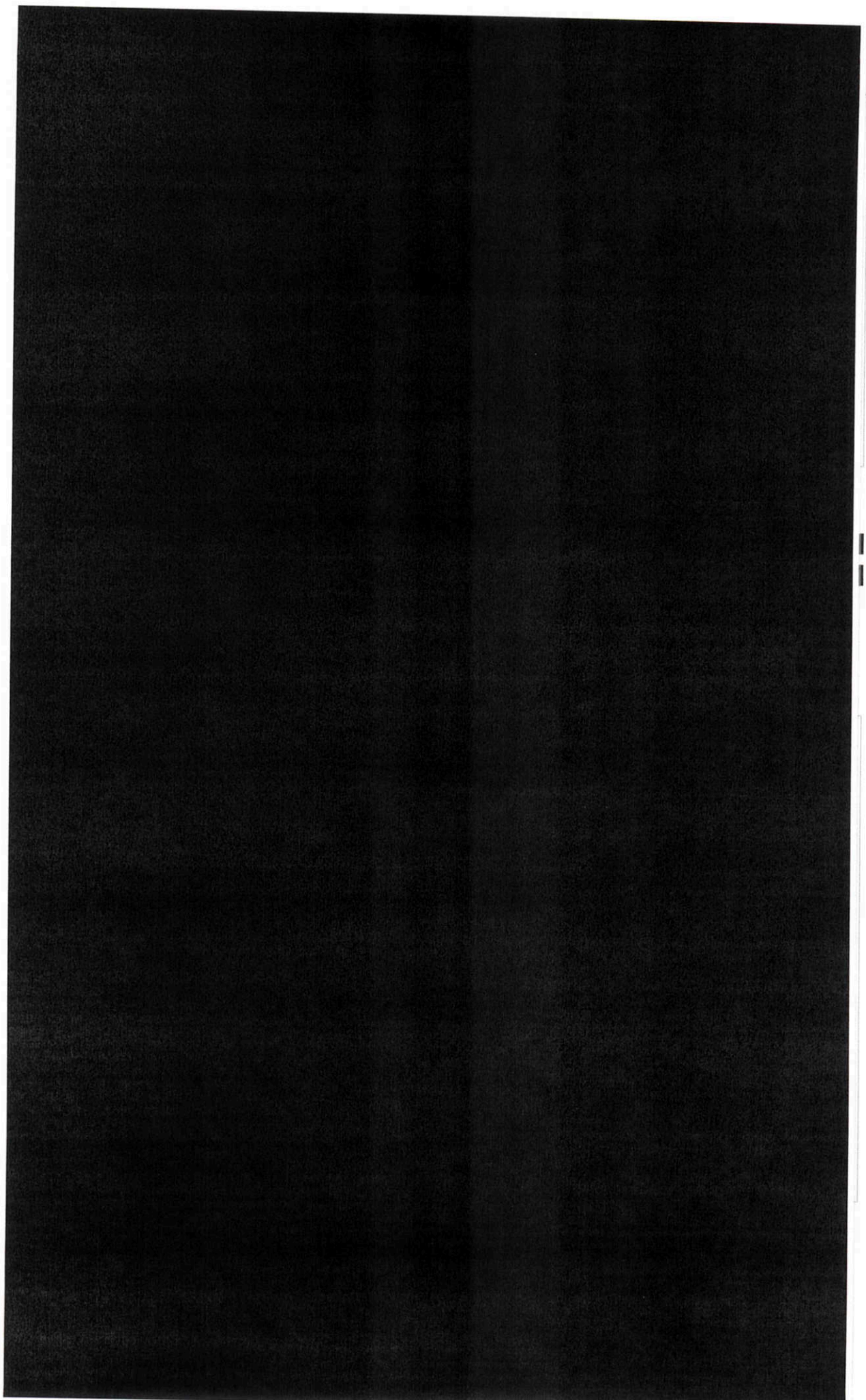
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]










[REDACTED]

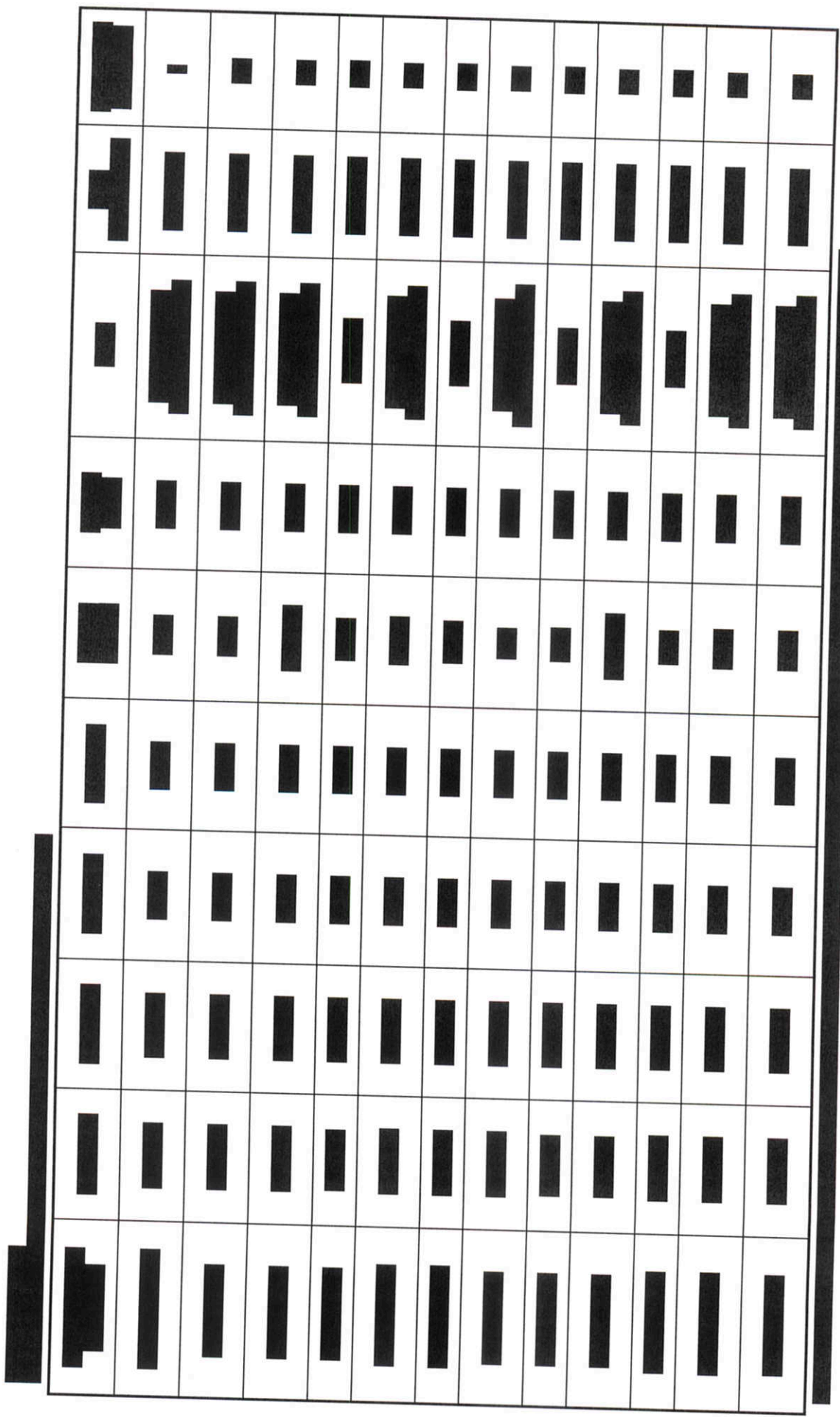
[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

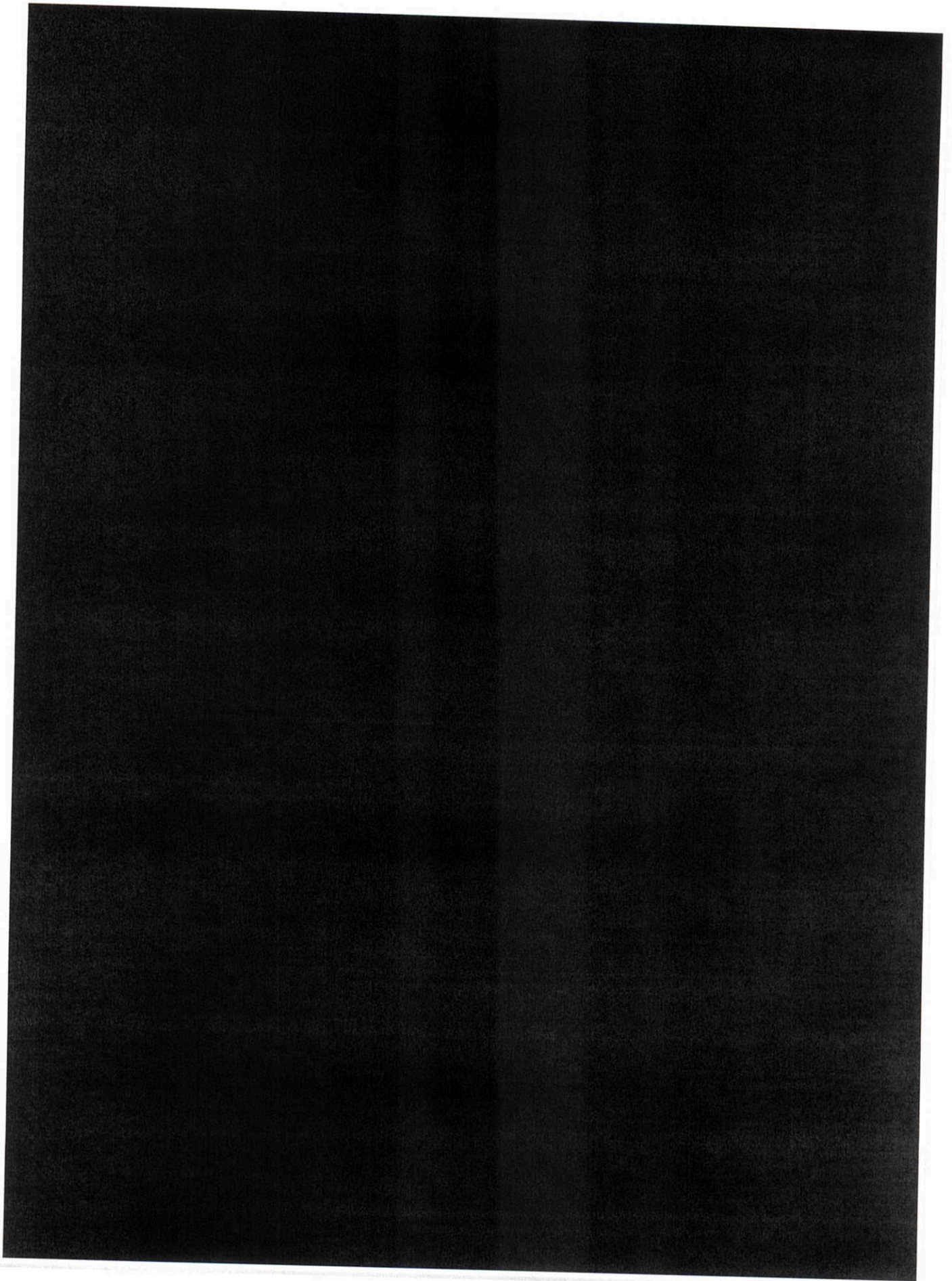
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

6. PODSUMOWANIE

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Terapia denosumabem jest terapią dominującą [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Terapia denosumabem jest terapią dominującą [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. **WNIOSKI**

Terapia denosumabem jest terapią dominującą [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. DYSKUSJA

Przeprowadzona analiza ekonomiczna miała na celu porównanie efektywności leczenia denosumabem w porównaniu do innych opcji terapeutycznych stosowanych w warunkach polskich w zapobieganiu powikłaniom kostnym towarzyszącym przerzutom do kości w raku gruczołu krokowego. [REDACTED] modelowano wykorzystując zmodyfikowany kohortowy model Markowa z pamięcią, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Preparaty powszechnie stosowane [REDACTED] i finansowane ze środków publicznych takie jak pamidronian i klodronian, wytyczne uznają za niewłaściwe do stosowania w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Także wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego potwierdzają brak skuteczności leczenia tymi bisfosfonianami. W niniejszej analizie wykazano, że zastosowanie terapii klodronianem lub pamidronianem to koszt poniesiony na leczenie pacjenta w horyzoncie dożywotnim [REDACTED]. Tymczasem, na podstawie wyników porównań klodronianu, kwasu zoledronowego i pamidronianu z placebo wykazano, że jedynym bisfosfonianem o udowodnionej skuteczności, w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


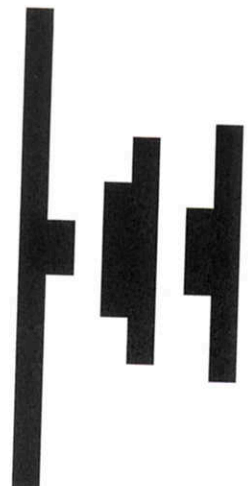
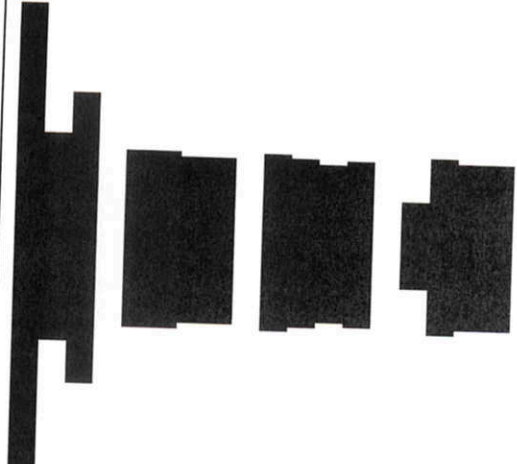




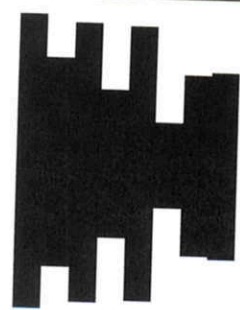
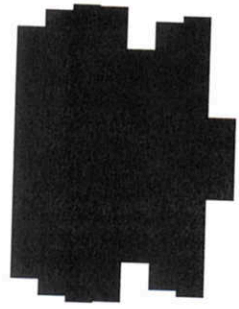

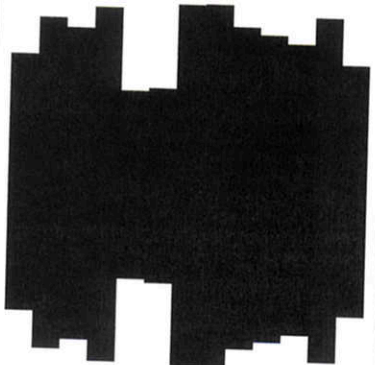
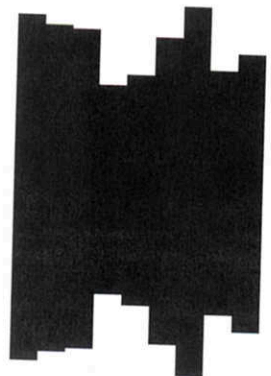



[REDACTED]


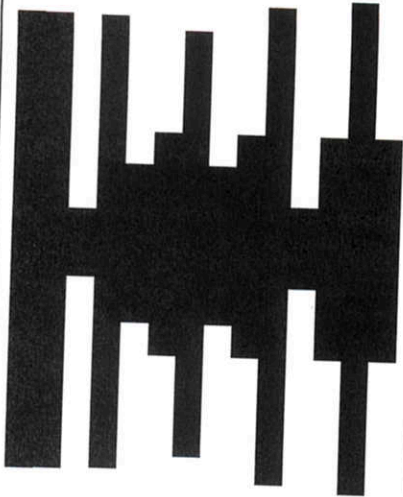

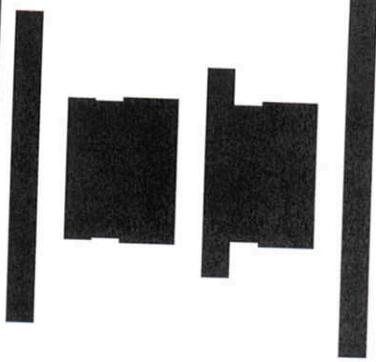





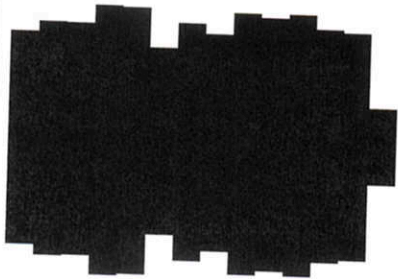
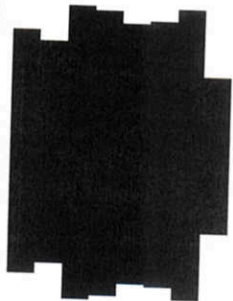


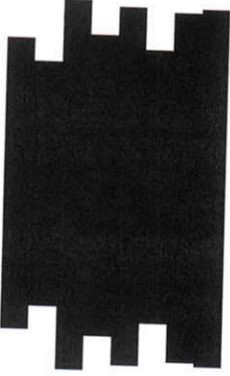
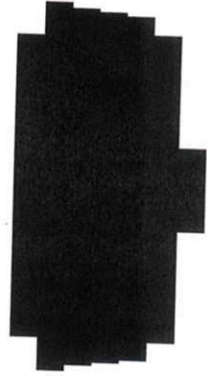
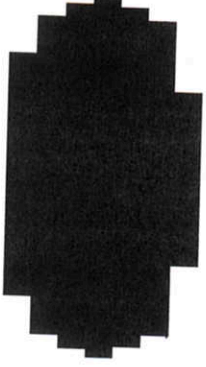


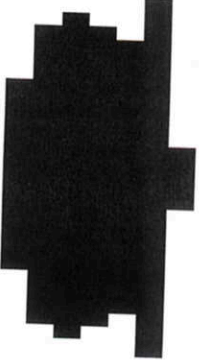

[REDACTED]


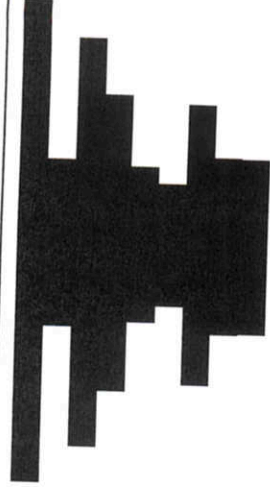

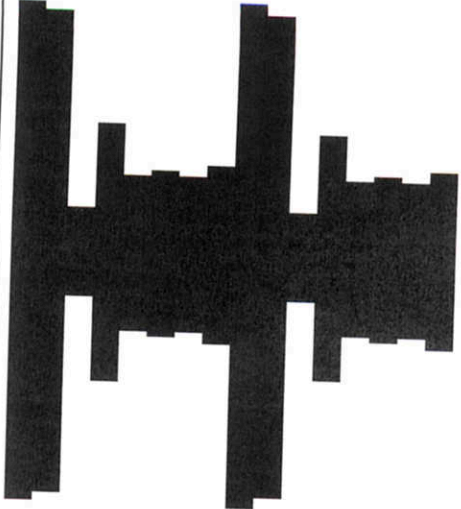






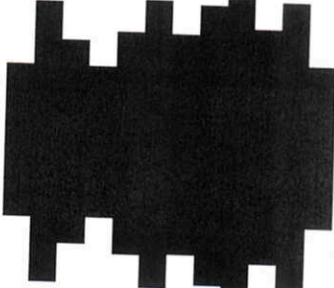
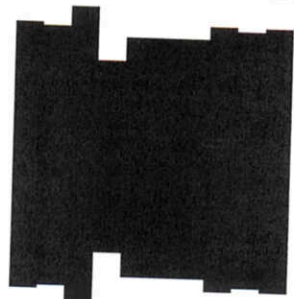

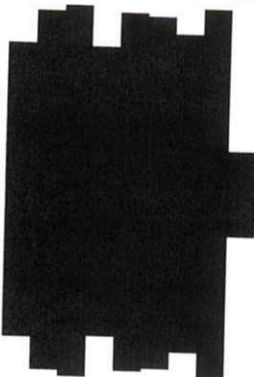
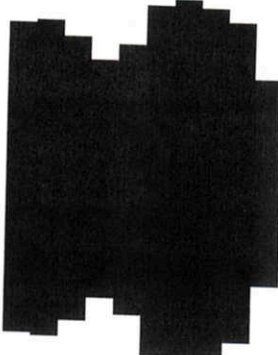
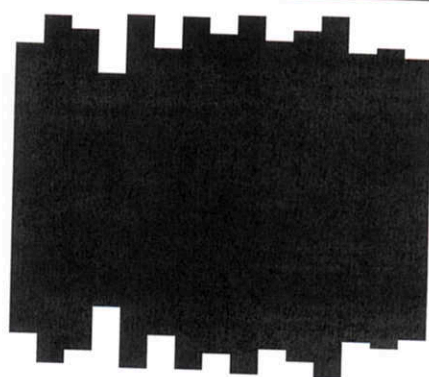


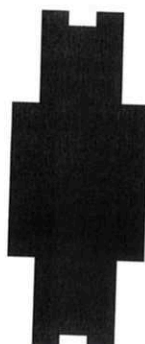

[REDACTED]


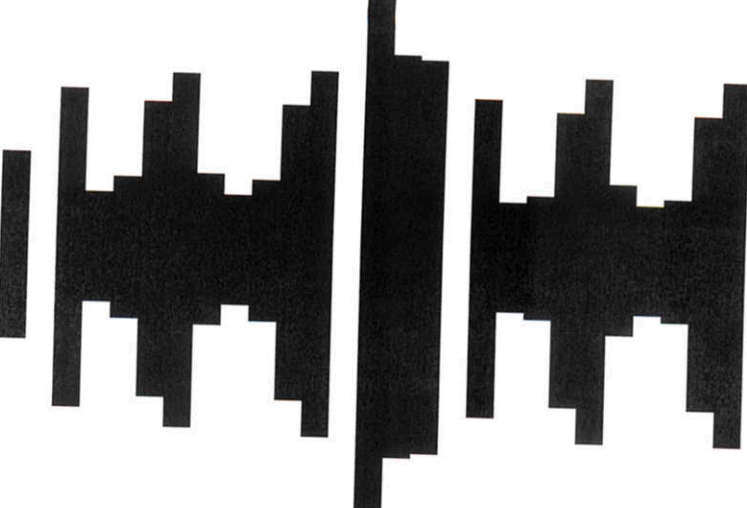

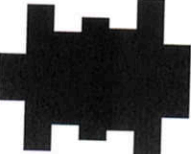

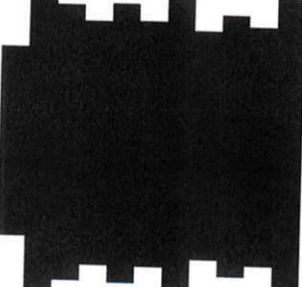




[REDACTED]


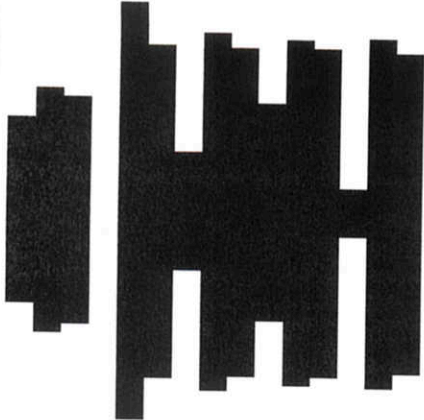



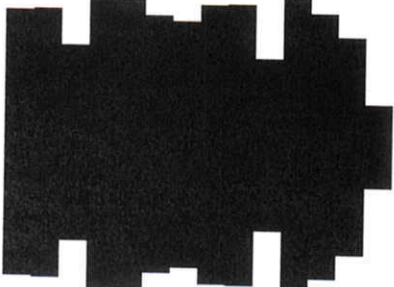

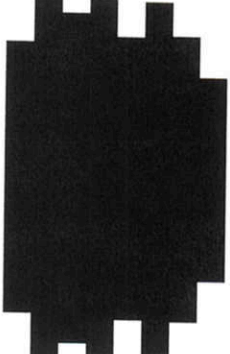


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

