

## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

**KWAS ZOLEDRONOWY (ZOMIKOS®) W PREWENCJI  
POWIKŁAŃ KOSTNYCH U PACJENTÓW  
Z ZAAWANSOWANYM, HORMONOOPORNYM RAKIEM  
GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI**

Wersja 1.00



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Vipharm S.A.**

Ul. A. i F. Radziwiłłów 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Wprowadzenie do analizy .....</b>	<b>10</b>
1.1. Problem zdrowotny.....	10
1.1.1. Rak gruczołu krokowego.....	10
1.1.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka.....	10
1.2. Stan aktualny.....	16
1.3. Technologia oceniana – kwas zoledronowy.....	17
1.4. Interwencje zastępowane.....	20
1.4.1. Kwas kłodronowy .....	20
1.4.2. Kwas pamidronowy.....	21
1.4.3. Denosumab.....	23
1.5. Założenia analizy.....	23
<b>2. Metodyka i dane źródłowe .....</b>	<b>26</b>
2.1. Cel analizy .....	26
2.2. Perspektywa analizy.....	26
2.3. Horyzont czasowy analizy .....	26
2.4. Źródła danych .....	26
2.4.1. Populacja wszystkich pacjentów, u których wnioskowana terapia może być zastosowana .....	26
2.4.2. Populacja docelowa .....	28
2.4.3. Populacja leczona (pacjenci pełnorocznici) .....	30
2.4.4. Populacja, w której wnioskowana terapia jest obecnie stosowana .....	30
2.4.5. Udziały leków w rynku – scenariusz aktualny .....	31
2.4.6. Udziały kwasu zoledronowego w rynku – scenariusz prognozowany .....	33
2.4.7. Zastępowanie technologii alternatywnych przez kwas zoledronowy.....	36
2.4.8. Zużycie zasobów .....	37
2.4.9. Koszty .....	39
2.5. Forma analizy .....	44
2.6. Sposób przeprowadzenia analizy .....	44
2.7. Analiza wrażliwości .....	45
<b>3. Wyniki .....</b>	<b>47</b>
3.1. Liczebność populacji .....	47

3.2.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	48
3.2.1.	Scenariusz aktualny.....	48
3.2.2.	Scenariusz prognozowany.....	50
3.2.3.	Wydatki inkrementalne.....	51
3.2.4.	Analiza wrażliwości.....	53
3.3.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	55
3.3.1.	Scenariusz aktualny.....	55
3.3.2.	Scenariusz prognozowany.....	56
3.3.3.	Wydatki inkrementalne.....	58
3.3.4.	Analiza wrażliwości.....	59
<b>4.</b>	<b>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....</b>	<b>62</b>
4.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	62
4.2.	Aspekty etyczne i społeczne.....	62
<b>5.</b>	<b>Podsumowanie.....</b>	<b>64</b>
<b>6.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>67</b>
<b>7.</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>71</b>
<b>10.</b>	<b>Spis elementów.....</b>	<b>74</b>
<b>11.</b>	<b>Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia.....</b>	<b>76</b>
<b>12.</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>78</b>
12.1.	Zapadalność na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości.....	78
12.2.	Populacja leczonych pacjentów – prawdopodobieństwo porzucenia leczenia.....	80
12.3.	Liczba pacjentów z powikłaniami kostnymi.....	80
12.4.	Dane o lekach.....	82

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ARIMA</b>	Zintegrowany autoregresyjny proces średniej ruchomej ( <i>Autoregressive Integrated Moving Average</i> )
<b>BSC</b>	Terapia podtrzymująca ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dzienna ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne grupy pacjentów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>RGK</b>	Rak gruczołu krokowego
<b>RP</b>	Rak piersi
<b>SRE</b>	Powikłania kostne ( <i>Skeletal Related Events</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz płatnika publicznego i pacjentów (perspektywa poszerzona, NFZ+pacjent) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego (preparat Zomikos<sup>®</sup>) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

### Metodyka

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej perspektywy płatnika. Zdefiniowano populację docelową dla kwasu zoledronowego zgodnie z jego wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi. Wielkość populacji docelowej oszacowano kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów, oraz wyniki badań epidemiologicznych (Norgaard 2010 [1], Hess 2006 [2]). Na podstawie prognozy liczby zgonów spowodowanych rakiem gruczołu krokowego w latach 1999-2010 w Polsce oraz wyników powyższych badań wyznaczono liczbę nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Następnie, uwzględniając śmiertelność chorych, oszacowano liczebność populacji docelowej w latach objętych analizą (2014-2016).

Oszacowano średnie zużycie zasobów oraz średnie koszty związane z leczeniem pacjentów w kolejnych miesiącach terapii. Uwzględniono przy tym leki stosowane w prewencji powikłań kostnych, ich podanie, leczenie powikłań kostnych, jak również – jako opcję analizy – leczenie działań niepożądanych oraz konieczność suplementacji wapnia i witaminy D. Założono utworzenie oddzielnej grupy limitowej dla kwasu zoledronowego.

Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2014–2016 dla dwóch scenariuszy: aktualnego – przy założeniu, że kwas zoledronowy nie jest finansowany ze środków publicznych oraz prognozowanego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych. Obliczono koszty inkrementalne, czyli różnicę między wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym dla obu perspektyw analizy.

## ■ Wyniki

### Uwzględniony RSS

#### SCENARIUSZ AKTUALNY

##### *Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynosić będą [REDACTED]

##### *Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynosić będą [REDACTED]

#### SCENARIUSZ PROGNOZOWANY

##### *Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków wynosić będą [REDACTED]

##### *Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków wynosić będą [REDACTED]

#### WYNIKI INKREMENTALNE

##### *Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków będą [REDACTED]



*Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków będą [REDAKTOWANE]

**Nieuwzględniony RSS**

SCENARIUSZ AKTUALNY

*Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynosić będą [REDAKTOWANE]

*Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynosić [REDAKTOWANE]

SCENARIUSZ PROGNOZOWANY

*Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków wynosić będą [REDAKTOWANE]

*Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków wynosić będą [REDAKTOWANE]



## WYNIKI INKREMENTALNE

### *Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków będą [REDACTED]

### *Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków będą [REDACTED]

## Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

### 1.1. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w analizie klinicznej [3]. Poniżej przedstawiono wybrane informacje istotne z punktu widzenia analizy wpływu na budżet.

#### 1.1.1. Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego (RGK), zwany również rakiem stercza lub rakiem prostaty, to nowotwór złośliwy, wywodzący się pierwotnie z obwodowej części gruczołu krokowego. Pod względem histologicznym RGK stanowi najczęściej gruczolakorak, inne typy histologiczne występują niezwykle rzadko.[4]

#### 1.1.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka

RGK stanowi jeden z najczęstszych typów nowotworów złośliwych diagnozowanych wśród mężczyzn, oraz jest drugą co do częstości przyczyną zgonu z powodu chorób nowotworowych w Polsce i na świecie. [5] W Europie na 1000 mężczyzn poddawanych badaniom przesiewowym RGK wykrywany jest w 214 przypadkach. [6] Zgodnie z danymi publikowanymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2010 roku odnotowano 9273 nowe przypadki RGK, co stanowiło 13,24% zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe. Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności wynosiły w 2010 roku odpowiednio 32,3/100 tys. oraz 12,4/100 tys. mężczyzn (Wykres 1).

Wykres 1.  
Najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w 2010 roku



W ostatnich latach obserwuje się tendencje wzrostowe w zakresie liczby diagnozowanych przypadków RGK. Wzrost wykrywalności tego nowotworu związany jest ze zwiększającą się świadomością prozdrowotną pacjentów, częściej poddających się rutynowym badaniom przesiewowym, a także z postępem nauki w zakresie udoskonalania technik diagnostycznych. Nie bez związku pozostaje również zjawisko stale starzejącej się populacji i wydłużania średniego przeżycia. Szacuje się, że w Polsce roczne tempo wzrostu zapadalności w ostatniej dekadzie XX wieku wyniosło 2,5%. [7]

W ostatnich latach w Polsce obserwowany jest wzrost liczby zgonów z powodu raka gruczołu krokowego. W 2010 roku był on przyczyną 3940 zgonów [8] (Tabela 1). W 2015 roku spodziewany jest wzrost liczby zgonów do około 5000 (przy wzroście liczby zachorowań do ponad 13 500).[9]

Tabela 1  
Liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1999–2010[8]

Przyczyna/ Rok	Liczba zgonów z powodu RGK w kolejnych latach na przestrzeni 1999-2010 roku											
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Rak gruczołu krokowego	2 911	3 147	3 365	3 488	3 390	3 578	3 592	3 681	3 932	3 892	4 042	3 940

Dane epidemiologiczne wskazują na wyraźną zależność pomiędzy zachorowalnością na RGK a wiekiem pacjentów oraz zamieszkiwaną strefą geograficzną i pochodzeniem etnicznym. Nowotwór ten stanowi około 15% wszystkich rozpoznanych nowotworów u mężczyzn w krajach rozwiniętych i około 4% w krajach rozwijających się. [6] W Polsce również obserwuje się zależności pomiędzy

zamieszkiwanym regionem a zachorowalnością na RGK. Najwyższy współczynnik zapadalności raportowano w 2010 r. w KRN dla województw: pomorskiego oraz lubuskiego, najniższe natomiast dla warmińsko-mazurskiego oraz łódzkiego (Tabela 2).

Zachorowalność zwiększa się również wraz wiekiem pacjentów. RGK niezwykle rzadko diagnozowany jest u mężczyzn przed 40 r.ż., natomiast po 65 r.ż. częstość wykrywania nowych przypadków stanowi blisko 80% wszystkich zachorowań w tej grupie wiekowej.

Współczynniki zapadalności w Polsce aktualne na rok 2010 r. w zależności od województwa oraz grup wiekowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.  
Współczynniki zapadalności na RGK w Polsce wg KRN na rok 2010 w zależności od województwa i wieku

Kolejność według współczynnika zapadalności (w województwach)	Województwo	Wartość współczynnika zapadalności ogółem	Podział na grupy wiekowe		
			<40 lat	40-59 lat	>60 lat
1	POMORSKIE	45,9	0	22,1	375
2	LUBUSKIE	41,4	0	16,3	344,8
3	KUJAWSKO-POMORSKIE	35,8	0	18,2	291
4	WIELKOPOLSKIE	35,8	0	17,2	293
5	PODKARPACKIE	34,5	0,1	19,9	275,3
6	MAZOWIECKIE	33,2	0	15,9	271,3
7	ŚLĄSKIE	33,2	0	17,7	268,2
8	LUBELSKIE	33,1	0	12,8	276,5
9	PODLASKIE	33	0	17,8	265,7
10	MAŁOPOLSKIE	31,8	0	19,5	252
11	ZACHODNIOPOMORSKIE	28	0	15,6	224,8
12	DOLNOŚLĄSKIE	27,9	0	13,9	227
13	ŚWIĘTOKRZYSKIE	27,9	0	13,2	228,8
14	OPOLSKIE	24,7	0	12,2	201,2
15	WARMIŃSKO-MAZURSKIE	23,5	0	12,9	189,2
16	ŁÓDZKIE	23,1	0	12,1	187,3
	POLSKA ŁĄCZNIE	32,3	<0,1	16,4	262,4

Wśród czynników ryzyka RGK innych niż uwarunkowania geograficzne i wiekowe, wymieniane jest również obciążenie genetyczne. Prawdziwa postać dziedziczna (nowotwór występuje u > 3 krewnych lub u  $\geq 2$ , u których RGK powstał przed 55. rokiem życia) występuje u około 9% wszystkich nowotworów stercza. [5, 6]

Do czynników egzogennych mogących mieć wpływ na ryzyko rozwoju RGK zalicza się również:

- duże spożycie tłuszczów zwierzęcych,

- otyłość,
- zakażenia bakteryjne (dwoinka rzeżączki, krętek błady, *Chlamydia trachomatis*),
- zakażenia wirusowe (wirus opryszczki zwykłej, brodawczak ludzki typu 16 i 18, cytomegalia),
- wczesne rozpoczęcie życia seksualnego (przed 15. rokiem życia),
- zwiększone stężenie hormonów płciowych,
- przewlekłe zapalenie stercza z towarzyszącym zanikiem gruczołów. [5]

#### 1.1.2.1. Przebieg choroby i przerzuty do kości

RGK powstaje zwykle w obwodowej strefie stercza, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej. Najczęściej ma charakter wielogniskowy. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonervowych i naciekanie tkanek sąsiednich (lokalne zaawansowanie). W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstawania wodonercza i niewydolności nerek. [4, 7]

Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty odległe, rozprzestrzeniające się drogą krwionośną oraz limfatyczną:

- do węzłów chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zasłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych),
- przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie).

Pojawienie się nawet charakterystycznych objawów sugerujących obecność przerzutów do kości nie jest wystarczające do postawienia ostatecznej diagnozy. W celu rozpoznania przerzutów nowotworowych w kościach wykonuje się szereg badań diagnostycznych:

- rentgen kości,
- scyntygrafia kości za pomocą <sup>99m</sup>Technetu,
- tomografia komputerowa,
- magnetyczny rezonans jądrowy,
- pozytonowa tomografia emisyjna (PET).

W ocenie dynamiki procesu przerzutowego wykorzystuje się także pomiar poziomu markerów obrotu kostnego, do których zalicza się: N-telopeptydy (NTX), pirydynolinę (Pyr) i deksopirydynolinę (DPYr) w moczu, parathormon (PTH), C-terminalny telopeptyd łańcucha α1 kolagenu (CTX), frakcję kostną fosfatazy alkalicznej (bALP). [10]

#### 1.1.2.2. Epidemiologia przerzutów do kości

Pomimo, że w przebiegu guzów litych prawie wszystkich narządów mogą się pojawić przerzuty do kości, niektóre nowotwory mają szczególną predylekcję do układu kostnego. Zmiany kostne występują najczęściej u chorych na szpiczaka plazmocytozy (80-100% przypadków), raka gruczołu



krokowego (70-75% przypadków), raka piersi (60-75% przypadków), raka tarczycy (50% przypadków), raka płuca (30-40% przypadków), czerniaka (15-40% przypadków) i raka nerki (20-25% przypadków). [11]

Dane literaturowe wskazują, że przerzuty do kości występują u niemal wszystkich pacjentów w naturalnym przebiegu choroby, u około 65-90% mężczyzn z zaawansowanym RGK stwierdza się zmiany kostne. [12, 13] Prawie 10% pacjentów żyje 5 do 10 lat po pierwszej diagnozie przerzutu kostnego. W przypadku raka gruczołu krokowego mediana przeżycia wynosi 2 do 3 lat. [13] W przypadku przerzutów nowotworowych do kości czas przeżycia chorych zależy od utkania histologicznego nowotworu, rodzaju leczenia, stopnia zaawansowania, stanu sprawności oraz wieku chorego. [14]

Epidemiologia przerzutów nowotworu do kości opisana została szerzej w Duńskim Narodowym Rejestrze Pacjentów, uwzględniającym wszystkich pacjentów z RGK leczonych w Danii w latach 1999–2007. Łącznie populację docelową stanowiło 23 087 pacjentów, a średni okres obserwacji wyniósł 2,2 roku. W momencie rozpoznania nowotworu przerzuty do kości były obecne u 3% (n = 569) pacjentów, z których 43,6% (n = 248) doświadczyło powikłań kostnych w okresie obserwacji. Spośród pozostałych 22 404 pacjentów u 11,5% (n = 2 578) zdiagnozowano przerzuty w okresie obserwacji, w tym u 5,9% (n = 1 329) wystąpiły powikłania kostne, będące następstwem przerzutów. [1]

### 1.1.2.3. Powikłania kostne

Powikłania, mające swe źródło w patologicznych procesach zachodzących w kościach, opisano zbiorczym terminem SRE (ang. *skeletal-related event*). Zmiany kostne mogą wiązać się bezpośrednio z obecnością w kościach komórek nowotworowych, jak również mogą występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. analogi gonadoliberyny u chorych na RGK, czy antyestrogeny i inhibitory aromatazy u chorych na raka piersi). Patomechanizm zdarzeń kostnych może być złożony i z tego powodu wyróżnia się:

- zdarzenia kostne spowodowane nowotworem (ang. *cancer-induced bone disease*),
- stany utraty tkanki kostnej wywołane leczeniem nowotworu (ang. *cancer treatment-induced bone loss*). [11]

W literaturze brak jest jednoznacznego stanowiska i wytycznych w zakresie definicji i składowych SRE. W większości przypadków w skład SRE wchodzi następujące zdarzenia:

- złamania patologiczne kręgow lub kości,
  - ucisk na rdzeń kręgowy,
  - konieczność leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.
- [11, 15]



Dodatkowo część protokołów badań w skład tego punktu końcowego zalicza także występowanie hiperkalcemii [16], w innych badaniach natomiast hiperkalcemie nie są brane pod uwagę, a do definicji SRE zaliczana jest z kolei zmiana leczenia przeciwnowotworowego [17, 18].

U pacjentów obserwuje się również występowanie bólu kostnego. [11, 15]

Łączna częstość zdarzeń kostnych w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego oraz przerzutami do kości wynosi 49%. Oszacowano, że średnia częstość występowania poszczególnych składowych SRE w przebiegu raka gruczołu krokowego wynosi dla:

- zdarzeń wymagających napromieniania kości - 33%,
- złamań patologicznych - 25%,
- hiperkalcemii - 25%,
- kompresji rdzenia kręgowego - 8% i
- zdarzeń wymagających zastosowania interwencji chirurgicznej - 4% [11]

Zgodnie z danymi literaturowymi SRE znacząco pogarszają jakość życia pacjentów oraz negatywnie wpływają na przeżycie. [1]

**Złamania patologiczne:** w przebiegu raka gruczołu krokowego złamania patologiczne występują u 3% chorych z przerzutami nowotworowymi do kości. Złamania następują samoistnie lub są skutkiem niewielkiego urazu. Mogą również nasilać ból i powodować ograniczenie sprawności chorego. Najczęściej złamaniom ulegają żebra, kręgi oraz bliższe nasady kości długich.

**Ucisk rdzenia kręgowego** jest bardzo ciężkim powikłaniem przerzutów nowotworów do kości. Ponad 50% przypadków ucisku rdzenia kręgowego występuje u pacjentów z rakiem piersi, płuc i gruczołu krokowego. Do powikłania tego może dojść w wyniku złamania patologicznego kręgu lub na skutek rozrostu przerzutu w kości kręgu, co prowadzi do uszkodzenia neurologicznego, następowego niedowładu i najczęściej nieodwracalnego paralizu. Powikłanie to jest obecne u 5-10% pacjentów umierających z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej. Najczęstszym, występującym u ponad 95% chorych, objawem ucisku rdzenia kręgowego jest ból pleców. Często występuje też osłabienie siły kończyn. W momencie stwierdzenia powikłania tylko około 18% pacjentów jest w stanie samodzielnie chodzić. Pozostałe objawy to parestezje, zaburzenia czucia oraz drętwienie palców rąk i nóg. Mediana przeżycia pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego wynosi 2 do 3 miesięcy. Po roku od diagnozy przeżywa 17%, natomiast po 18 miesiącach 10% chorych. [19]

**Hiperkalcemia**, czyli podwyższenie poziomu wapnia we krwi, jest jednym z najczęstszych zaburzeń metabolicznych w przebiegu chorób nowotworowych. Powstaje w wyniku rozrostu przerzutu nowotworowego i związanego z tym nadmiernego uwalniania wapnia z kości. W ogólnej populacji chorych na nowotwory problem hiperkalcemii dotyka 5–10% chorych, także tych bez przerzutów do kości. [20] Hiperkalcemia może być bezobjawowa lub objawowa. Najczęściej obserwuje się zaburzenia pragnienia, oligurie, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, arytmie, nudności. [20, 21]

**Ból:** przerzuty do kości są najczęstszą przyczyną bólu nowotworowego i często wymagają podjęcia paliatywnej radioterapii. Nierzadko pierwszym objawem choroby są bóle związane z przerzutami do kości, często podawane przez pacjentów, jako bóle reumatyczne lędźwi, miednicy czy biodra. [4, 22] U pacjentów leczonych z powodu nowotworu z utrzymującym się długotrwale bólem kości, należy podejrzewać przerzuty do kości.[4, 22]

## 1.2. Stan aktualny

Zgodnie z polskimi wytycznymi, terapię paliatywną w zapobieganiu powikłaniom kostnym wdraża się u pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami do kości oraz z progresją biochemiczną (wzrost PSA). W grupie leków, których skuteczność w prewencji niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE) została potwierdzona klinicznie wyliczne wymieniają kwas zoledronowy oraz denosumab (w dawkach zgodnych ze wskazaniem). Wytyczne wskazują także, że w terapii zaawansowanego RGK możliwie jest również stosowanie kłodronianu, przy czym powinno się ono ograniczać do leczenia hiperkalcemii, ponieważ nie wykazano wpływu kwasu kłodronowego na redukcję SRE[3].

Aktualnie w Polsce pacjenci z RGK z przerzutami do kości posiadają nieodpłatny dostęp jedynie do kwasu kłodronowego w podaniu doustnym (preparaty Bonefos® oraz Sindronat®), a także kwasu pamidronowego w podaniu dożylnym (preparaty Pamidronat medac®, Pamifos®, Pamitor®). Forma dożylna kwasu kłodronowego nie jest objęta finansowaniem ze środków publicznych. Dokładne wskazanie refundacyjne, powyżej opisanych preparatów znajdujących się w wykazie, dotyczy terapii przerzutów osteolitycznych w chorobach nowotworowych.

Kwas zoledronowy, denosumab oraz inne bisfosfoniary dostępne w Polsce (kwas ibandronowy<sup>1</sup>) nie są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.

Koszty miesięcznej terapii są najniższe przy stosowaniu aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych (doustny kwas kłodronowy oraz kwas pamidronowy). Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) miesięczny koszt terapii tymi lekami nie przekracza 500 zł (Tabela 3). Najdroższą opcję terapeutyczną stanowi obecnie denosumab (Xgeva®). Cena leku pokrywana w 100% przez pacjenta plasuje się na poziomie ok. 2 tys. zł. Dla porównania koszty terapii kwasem zoledronowym (Zomikos®) są prawie dwukrotnie niższe, i wynoszą około 1 tys. zł (Tabela 3).

Tabela 3.  
Preparaty refundowane ze środków publicznych w zapobieganiu powikłaniom kostnym

Lek	Nazwa handlowa (Producent)	Refundacja	Opakowanie <sup>a</sup>	Dawkowanie	Koszt mies. terapii [zł] <sup>b</sup>	
					Pacjent	NFZ
ZOL	Zomikos (Vipharm)	■	■	■	■	■
KLO	Bonefos (Bayer Schering)	TAK	0,4 g x 100 kaps.	1,6 g p.o. /dobę	6,42 zł	365,71 zł
		NIE	300 mg x 5 amp.	300 mg i.v. /dobę	x <sup>c</sup>	x <sup>c</sup>

<sup>1</sup> Kwas elydronowy nie jest dostępny w Polsce

Lek	Nazwa handlowa (Producent)	Refundacja	Opakowanie <sup>a</sup>	Dawkowanie	Koszt mies. terapii [zł] <sup>b</sup>	
					Pacjent	NFZ
	Sindronat (Actavis Group)	TAK	0,4 g x 120 kaps.	1,6g p.o. /dobę	3,24 zł	366,35 zł
	Pamidronat medac (Medac GmbH)	TAK	3 mg/ml x 1 fiolka 30 ml		3,97 zł <sup>d)</sup>	565,58 zł <sup>b)</sup>
PAM	Pamifos (Vipharm)	TAK	90 mg x 1 fiolka 10 ml	90 mg i.v.co 3-4 tyg.	7,42 zł <sup>d)</sup>	569,02 zł <sup>b)</sup>
	Pamitor (Pliva-Lachema)	TAK	90 mg x 1 amp. 6 ml		3,97 zł <sup>d)</sup>	559,36 zł <sup>b)</sup>
DNB	Xgeva (Amgen)	NIE	120mg/1,7ml x 1	120 mg s.c.1x na 4 tyg.	1 683,78 zł	0,00 zł
IBA	Osagrand (Zentiva)	NIE	1 mg/ml 1 amp. 3 ml	6 mg i.v.co 3-4 tyg.	803,87 zł	0,00 zł

Koszty leków refundowanych obliczono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 22 lutego, koszty leków nier refundowanych ustalano na podstawie cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej oraz hurtowni Prosper

a) koszty dla największego dostępnego opakowania.

b) koszty przybliżone;

c) stosowany wyłącznie w leczeniu zamkniętym, brak danych dot. ceny

d) podawane średnio co 3,5 tygodnia

Na podstawie raportów NFZ oraz obliczeń poczynionych w ramach niniejszej analizy oszacowano, że na leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości Narodowy Fundusz Zdrowia wydał w 2012 roku [REDACTED]

Tabela 4.  
Aktualne wydatki NFZ

Parametr	Denosumab	Kwas klodronowy	Kwas pamidronowy
Całkowite koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z rakiem gruczołu krokowego		[REDACTED]	
Wydatki poniesione na leki u pacjentów z RGK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków		[REDACTED]	
Koszty leczenia powikłań kostnych		[REDACTED]	
Koszty leczenia działań niepożądanych		[REDACTED]	
Łączne wydatki w roku 2012		[REDACTED]	

### 1.3. Technologia oceniana – kwas zoledronowy

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniary, kwas zoledronowy (ATC: M05BA08).

**Mechanizm działania:** kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfoniarów i działa głównie na tkankę kostną. Selektywne działanie bisfosfoniarów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów



pozostaje nadal niewyjaśniony. Kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:

- *in vivo*: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikro środowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe; [23]
- *in vitro*: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciw adhezyjne i przeciw inwazyjne. [23]

**Wskazania do stosowania:** wskazanie rejestracyjne kwasu zoledronowego (preparat Zomikos®) obejmuje zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości oraz leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową u dorosłych pacjentów. [23]

**Dawkowanie i sposób podania:** kwas zoledronowy należy podawać w pojedynczej infuzji dożylniej, trwającej nie krócej niż 15 minut. W zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości zalecana dawka wynosi 4 mg co 3 do 4 tygodni. Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę. Zalecana jednorazowa dawka w leczeniu hiperkalcemii pochodzenia nowotworowego (stężenie wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami  $\geq 12,0$  mg/dl lub  $\geq 3,0$  mmol/l) to 4 mg kwasu zoledronowego. Jeśli u pacjentów z przerzutami do kości (rozsiewem nowotworu do kości) występują zaburzenia czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, zaleca się zmniejszenie dawki leku. Nie zaleca się podawania leku pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.[23]

**Przeciwwskazania:** zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniary lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią. [23]

**Działania niepożądane:** częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 5). [23]

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego może wystąpić reakcja ostrej fazy, którą określa się terminem objawy grypopodobne lub objawy po podaniu dawki. Objawia się ona bólem kości, gorączką, uczuciem zmęczenia, bólem stawów mięśni oraz dreszczami. Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni. [23]

Tabela 5.  
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu zoledronowego

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (≥ 1/10)	Hipofosfatemia
Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niedokrwistość, ból głowy, zapalenie spojówek, nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle kości, bóle mięśni, bóle stawów, uogólniony ból, zaburzenia czynności nerek, gorączka, objawy grypopodobne (w tym zmęczenie, dreszcze, złe samopoczucie i zaczerwienienie), zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipokalcemia
Niezbyt często (1/1 000 do <1/100)	Trombocytopenia, leukopenia, reakcja nadwrażliwości, niepokój, zaburzenia snu, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zmniejszenie czucia, przeczulica, drżenie, senność, niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu, nadciśnienie, niedociśnienie, migotanie przedsionków, niedociśnienie objawiające się omdleniem lub zapaścią sercową, duszność, kaszel, skurcz oskrzeli, biegunka, zaparcie, bóle brzucha, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, świąd, wysypka (w tym wysypka rumieniowata i grudkowata), wzmożona potliwość, skurcze mięśni gładkich, martwica kości szczęki, ostra niewydolność nerek, krwiomocz, białkomocz, osłabienie, obrzęki obwodowe, reakcje w miejscu podania (w tym ból, podrażnienie, obrzmienie, stwardnienie), bóle w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, pokrzywka, hipomagnezemia, hipokaliemia
Rzadko (1/10 000 do <1/1 000)	Pancytopenia, obrzęk naczynioruchowy, splątanie, bradykardia, hiperkaliemia, hipernatremia
Bardzo rzadko (<1/10 000)	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki

**Rejestracja:** pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej kwas zoledronowy (Zometa®) uzyskał w dniu 20 marca 2001 roku. [24] Preparat Zomikos® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski w lipcu 2012 r. [23]

**Status refundacyjny:** kwas zoledronowy nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK. [23]

**Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce:** na terytorium Polski dostępny jest zarówno preparat oryginalny kwasu zoledronowego (Zometa®), jak i produkty generyczne. Wszystkie produkty zestawiono poniżej (Tabela 6).

Tabela 6.  
Preparaty kwasu zoledronowego dostępne w Polsce

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Zoledronic Acid Actavis	Dożylnie	Nier refundowany	Actavis Group PTC EHF
Zoledronic Acid Teva	Dożylnie	Nier refundowany	Teva Pharma B.V.
Zometa*	Dożylnie	Nier refundowany	Novartis Europharm Limited
Zomikos	Dożylnie	Nier refundowany	Vipham SA

\* - Dostępny jest również preparat Aclasta (Novartis), wskazany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i choroby Pageta.

## 1.4. Interwencje zastępowane

### 1.4.1. Kwas klodronowy

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w chorobach układu kostnego, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany, kwas klodronowy (ATC: M05BA02).

**Mechanizm działania:** główny mechanizm działania kwasu klodronowego polega na hamowaniu resorpcji kości poprzez wpływ na osteoklasty. Kwas klodronowy hamuje resorpcję kości o różnej etiologii. W dawkach farmakologicznych kwas klodronowy zapobiega zmniejszeniu wytrzymałości kości. Stwierdzono, iż kwas klodronowy hamuje resorpcję kostną niezależnie od dawki, bez niekorzystnego wpływu na mineralizację oraz inne parametry jakościowe przemiany kostnej. Hamuje również resorpcję kości w doświadczalnych przypadkach osteodystrofii nerkowej. Działanie hamujące resorpcję kości u człowieka zostało potwierdzone badaniami histologicznymi, kinetycznymi oraz biochemicznymi. Jednakże dokładny jego mechanizm nie został dotychczas całkowicie poznany. Klodronian zmniejsza aktywność osteoklastów, zmniejsza stężenie wapnia we krwi oraz wydalanie wapnia i hydroksyproliny w moczu. [25, 26]

**Wskazania do stosowania:** wskazanie rejestracyjne kwasu klodronowego obejmuje hiperkalcemię w przebiegu nowotworów oraz osteolizę spowodowaną chorobą nowotworową. [25, 26]

**Dawkowanie i sposób podania:** kwas klodronowy podawany jest doustnie lub dożylnie. W przypadku roztworu do infuzji, kwas klodronowy podaje się we wlewie dożylnym w dawce 300 mg na dobę. [27] Doustnie jednorazową dawkę dobową lub pierwszą dawkę należy przyjmować rano na czczo, popijając wodą. Nie należy jeść, pić ani przyjmować innych leków doustnych przez godzinę po przyjęciu produktu leczniczego. W leczeniu osteolizy w przebiegu nowotworów dawkowanie ustala się indywidualnie. Zalecana dawka początkowa wynosi 1600 mg/dobę. W razie konieczności można ją zwiększyć, ale nie należy stosować dawki większej niż 3200 mg/dobę. Początkowa zalecana dawka w leczeniu hiperkalcemii w chorobie nowotworowej ustalana jest indywidualnie w zakresie 2400-3200 mg/dobę. W zależności od reakcji na leczenie dawkę można stopniowo zmniejszyć; po osiągnięciu prawidłowego stężenia wapnia dawkę należy zmniejszyć do 1600 mg/dobę. U pacjentów z niewydolnością nerek zalecane jest zmniejszenie dawkowania; nie zaleca się stosowania długotrwale dawki większej niż 1600 mg/dobę. [25, 26]

**Przeciwwskazania:** zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na klodronianu sodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne podawanie innych bisfosfonianów, ciężka niewydolność nerek (klirens poniżej 10 ml/min.), ciąża i karmienie piersią. [25, 26]

**Działania niepożądane:** częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 7). [25, 26]



Tabela 7.  
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu klodronowego

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Hipokalcemia, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwykle w zakresie wartości prawidłowych)
Rzadko (≥ 1/1000 do 1/100)	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, reakcja nadwrażliwości (reakcja skórna)

**Rejestracja:** pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w procedurze lokalnej kwas klodronowy (Bonefos<sup>®</sup>) uzyskał w dniu 30 września 1992 r. [28]

**Status refundacyjny:** w Polsce ze środków publicznych w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK finansowane są wyłącznie preparaty doustne: Bonefos<sup>®</sup> oraz Sindronat<sup>®</sup>. [29]

**Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce:** preparaty dostępne na terytorium Polski zestawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.  
Preparaty kwasu klodronowego dostępne w Polsce [58, 59]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Bonefos <sup>®</sup>	Doustnie	Refundowany	Bayer Schering Pharma AG
Bonefos <sup>®</sup>	Dożylnie	Nierefundowany	Bayer Schering Pharma AG
Clodronat <sup>®</sup>	Doustnie	Nierefundowany	Bayer Schering Pharma AG
Sindronat <sup>®</sup>	Doustnie	Refundowany	Actavis Group PTC EHF, Islandia

#### 1.4.2. Kwas pamidronowy

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w chorobach układu kostnego, leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniary, kwas pamidronowy (ATC: M05BA03).

**Mechanizm działania:** kwas pamidronowy jest silnym inhibitorem osteoplastycznej resorpcji tkanki kostnej. Wiąże się silnie z kryształami hydraksoapatytu i hamuje tworzenie i rozpuszczanie się tych kryształów *in vitro*. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji kości *in vivo* prawdopodobnie odbywa się przynajmniej częściowo poprzez wiązanie się produktu ze składnikami mineralnymi tkanki kostnej. Kwas pamidronowy hamuje przedostawanie się prekursorów osteoklastów do kości i w związku z tym ich indukowane przekształcenie się w dojrzałe, resorbujące osteoklasty. Wydaje się, że głównym mechanizmem jest przeciwresorpcyjne działanie bisfosfoniarów związanych z kośćmi. [30–37]

**Wskazania do stosowania:** wskazanie rejestracyjne kwasu pamidronowego obejmuje leczenie chorób związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów: hiperkalcemii wywołanej chorobą

nowotworową, zmian osteolitycznych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, szpiczaka mnogiego oraz choroby Pageta kości. [30–37]

**Dawkowanie i sposób podania:** kwas pamidronowy występuje w postaci koncentratu lub w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji; powinien być podawany powoli w infuzji dożylniej. Dawkę 90 mg należy zwykle podawać w postaci 2-godzinnej infuzji. W leczeniu hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych zalecana dawka całkowita (od 15-30 mg do 90 mg) w postaci pojedynczej infuzji lub w kilku infuzjach w ciągu 2-4 kolejnych dni, zależy od stężenia wapnia w osoczu pacjenta przed rozpoczęciem kuracji. W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości zalecane dawkowanie kwasu pamidronowego wynosi 90 mg co 4 tygodnie w postaci pojedynczej infuzji. [30–37]

**Przeciwwskazania:** zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na kwas pamidronowy lub inne bisfosfoniany, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża, karmienie piersią. [30–37]

**Działania niepożądane:** częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 9). [30–37]

Tabela 9.  
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu pamidronowego

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (> 1/10)	Objawy grypopodobne, łagodna gorączka, hipokalcemia oraz hipofosfatemia
Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Limfopenia, hipomagnezemia, ból głowy, przemijające bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni, reakcje w miejscu infuzji
Niezbyt często (> 1/1000 do < 1/100)	Niedokrwistość, leukopenia, nadwrażliwość łącznie z reakcjami anafilaktycznymi, skurczem oskrzeli, dusznością, obrzękiem naczynioruchowym; pobudzenie, dezorientacja, zawroty głowy, bezsenność, senność, letarg; zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie spojówek, nadciśnienie tętnicze, ból brzucha, utrata apetytu, biegunka, zaparcie, niestrawność, wysypka, świąd, kurcze mięśni
Rzadko (≥ 1/1000 do 1/100)	Martwica kości pierwotnie obejmująca szczękę, nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej, ogniskowe segmentowe stwardnienie kłębuszków nerkowych, zespół nerczycowy, zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia kłębuszkowa, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Bardzo rzadko (< 1/10000)	Małopłytkowość, wstrząs anafilaktyczny, uaktywnienie zakażenia wirusem opryszczki i półpaśca, hipernatremia, napady drgawek, halucynacje wzrokowe, objawowa hipokalcemia, widzenie na żółto, zapalenie tkanek oczodołu, hipotensja, zaostrzenie objawów choroby serca (niewydolność lewokomorowa/zastoinowa niewydolność krążenia) z dusznością, obrzęk płuc związany z nadmiernym nawodnieniem, zapalenie błony śluzowej żołądka, pogorszenie czynności nerek u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek u pacjentów z istniejącym wcześniej zaburzeniem czynności nerek, nieprawidłowe wyniki wskaźników badań czynnościowych wątroby, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie mocznika we krwi

**Rejestracja:** pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski kwas pamidronowy (Pamifos®) uzyskał w dniu 17 maja 2002 r. [34]

**Status refundacyjny:** w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK finansowane są w ramach wykazu leków refundowanych: Pamidronat medac®, Pamifos®, Pamitor®. [29]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: preparaty dostępne na terytorium Polski zestawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.  
Preparaty kwasu pamidronowego dostępne w Polsce [58, 59]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Aredia <sup>®</sup>	Dożylnie	Nier refundowany	Novartis Pharma GmbH
Clastodron <sup>®</sup>	Dożylnie	Nier refundowany	Actavis Italy S.p.A.
Pamidia <sup>®</sup>	Dożylnie	Nier refundowany	Pliva-Lachernaa.s.
Pamidronatmedac <sup>®</sup>	Dożylnie	Refundowany	Medac GmbH
Pamidronat-ratiopharm <sup>®</sup>	Dożylnie	Nier refundowany	Ratiopharm GmbH
Pamifos <sup>®</sup> -15/30/60/90	Dożylnie	Refundowany <sup>a</sup>	Vipharm S.A.
Pamisol <sup>®</sup> 3 lub 6 mg/ml	Dożylnie	Nier refundowany	Hospira UK Limited
Pamistad <sup>®</sup>	Dożylnie	Nier refundowany	STADA Arzneimittel AG
Pamitor <sup>®</sup>	Dożylnie	Refundowany	TorrexChiesi Pharma GmbH

a) za wyjątkiem preparatu Pamifos-15.

### 1.4.3. Denosumab

Denosumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, wobec czego nie został on uwzględniony w niniejszej analizie. Niemniej jednak, ponieważ wskazania rejestracyjne preparatu Xgeva<sup>®</sup> obejmują populację docelową analizy, jak również jest on wymieniany w polskich wytycznych jako lek o udowodnionej skuteczności w analizowanym wskazaniu, w arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość uwzględnienia denosumabu jako terapii finansowanej ze środków publicznych od stycznia 2014 roku. Należy pamiętać, że z uwagi na brak wiarygodnych danych pozwalających oszacować udział substancji w rynku czy też docelową cenę preparatu po hipotetycznym uwzględnieniu leku w wykazie leków refundowanych, wykonane oszacowanie jest obarczone dużymi ograniczeniami, a wyniki można traktować jedynie poglądowo.

## 1.5. Założenia analizy

Wielkość populacji docelowej oszacowano kompilując dane Krajowego Rejestru Nowotworów, oraz wyniki badań epidemiologicznych (Norgaard 2010[1], Hess 2006[2]). Na podstawie prognozy liczby zgonów spowodowanych rakiem gruczołu krokowego w latach 1999-2010 w Polsce oraz wyników powyższych badań wyznaczono liczbę nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Następnie, uwzględniając śmiertelność chorych, oszacowano liczebność populacji docelowej w latach objętych analizą (2014-2016).

Ze względu na brak danych dotyczących rozpowszechnienia leczenia mającego na celu prewencję powikłań kostnych przyjęto konserwatywne założenie, że każdy pacjent z rakiem gruczołu krokowego



z przerzutami do kości rozpoczyna taką terapię (rozpowszechnienie leczenia przyjęto na poziomie 100%).

Na podstawie danych dotyczących średniej długości leczenia analizowanymi preparatami w danym roku terapii wyznaczono średnią liczbę pełnorocznych<sup>2</sup> pacjentów leczonych w kolejnych latach analizy. Przerwywanie terapii przez pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami (uwzględnione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości) oszacowano korzystając z wyników modelu sporządzonego na potrzeby analizy ekonomicznej.

W scenariuszu aktualnym udziały leków w rynku wyznaczono w oparciu o informacje zamieszczone w komunikatach NFZ dotyczące wielkości sprzedaży poszczególnych opakowań analizowanych preparatów w okresie od kwietnia 2007 do września 2012 (sprzedaż w ramach refundacji). [REDACTED]

Čzęstość występowania powikłań kostnych ustalono na podstawie wyników modelu wykonanego na potrzeby analizy ekonomicznej.

Koszty leków, rozumiane jako koszty substancji czynnej wraz z kosztem podania, wyznaczono w oparciu o dane uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego, odpowiednie obwieszczenie Ministra Zdrowia oraz dane ze sprawozdań NFZ. [29, 38] Jako, że kwas zoledronowy jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym w populacji docelowej założono utworzenie odrębnej grupy limitowej dla tej substancji.

Zgodnie z założeniami ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. [39] przyjęto, że preparat Zomikos® będzie wydawany świadczeniobiorcy [REDACTED]

Przyjęto, że ceny oraz limity poszczególnych leków zmieniają się co dwa miesiące począwszy od stycznia 2014 roku (zgodnie z założeniami wspomnianej ustawy [39]).

<sup>2</sup> Hipotetyczna liczba pacjentów wyznaczona przy założeniu leczenia trwającego pełne 12 miesięcy – jest ona mniejsza od rzeczywistej liczby pacjentów w populacji (roczna terapia może w rzeczywistości obejmować np. dwóch pacjentów leczonych po pół roku każdy).

Koszty leczenia powikłań kostnych, rozumiane jako koszty hospitalizacji, wizyt specjalistycznych oraz procedur medycznych wykonywanych poza hospitalizacją, oszacowano w oparciu o zarządzenie nr 90/2012/DSOZ Prezesa NFZ [40], zarządzenie nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ [41], obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku [29] oraz statystyki JGP [42].

Koszty związane z leczeniem działań niepożądanych (uwzględnione w ramach analizy wrażliwości) oszacowano w oparciu o zarządzenie nr 90/2012/DSOZ Prezesa NFZ [40], zarządzenie nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ [41], obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku [29] oraz statystyki JGP [42].

W analizie uwzględniono koszty suplementacji wapnia i witaminy D – odpowiednie parametry cenowe uzyskano z portalu Medycyna Praktyczna [43] (suplementy wapnia i witaminy D nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce – stanowią wyłącznie koszt pacjenta).

## **2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE**

### **2.1. Cel analizy**

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego (preparat Zomikos<sup>®</sup>) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

### **2.2. Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki). Założenie to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [44]

### **2.3. Horyzont czasowy analizy**

Analizę przeprowadzono przy założeniu, że kwas zoledronowy będzie finansowany przez NFZ począwszy od 1 stycznia 2014 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Długość horyzontu czasowego uwarunkowana była koniecznością wyboru okresu optymalnego z punktu widzenia wykonywanych prognoz i stanowiącego jednocześnie przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku leków stosowanych w prewencji powikłań kostnych w przebiegu RGK z przerzutami do kości, przy jednoczesnym uwzględnieniu ograniczeń wynikających z nieznanymi przyszłych zmian na rynku mogących znacząco wpływać na wydatki płatnika w dłuższym horyzoncie.

### **2.4. Źródła danych**

#### **2.4.1. Populacja wszystkich pacjentów, u których wnioskowana terapia może być zastosowana**

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, wskazania do stosowania kwasu zoledronowego (preparatu Zomikos<sup>®</sup>) obejmują zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacja kości, hiperkalcemia wywołana chorobą



nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości oraz leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową u dorosłych pacjentów.

Brak jest dokładnych danych pozwalających oszacować liczbę pacjentów ze wskazaniami do stosowania kwasu zoledronowego (m.in. brak danych dotyczących liczby pacjentów z przerzutami do kości czy też hiperkalcemią w przebiegu poszczególnych typów nowotworów). W oszacowaniu skoncentrowano się na wyznaczeniu liczby chorych z przerzutami do układu kostnego, a obliczenia oparto na dwóch typach nowotworów dających przerzuty głównie do kości (rak gruczołu krokowego, rak piersi), skalując odpowiednio otrzymane wyniki na całą populację pacjentów z nowotworami. Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących liczby pacjentów z hiperkalcemią wywołaną chorobą nowotworową, grupy tej nie uwzględniono w obliczeniach.

W oszacowaniu założono, że rak gruczołu krokowego i rak piersi powodują zgon wyłącznie w stadium przerzutowym. Wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów prezentujące liczbę zgonów na wymienione wyżej dwa typy nowotworu, na podstawie czego wyznaczono następnie liczbę pacjentów z przerzutami do kości. Przeprowadzono kalkulacje dla raka gruczołu krokowego (w ramach szacowania populacji docelowej – opisane w rozdz.2.4.2) oraz – analogiczne rozumowanie – dla raka piersi. W drugim przypadku wykorzystano wyniki zamieszczone w publikacjach Jensen 2011 [45] i Yong 2011 [46] do oszacowania średniego czasu życia (1,7 roku). W dalszych obliczeniach uwzględniono wyniki badania Hess 2006 [2], na podstawie którego wyznaczono odsetek pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego lub raka piersi wśród wszystkich chorych z przerzutami do kości ( $p$ ). Przeskalowano następnie liczbę pacjentów z RGK ( $N_{RGK}$ ) lub RP ( $N_{RP}$ ) o odwrotność uzyskanego współczynnika uzyskując liczbę wszystkich chorych z procesem nowotworowym przebiegającym z zajęciem kości ( $N$ ):

$$N = \frac{1}{p}(N_{RGK} + N_{RP}).$$

Wielkości wykorzystane w analizie zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 11.  
Wyniki badania Hess 2006 [2]

Typ nowotworu pierwotnego	Liczba chorych z przerzutami do kości w przebiegu poszczególnych typów raka	Odsetek
Rak piersi	374	30,61%
Rak przelyku	10	0,82%
Rak płuc	316	25,86%
Rak wątroby	12	0,98%
Rak żołądka	6	0,49%
Rak trzustki	8	0,65%
Rak nerki	161	13,18%

Typ nowotworu pierwotnego	Liczba chorych z przerzutami do kości w przebiegu poszczególnych typów raka	Odsetek
Rak jajnika	2	0,16%
Rak okrężnicy	34	2,78%
Rak odbytu	16	1,31%
Rak gruczołu krokowego	283	23,16%
Łącznie	1222	100,00%

Tabela 12.  
Odsetek pacjentów z rakiem piersi lub rakiem prostaty wśród chorych z przerzutami do kości

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów z rakiem prostaty lub rakiem piersi wśród chorych z przerzutami do kości (p)	53,76%
Współczynnik proporcjonalności (1/p)	1,86

Tabela 13.  
Prognozowana liczebność populacji, w której może być stosowana wnioskowana terapia

Wariant analiz	2014	2015	2016
Liczba pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości	6 948	6 971	6 993
Liczba pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości	7 998	8 046	8 092
Łączna liczba pacjentów z RGK lub RP	14 946	15 017	15 084
Liczba chorych z przerzutami guzów łtych do kości (po przeskalowaniu o współczynnik 1,86)	27 799	27 931	28 056

Należy zwrócić uwagę na fakt, że przerzuty do kości mogą mieć odmienny charakter w przebiegu różnych typów nowotworów. Nie pozostaje to bez wpływu na zasadność włączania dodatkowego leczenia mającego na celu prewencję niepożądanych zdarzeń kostnych. W raku gruczołu krokowego i raku piersi układ kostny jest często pierwszym miejscem występowania przerzutów. Oczekiwana długość dalszego życia u tych chorych jest większa niż w przypadku innych typów nowotworów, w których rozsiew do układu kostnego występuje w ostatnim stadium choroby. Wobec powyższego należy pamiętać, że wprowadzanie dodatkowego leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym u chorych z pewnymi typami nowotworów jest mniej uzasadnione.

#### 2.4.2. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane z Krajowego Rejestru Nowotworów [8], dane z duńskiego rejestru epidemiologicznego

(Norgaard2010 [1]) oraz badania epidemiologicznego oceniającego występowanie przerzutów do kości w różnych typach nowotworów (Hess 2006 [2]).

Ze względu na poczynione w analizie założenie, że rak gruczołu krokowego powoduje zgon wyłącznie w stadium przerzutowym w analizie wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące liczby zgonów z powodu tego nowotworu w latach 1999-2010. Na ich podstawie wyznaczono prognozę liczby zgonów w kolejnych latach. Następnie odpowiednio przesunięto wyznaczone wartości na osi czasu, aby uwzględnić przeżycie pacjentów po diagnozie przerzutów kostnych (na podstawie wyników modelu wykonanego dla celów analizy ekonomicznej wartość ta wynosi [redacted] oraz przeskalowano o odsetek pacjentów z przerzutami do kości wśród pacjentów z rozsiałym RGK (na podstawie badania Hess 2006 [2] odsetek ten przyjęto na poziomie 90%).

W wariancie głównym analizy przyjęto logarytmiczną prognozę liczby zgonów. W analizie wrażliwości rozpatrzono prognozę liniową (wariant maksymalny, A1) oraz przyjęcie stałej liczby zgonów na poziomie z roku 2010 (wariant minimalny, A2).

W poniższej tabeli przedstawiono chorych nowozdiagnozowanych w kierunku przerzutów do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego.

**Tabela 14.**  
Prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w latach 2014–2016

Wariant analizy	2014	2015	2016
Podstawowy wariant analizy (Wariant A0)	3706	3727	3747
Wariant A1	4169	4251	4334
Wariant A2	3546	3546	3546

Zakładając, że chorzy są diagnozowani równomiernie w ciągu roku oraz modelując przeżycie pacjentów po diagnozie przerzutów kostnych (na podstawie danych z rejestru Norgaard 2010 [1]) wyznaczono liczebność populacji docelowej w danym roku. Prezentowane wartości stanowią liczbę osób spełniających założenia populacji docelowej przez co najmniej jeden miesiąc danego roku.

**Tabela 15.**  
Prognozowana liczba chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w latach 2014–2016

Wariant analizy	2014	2015	2016
Podstawowy wariant analizy (Wariant A0)	7 998	8 046	8 092
Wariant A1	8 923	9 101	9 280
Wariant A2	7 683	7 683	7 683

### 2.4.3. Populacja leczona (pacjenci pełnorocznici)

W celu oszacowania kosztów prewencji powikłań kostnych w populacji docelowej przyjęto konserwatywne założenie, że każdy nowo zdiagnozowany pacjent rozpoczyna leczenie w tym kierunku. W wariancie podstawowym analizy terapia jest kontynuowana do momentu wystąpienia zgonu (wariant E0). W wariancie analizy wrażliwości rozpatrzono dodatkowo możliwość przerywania leczenia (wariant E1). Ze względu jednak na brak możliwości oszacowania prawdopodobieństwa zaprzestania leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej, odpowiednie współczynniki wyznaczono na podstawie wyników badań randomizowanych (szczegółowe wartości uwzględnione w analizie zamieszczono w aneksie). Oszacowano średnią długość leczenia pacjentów daną substancją w ciągu kolejnych lat od momentu, w którym postawiono diagnozę, zakładając, że liczba chorych zdiagnozowanych w danym roku rozkłada się równomiernie na 12 miesięcy. Do dalszych obliczeń przyjęto następnie średnią wartość dla wszystkich uwzględnionych w analizie terapii. Otrzymane wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 16.  
Średnia długość leczenia w kolejnych latach od diagnozy (miesiące)

Rok od postawienia diagnozy	Wariant E0	Wariant E1
0	6,50	5,98
1	8,45	3,00
2	0,32	0,00

Na podstawie średniego czasu leczenia w kolejnych latach od diagnozy oraz liczby pacjentów zdiagnozowanych w kolejnych okresach, wyznaczono hipotetyczną liczbę chorych leczonych przez pełny rok (12 miesięcy). Analogiczne obliczenia wykonano dla każdego roku analizy.

Tabela 17.  
Liczebność populacji leczonej (pacjenci pełnorocznici)

Wariant	2014	2015	2016
Wariant E0	4 698	4 726	4 753
Wariant E1	2 767	2 784	2 799

### 2.4.4. Populacja, w której wnioskowana terapia jest obecnie stosowana

Kwas zoledronowy nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Liczebność populacji, w której wnioskowana terapia jest obecnie stosowana jest więc zanedbywalnie mała i w niniejszej analizie założono, że jest równa zero.



#### 2.4.5. Udziały leków w rynku – scenariusz aktualny

Aktualne udziały w rynku leków stosowanych w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego określono na podstawie danych udostępnionych przez NFZ [38, 47–51]. Dostępne dane obejmowały wielkość sprzedaży poszczególnych opakowań analizowanych preparatów w okresie od kwietnia 2007 do września 2012. Dane NFZ obejmowały wyłącznie opakowania figurujące w danym okresie w wykazie leków refundowanych. Liczbę sprzedanych opakowań przeliczono na definiowane dawki dzienne (DDD, ang. *defined daily dose*).

Prognozy sprzedaży DDD poszczególnych opakowań rozważanych preparatów wykonano modelując historyczne szeregi czasowe wielkości sprzedaży z wykorzystaniem zintegrowanego modelu autoregresyjnego ARIMA (ang. *autoregressive integrated moving average model*) uwzględniając okresowe wahania oraz dryf. Do obliczeń wykorzystano pakiet statystyczny R [52]. Model najlepiej dopasowany wybrano na podstawie kryteriów informacyjnych Akaike i Schwartza. W przypadku, gdy powyższy model nie dawał wiarygodnych wyników (np. sprzedaż spadała poniżej zera) lub dane nie pozwalały na przeprowadzenie takiej analizy (np. ze względu na zbyt krótki szereg czasowy wielkości sprzedaży) prognozę oparto o inne narzędzia statystyczne, w szczególności budując modele regresji liniowej lub przyjmując stałą sprzedaż DDD danego leku. Wykonane prognozy wykorzystano do ustalenia udziałów poszczególnych preparatów w rynku, przeliczając wcześniej liczbę DDD na liczbę pełnych miesięcznych terapii pacjentów. Przyjęto założenie, że kwas kłodronowy podawany jest codziennie w dawce 1600 mg, natomiast kwas pamidronowy podawany jest w dawce 90 mg raz na 3,5 tygodnia<sup>3</sup>. Udziały wyznaczone zostały niezależnie dla każdego miesiąca analizy.

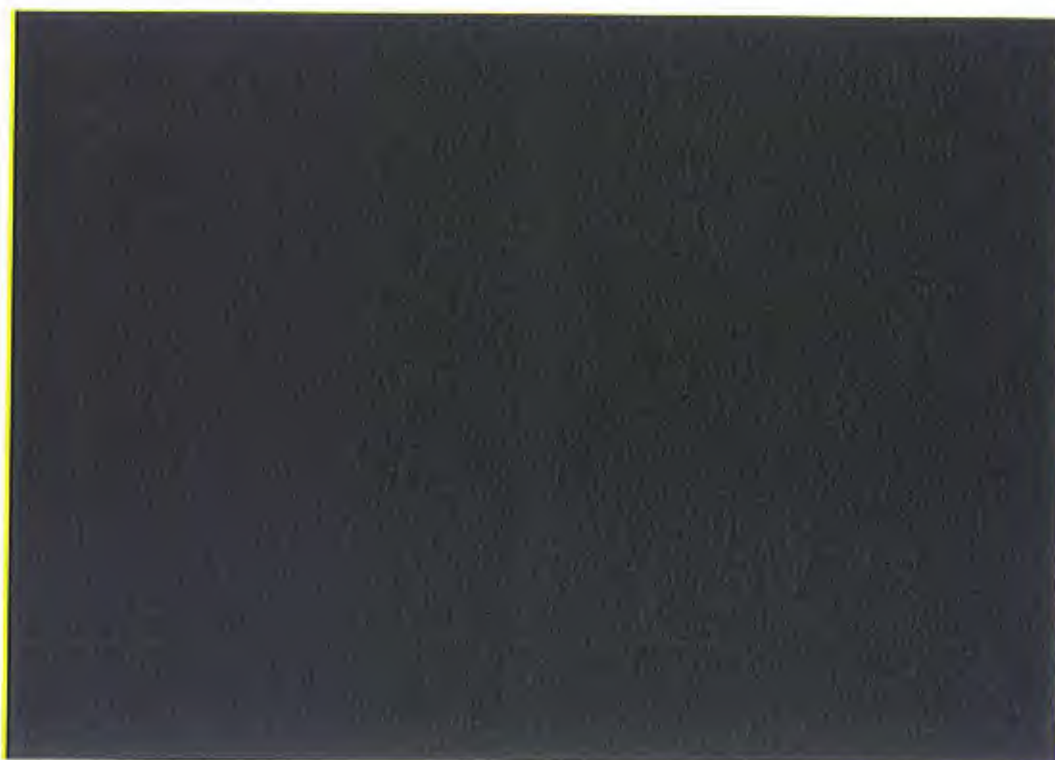
Na wykresach poniżej zamieszczono łączną prognozę dla całego rynku leków refundowanych, stosowanych w profilaktyce powikłań kostnych w chorobie nowotworowej (kwas kłodronowy, kwas pamidronowy) (Rysunek 1) oraz z rozbiciem na poszczególne grupy limitowe (146.1 – Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas kłodronowy, 146.2 – Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy) (Rysunek 2, Rysunek 3).

<sup>3</sup> ChPL wskazuje, że kwas pamidronowy może być podawany w dawce 90 mg raz na 3 lub 4 tygodnie. W celu wyznaczenia udziałów poszczególnych preparatów uwzględniono średnią arytmetyczną powyższych wielkości.

**Rysunek 1.**



**Rysunek 2.**





Rysunek 3.



#### 2.4.6. Udziały kwasu zoledronowego w rynku – scenariusz prognozowany

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>4</sup> ChPL wskazuje, że kwas pamidronowy oraz zoledronowy mogą być podawany w dawce 90 mg raz na 3 lub 4 tygodnie. W celu wyznaczenia udziałów poszczególnych preparatów uwzględniono średnią arytmetyczną powyższych wielkości.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

#### 2.4.7. Zastępowanie technologii alternatywnych przez kwas zoledronowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



## 2.4.8. Zużycie zasobów

### 2.4.8.1. Dawkowanie leków

Dane dotyczące dawkowanie leków uzyskano z charakterystyk produktów leczniczych [23, 28, 31]. W przypadku kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego ChPL przewiduje podawanie leku w odstępach 3- lub 4-tygodniowych. W wariacie podstawowym niniejszej analizy przyjęto wariant konserwatywny odpowiadający częstotliwości podawania obu preparatów raz na 3 tygodnie, drugą z możliwości rozpatrzono w ramach wariantu analizy wrażliwości.

W poniższych tabelach zestawiono parametry dawkowania wykorzystane w wariantach niniejszej analizy.

Tabela 20.  
Dawkowanie leków

Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Częstotliwość podawania	Źródło
Podstawowy wariant analizy (wariant D0)			
Kwas zoledronowy	4 mg	Wlew dożylny, raz na 3 tygodnie	ChPL



Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Częstotliwość podawania	Źródło
Kwas kłodronowy	1 600 mg	Doustnie, raz dziennie	
Kwas pamidronowy	90 mg	Wlew dożylny, raz na 3 tygodnie	
<b>Analiza wrażliwości (wariant D1)</b>			
Kwas zoledronowy	4 mg	Wlew dożylny, raz na 4 tygodnie	
Kwas kłodronowy	1 600 mg	Doustnie, raz dziennie	ChPL
Kwas pamidronowy	90 mg	Wlew dożylny, raz na 4 tygodnie	

#### 2.4.8.2. Powikłania kostne

Przez powikłanie kostne (SRE, *skeletal-related event*) zdefiniowano wystąpienie u pacjenta jednego lub więcej spośród zdarzeń:

- złamanie kręgowo,
- złamanie pozakręgowo,
- ucisk rdzenia kręgowego,
- radioterapia kości,
- operacja kości.

W celu wyznaczenia liczby pacjentów, u których wystąpiły poszczególne powikłania kostne w kolejnych latach objętych analizą wykorzystano wyniki modelu skonstruowanego na potrzeby analizy ekonomicznej (Sękwicz 2013 [53]). Uzyskane rezultaty zależą od przyjętych ustawień analizy, wobec czego nie zamieszczono ich w niniejszym dokumencie. Szczegółowy opis sposobu kalkulacji liczby pacjentów z powikłaniami kostnymi zamieszczono w aneksie (rozdz. 12.3).

#### 2.4.8.3. Działania niepożądane

Ze względu na brak wiarygodnych danych pozwalających oszacować wpływ zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na wydatki płatnika w analizie podstawowej nie zostały one uwzględnione (wariant F0).

Jednakże, w celu zachowania spójności z przeprowadzoną analizą ekonomiczną [53] w wariantcie analizy wrażliwości (wariant F1) uwzględniono następujące zdarzenia:

- hipokalcemię,
- anemię,
- martwicę kości szczęki/żuchwy.

Ze względu na brak danych świadczących o częstości występowania działań niepożądanych w rzeczywistej populacji pacjentów leczonych analizowanymi substancjami, przyjęto wartości uzyskane na podstawie randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [REDACTED]

[3]. Z powodu braku danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych dla kwasu kłodronowego oraz dotyczących martwicy kości szczęki lub hipokalcemii dla kwasu pamidronowego, przyjęto – zgodnie z analizą ekonomiczną – następujące założenia:

1. Prawdopodobieństwo wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy oraz hipokalcemii dla wszystkich bisfosfonianów przyjęto na poziomie prawdopodobieństw dla kwasu zoledronowego.
2. W przypadku kwasu kłodronowego częstość występowania anemii ustalono jako minimum z prawdopodobieństw tego zdarzenia odpowiadających pozostałym bisfosfonianom.

Wyniki oszacowań zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 21.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Substancja czynna	Hipokalcemia	Anemia	Martwica kości szczęk/żuchwy
Kwas zoledronowy	■	■	■
Kwas kłodronowy	1,4%	21,1%	1,3%
Kwas pamidronowy	1,4%	21,1%	1,3%

Założono, że powyższe odsetki dotyczą pacjentów leczonych danym preparatem w każdym roku analizy. Założenie to jest obarczone ograniczeniami – jeden pacjent może być leczony zarówno dłużej, jak i znacznie krócej niż rok, ponadto w kolejnych latach diagnozowani są nowi pacjenci. Koszt działań niepożądanych wydaje się jednak być niewielki w odniesieniu do całkowitych wyników analizy wpływu na budżet i poczynione założenie pozostaje bez wpływu na ostateczne wnioski.

## 2.4.9. Koszty

### 2.4.9.1. Koszty leków

Cenę preparatu Zomikos® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, ceny refundowanych preparatów kwasu kłodronowego i kwasu pamidronowego uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [29] Proponowaną cenę opakowania preparatu Zomikos® zamieszczono w poniższej tabeli, natomiast szczegółowe parametry cenowe opakowań pozostałych leków zamieszczono w aneksie (rozdz. 12.4).

■
■
■



Tabela 23.  
Substancje czynne uwzględnione w analizie z podziałem na grupy limitowe

Substancja	Grupa limitowa	Nazwa grupy	Uzasadnienie
Kwas zoledronowy	146.3	Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy*	Lek o udowodnionej skuteczności w populacji docelowej, w przeciwieństwie do leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych – wyniki analizy klinicznej [3]
Kwas klodronowy	146.1	Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas klodronowy	Lek znajdujący się obecnie w wykazie leków refundowanych
Kwas pamidronowy	146.2	Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	Lek znajdujący się obecnie w wykazie leków refundowanych
Denosumab		Brak	Nierefundowany

Przy kwalifikacji danego opakowania do grupy limitowej uwzględniono czy znajduje się ono obecnie w wykazie leków finansowanych ze środków publicznych. [54]

#### 2.4.9.4. Koszty podania leków

Koszt administracji ocenianych interwencji uzależniony jest od ich drogi podawania. Przyjęto, że podanie leku w postaci infuzji dożylniej (kwas zoledronowy i kwas pamidronowy) ma miejsce w czasie wizyty specjalistycznej. Częstotliwość wizyt ustalono zależnie od wyboru opcji schematu dawkowania preparatu (kwas zoledronowy oraz kwas pamidronowy podawane są raz na 3 tygodnie – wariant podstawowy – lub raz na 4 tygodnie – wariant analizy wrażliwości). W przypadku leku podawanego w formie doustnej (kwas klodronowy) przyjęto konserwatywnie, że pacjent zgłasza się z częstotliwością raz na trzy miesiące na wizytę specjalistyczną w celu preskrypcji leku oraz kontroli procesu leczenia.

Pacjent z hormonoopornym RGK z przerzutami do kości może być prowadzony przez lekarza onkologa lub urologa, przyjęto zatem założenie, że pacjenci są leczeni przez każdego ze specjalistów w równych proporcjach. Wycenę punktową odpowiednich świadczeń uzyskano z Zarządzenia Prezesa NFZ [55], natomiast cenę jednego punktu oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [56]. Wyniki oszacowań zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).



Tabela 24.  
Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Cena punktu	Koszt całkowity	Średni koszt wizyty ambulatoryjnej
02.1640.001.02	Świadczenia w zakresie urologii	3,5	8,96 zł	31,36 zł	33,13 zł
02.1240.001.02	Świadczenia w zakresie onkologii	3,5	9,97 zł	34,90 zł	

#### 2.4.9.5. Koszty leczenia powikłań kostnych

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną, w analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące typy powikłań kostnych: złamania kręgowe, złamania pozakręgowe, kompresja rdzenia kręgowego, radioterapia kości, operacja kości.

Koszty leczenia powikłań ustalono w oparciu o oszacowanie wykonane na potrzeby analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis zamieszczono w dokumencie Sękiewicz 2013 [53]. Podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.  
Wyznaczenie średnich kosztów leczenia powikłań kostnych w populacji docelowej anallzy

Parametr	Złamanie pozakręgowe	Złamanie kręgowe	Kompresja kręgu	Radioterapia	Chirurgia kości
Średni koszt pojedynczej hospitalizacji w przypadku SRE	4 299,54 zł	11 978,40 zł	11 978,40 zł	2 698,46 zł	5 468,06 zł
Średni koszt wizyty ambulatoryjnej w przypadku SRE	64,89 zł	64,89 zł	64,89 zł	0,00 zł	64,89 zł
Ambulatorium – liczba wizyt (Gunther 2011)	0,77	0,66	2,21	1,1	0,77
Hospitalizacja - liczba (Gunther 2011)	1,00	0,67	2,11	0,44	1,83
Ambulatorium - koszt wizyt	49,97 zł	42,83 zł	143,41 zł	0,00 zł	49,97 zł
Hospitalizacja - średni koszt SRE	4 299,53 zł	7 985,60 zł	25 287,71 zł	1 199,31 zł	10 024,75 zł
Sprzęty ortopedyczne (średni koszt) - NFZ	103,38 zł	46,50 zł	46,50 zł	0,00 zł	0,00 zł
Sprzęty ortopedyczne (średni koszt) - Pacjent	241,22 zł	108,50 zł	108,50 zł	0,00 zł	0,00 zł
Radioterapia koszt stały (hospitalizacja i amb.)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	3 934,67 zł	0,00 zł
Średni koszt na zdarzenie (perspektywa płatnika publicznego)	4 452,87 zł	8 074,93 zł	25 477,62 zł	5 133,98 zł	10 074,72 zł
Średni koszt na zdarzenie (poszerzona perspektywa płatnika publicznego)	4 694,09 zł	8 183,43 zł	25 586,12 zł	5 133,98 zł	10 074,72 zł

#### 2.4.9.6. Koszty leczenia działań niepożądanych

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną, w analizie wpływu na budżet uwzględniono (w ramach analizy wrażliwości) następujące typy działań niepożądanych:

- hipokalcemia,
- anemia,
- osteonekroza szczęk.

Koszty leczenia epizodów poszczególnych działań niepożądanych ustalono w oparciu o oszacowanie wykonane na potrzeby analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis zamieszczono w dokumencie Sękiewicz 2013 [53]. Podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.  
Koszty leczenia działań niepożądanych

Rodzaj działania niepożądanego	Koszt za incydent NFZ	Perspektywa poszerzona
Niedokrwistość (Anemia)	450,19 zł	471,55 zł
Hipokalcemia	2 506,67 zł	2 506,67 zł
Osteonekroza szczęk	3 069,21 zł	3 138,88 zł

#### 2.4.9.7. Koszty suplementacji wapnia i witaminy D

W analizie wrażliwości uwzględniono koszty suplementacji wapnia i witaminy D niezbędne w przypadku podania kwasu zoledronowego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego tego preparatu zalecane jest codzienne podawanie 500 mg wapnia i 400 j.m. (10 µg) witaminy D. Najbardziej zbliżone dawki zidentyfikowano w dostępnym na rynku preparacie Vitrum Calcium 600+D 400, który uwzględniono w niniejszej analizie. Należy pamiętać, że suplementacja wapnia i witaminy D nie jest w Polsce finansowana ze środków publicznych, więc wyznaczony koszt jest w całości ponoszony przez pacjenta. Kosztów tych nie uwzględniono w analizie podstawowej.

Parametry cenowe leku oraz miesięczny koszt terapii zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 27.  
Parametry cenowe preparatu wapnia i witaminy D

Preparat	Skład 1 tabletki	Liczba tabletek /opakowanie	Cena detaliczna	Finansowanie ze środków publicznych
Vitrum Calcium 600 + D 400	600 mg wapnia (w postaci węglanu wapnia), 10 µg wit. D3	60	36,41 zł	Brak

Tabela 28.  
Miesięczny koszt suplementacji wapnia i witaminy D

Preparat	Perspektywa	
	NFZ	NFZ + pacjent
Vitrum Calcium 600 + D 400	0,00 zł	18,46 zł

## 2.5. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika i pacjenta, w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2007.

## 2.6. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla kwasu zoledronowego zgodnie z jego wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi. Populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, przebiegającym z zajęciem kości.
  2. Oszacowano zapadalność na rozlanego raka gruczołu krokowego w latach 1999-2010, na podstawie liczby zgonów z powodu RGK w tym okresie. Następnie przeprowadzono prognozę zapadalności w latach 2011–2016.
  3. Korzystając z zapadalności na rozlanego raka gruczołu krokowego oraz odsetka pacjentów, u których występuje zajęcie układu kostnego wśród chorych z rakiem przerzutowym oszacowano liczbę pacjentów z nowo zdiagnozowanymi przerzutami do kości.
  4. Wyznaczono liczbę pacjentów leczonych w celu zapobiegania powikłaniom kostnym w stadium przerzutowym raka gruczołu krokowego przebiegającym z zajęciem kości w latach 2014–2016. Uwzględniono przy tym prognozę liczby pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego oraz śmiertelność.
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
6. Oszacowano średnie zużycie zasobów oraz średnie koszty związane z leczeniem pacjentów w kolejnych miesiącach terapii. Uwzględniono przy tym leki stosowane w prewencji powikłań kostnych, ich podanie, leczenie powikłań kostnych, jak również – jako opcję analizy – leczenie działań niepożądanych oraz konieczność suplementacji wapnia i witaminy D.
  7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2014–2016 dla dwóch scenariuszy:

- aktualnego – przy założeniu, że kwas zoledronowy nie jest finansowany ze środków publicznych,
  - prognozowanego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych.
8. Obliczono koszty inkrementalne, czyli różnicę między wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym dla obu opcji analizy. Ujemne koszty inkrementalne oznaczają oszczędności dla płatnika. Jeżeli natomiast wydatki inkrementalne przyjmują wartości większe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenie finansowe dla płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie obarczone jest dużym błędem. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do G). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1).

## 2.7. Analiza wrażliwości

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

- zapadalność na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości,
- udział kwasu zoledronowego w rynku,
- sposób zastępowania pozostałych leków dotychczas finansowanych ze środków publicznych,
- częstotliwość podawania kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego,
- możliwość porzucania leczenia,
- uwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych,
- uwzględnienie kosztów suplementacji wapnia i witaminy D.

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

Tabela 29.  
Warianty analizy wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	Wartość
Zapadalność	Wariant A0	Średnia – prognoza logarytmiczna
	Wariant A1	Minimalna – wartość stała na poziomie z roku 2010



Parametr	Wariant analizy	Wartość
Udział kwasu zoledronowego w rynku	Wariant A2	Maksymalna – prognoza liniowa
	Wariant B0	Średnia
	Wariant B1	[REDAKTOWANE]
	Wariant B2	[REDAKTOWANE]
Zastępowanie pozostałych leków	Wariant C0	Zastępowanie w pierwszej kolejności kwasu pamidronowego
	Wariant C1	Zastępowanie proporcjonalne
Częstotliwość podawania kwasu zoledronowego i pamidronowego	Wariant D0	Co 3 tygodnie
	Wariant D1	Co 4 tygodnie
Możliwość porzucania leczenia	Wariant E0	Brak uwzględniania porzucania leczenia
	Wariant E1	Uwzględnienie porzucania leczenia
Koszty leczenia działań niepożądanych	Wariant F0	Brak uwzględniania kosztów działań niepożądanych
	Wariant F1	Uwzględnienie kosztów leczenia działań niepożądanych
Koszty suplementacji wapnia i witaminy D	Wariant G0	Brak uwzględniania kosztów suplementacji
	Wariant G1	Uwzględnienie kosztów suplementacji

Wyniki analizy wrażliwości zostały szczegółowo przedstawione rozdziale 3.2.4.

### 3. WYNIKI

#### 3.1. Liczebność populacji

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Oszacowaną liczbę pacjentów w poszczególnych latach w przypadku braku refundacji kwasu zoledronowego ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.  
Prognozowana liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2014	2015	2016
Populacja ze wskazaniami	27 799	27 931	28 056
Populacja docelowa	7 998	8 046	8 092
Populacja leczona*	4 698	4 726	4 753
Kwas zoledronowy	█	█	█
Denosumab	█	█	█
Kwas klodronowy	█	█	█
Kwas pamidronowy	█	█	█

\*pacjenci pełnorocznici

Oszacowaną liczbę pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego przedstawiono w Tabeli 31.

Tabela 31.  
Prognozowana liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)

Kategoria	2014	2015	2016
Populacja ze wskazaniami	27 799	27 931	28 056
Populacja docelowa	7 998	8 046	8 092
Populacja leczona*	4 698	4 726	4 753
Kwas zoledronowy	█	█	█
Denosumab	█	█	█

Kategoria	2014	2015	2016
Kwas kłodronowy	█	█	█
Kwas pamidronowy	█	█	█

\*pacjenci pełnorocznii

## 3.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

### 3.2.1. Scenariusz aktualny

#### Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynosić będą █

█

Tabela 32.  
Wydatki płatnika w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków	█	█	█
Kwas zoledronowy			
W tym: Koszt całkowity			
Payback			
Kwas kłodronowy	█	█	█
Kwas pamidronowy	█	█	█
Koszty podania leków	█	█	█
Koszty leczenia SRE	█	█	█
Złamania kręgosłupa	█	█	█
Złamania pozakręgosłupa	█	█	█
Kompresja kręgu	█	█	█
Radioterapia	█	█	█
Operacja kości	█	█	█

Kategoria	2014	2015	2016
Razem			

### Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynosić będą

Tabela 33.  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków			
Kwas zoledronowy			
W tym: Koszt całkowity			
Payback			
Kwas klodronowy			
Kwas pamidronowy			
Koszty podania leków			
Koszty leczenia SRE			
Złamania kręgowce			
Złamania pozakręgowce			
Kompresja kręgu			
Radioterapia			
Operacja kości			
Razem			



### 3.2.2. Scenariusz prognozowany

#### Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków wynosić będą [REDAKTOWANE]

Tabela 34.  
Wydatki płatnika w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kwas zoledronowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
W tym: Koszt całkowity	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Payback	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kwas klodronowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kwas pamidronowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia SRE	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Złamania kręgowce	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Złamania pozakręgowce	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kompresja kręgu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Radioterapia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Operacja kości	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Razem	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

#### Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków wynosić będą [REDAKTOWANE]

Tabela 35.  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków			
Kwas zoledronowy			
W tym: Koszt całkowity			
Payback			
Kwas kłodronowy			
Kwas pamidronowy			
Koszty podania leków			
Koszty leczenia SRE			
Złamania kręgowo			
Złamania pozakręgowo			
Kompresja kręgu			
Radioterapia			
Operacja kości			
Razem			

### 3.2.3. Wydatki inkrementalne

#### Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, koszty płatnika publicznego

Tabela 36.  
Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2016

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków			

Kategoria	2014	2015	2016
Kwas zoledronowy	████████	████████	████████
W tym: Koszt całkowity	████████	████████	████████
Payback	████████	████████	████████
Kwas klodronowy	█	█	█
Kwas pamidronowy	████████	████████	████████
Koszty podania leków	█	█	█
Koszty leczenia SRE	████████	████████	████████
Złamania kręgowe	████████	████████	████████
Złamania pozakręgowe	████████	████████	████████
Kompresja kręgu	████████	████████	████████
Radioterapia	████████	████████	████████
Operacja kości	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

### Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

Po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka, koszty z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) ██████████

Tabela 37.  
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków	████████	████████	████████
Kwas zoledronowy	████████	████████	████████
W tym: Koszt całkowity	████████	████████	████████
Payback	████████	████████	████████
Kwas klodronowy	█	█	█
Kwas pamidronowy	████████	████████	████████

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty leczenia SRE	■	■	■
Złamania kręgowe	■	■	■
Złamania pozakręgowe	■	■	■
Kompresja kręgu	■	■	■
Radioterapia	■	■	■
Operacja kości	■	■	■
Razem	■	■	■

### 3.2.4. Analiza wrażliwości

#### Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant E1) i maksymalny (wariant C1) dla wydatków inkrementalnych.

W minimalnym wariancie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem aktualnym oszacowano

■

■

■

Tabela 38.  
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	2014	2015	2016
Zapadalność	Wariant A0	■	■	■
	Wariant A1	■	■	■
	Wariant A2	■	■	■
Udział kwasu zoledronowego w rynku	Wariant B0	■	■	■
	Wariant B1	■	■	■
	Wariant B2	■	■	■
Zastępowanie pozostałych leków	Wariant C0	■	■	■
	Wariant C1 (maksymalny)	■	■	■
Częstotliwość podawania kwasu zoledronowego i pamidronowego	Wariant D0	■	■	■
	Wariant D1	■	■	■



Parametr	Wariant analizy	2014	2015	2016
Możliwość porzucania leczenia	Wariant E0			
	Wariant E1 (minimalny)			
Koszty leczenia działań niepożądanych	Wariant F0			
	Wariant F1			
Koszty suplementacji wapnia i witaminy D	Wariant G0			
	Wariant G1			

### Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant E1) i maksymalny (wariant C1) dla wydatków inkrementalnych.

W minimalnym wariacie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem aktualnym

Tabela 39. Inkrementalne wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	2014	2015	2016
Zapadalność	Wariant A0			
	Wariant A1			
	Wariant A2			
Udział kwasu zoledronowego w rynku	Wariant B0			
	Wariant B1			
	Wariant B2			
Zastępowanie pozostałych leków	Wariant C0			
	Wariant C1 (maksymalny)			
Częstotliwość podawania kwasu zoledronowego i pamidronowego	Wariant D0			
	Wariant D1			
Możliwość porzucania leczenia	Wariant E0			
	Wariant E1 (minimalny)			
Koszty leczenia działań niepożądanych	Wariant F0			
	Wariant F1			
Koszty suplementacji	Wariant G0			

Parametr	Wariant analizy	2014	2015	2016
wapnia i witaminy D	Wariant G1			

### 3.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

#### 3.3.1. Scenariusz aktualny

##### Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

W przypadku braku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynosić

Tabela 40.  
Wydatki płatnika w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków			
Kwas zoledronowy			
W tym: Koszt całkowity			
Payback			
Kwas kłodronowy			
Kwas pamidronowy			
Koszty podania leków			
Koszty leczenia SRE			
Złamania kręgosłupa			
Złamania pozakręgosłupa			
Kompresja kręgosłupa			
Radioterapia			
Operacja kości			
Razem			

### Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynosić będą [REDAKTOWANE]

Tabela 41.  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kwas zoledronowy			
W tym: Koszt całkowity			
Payback			
Kwas klodronowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kwas pamidronowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia SRE	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Złamania kręgowce	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Złamania pozakręgowce	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Kompresja kręgu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Radioterapia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Operacja kości	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Razem	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 3.3.2. Scenariusz prognozowany

#### Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, nie uwzględniając instrumentu podziału ryzyka, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków wynosić [REDAKTOWANE]

Tabela 42.  
Wydatki płatnika w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków			
Kwas zoledronowy			
Kwas klodronowy			
Kwas pamidronowy			
Koszty podania leków			
Koszty leczenia SRE			
Złamania kręgowce			
Złamania pozakręgowce			
Kompresja kręgu			
Radioterapia			
Operacja kości			
Razem			

### Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, nie uwzględniając instrumentu podziału ryzyka, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków

Tabela 43.  
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany)

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków			
Kwas zoledronowy			
Kwas klodronowy			
Kwas pamidronowy			



Kategoria	2014	2015	2016
Koszty podania leków	██████	██████	██████
Koszty leczenia SRE	██████	██████	██████
Złamania kręgowce	██████	██████	██████
Złamania pozakręgowce	██████	██████	██████
Kompresja kręgu	██████	██████	██████
Radioterapia	██████	██████	██████
Operacja kości	██████	██████	██████
Razem	██████	██████	██████

### 3.3.3. Wydatki inkrementalne

#### Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

Po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, nie uwzględniając instrumentu podziału ryzyka, koszty płatnika publicznego ██████████

Tabela 44.  
Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2016

Kategoria	2014	2015	2016
Koszty leków	██████	██████	██████
Kwas zoledronowy	██████	██████	██████
Kwas klodronowy			
Kwas pamidronowy	██████	██████	██████
Koszty podania leków			
Koszty leczenia SRE	██████	██████	██████
Złamania kręgowce	██████	██████	██████
Złamania pozakręgowce	██████	██████	██████
Kompresja kręgu	██████	██████	██████
Radioterapia	██████	██████	██████





**Tabela 47.**  
**Inkrementalne wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości**

Parametr	Wariant analizy	2014	2015	2016
Zapadalność	Wariant A0	████████	████████	████████
	Wariant A1	████████	████████	████████
	Wariant A2	████████	████████	████████
Udział kwasu zoledronowego w rynku	Wariant B0	████████	████████	████████
	Wariant B1	████████	████████	████████
	Wariant B2	████████	████████	████████
Zastępowanie pozostałych leków	Wariant C0	████████	████████	████████
	Wariant C1	████████	████████	████████
Częstotliwość podawania kwasu zoledronowego i pamidronowego	Wariant D0	████████	████████	████████
	Wariant D1	████████	████████	████████
Możliwość porzucania leczenia	Wariant E0	████████	████████	████████
	Wariant E1	████████	████████	████████
Koszty leczenia działań niepożądanych	Wariant F0	████████	████████	████████
	Wariant F1	████████	████████	████████
Koszty suplementacji wapnia i witaminy D	Wariant G0	████████	████████	████████
	Wariant G1	████████	████████	████████



## 4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zomikos<sup>®</sup> podaje się w formie wlewów dożylnych. Sposób podawania tego preparatu nie wiąże się z dodatkowymi wydatkami w porównaniu do terapii stosowanych obecnie (kwas pamidronowy jest podawany w identycznej postaci). Wymogi dotyczące monitorowania terapii, wyposażenia placówek medycznych czy leczenia działań niepożądanych są identyczne, jak w przypadku stosowania innych bisfosfonianów, więc nie ulegną zwiększeniu w stosunku do aktualnej sytuacji.

Stosowanie kwasu zoledronowego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości nie wymaga zmian organizacyjnych w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych.

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Tabela 48.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych – ocena w świetle wyników analizy kosztów efektywności

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie ma takich podgrup
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	W analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie populację pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Tabela 49.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych – ocena w świetle aspektów społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie leku ze środków publicznych pozwoli zapewnić równy dostęp do technologii stosowanych w prewencji powikłań kośnych w przebiegu hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Technologia zbliżona pod kątem potrzeb do technologii opcjonalnych stosowanych w prewencji powikłań kośnych w przerzutach nowotworowych. Ze względu na udowodnioną skuteczność (w przeciwieństwie do terapii obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce) stanowi odpowiedź na potrzeby osób, dla których dostępne interwencje mogły okazać się nieskuteczne.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżony do wpływu alternatywnych technologii.

**Tabela 50.**  
**Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych – ocena w świetle aspektów etycznych**

<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
<b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>	Satysfakcja pacjentów wzrosła wraz ze zwiększeniem spektrum profilaktycznego pacjentom leczonym z powodu przerzutów kostnych w raku gruczołu krokowego.
<b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>	Istnieje możliwość niezaakceptowania terapii podawanej w formie wlewu dożylnego u pacjentów, którzy wcześniej stosowali leki doustne.
<b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>	Brak
<b>Możliwość wywoływania lęku</b>	Brak
<b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>	Brak
<b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.</b>	Brak
<b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>	Brak
<b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>	Brak
<b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>	Jak w przypadku alternatywnych terapii
<b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>	Jak w przypadku alternatywnych terapii

## 5. PODSUMOWANIE

W analizie przedstawiono wydatki płatnika publicznego oraz wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z podjęciem pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego (Zomikos®). Uwzględniono wydatki związane ze stosowanymi lekami, z podaniem leków oraz z leczeniem zdarzeń kostnych. W analizie uwzględniono proponowany przez Podmiot Odpowiedzialny instrument podziału ryzyka.

### Uwzględniony RSS

#### SCENARIUSZ AKTUALNY

##### *Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynoszą [REDAKTOWANE]

##### *Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z finansowaniem pozostałych preparatów wynoszą [REDAKTOWANE]

#### SCENARIUSZ PROGNOZOWANY

##### *Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków wynoszą [REDAKTOWANE]

##### *Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków wynoszą [REDAKTOWANE]

WYNIKI INKREMENTALNE

*Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków

*Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków

**Nieuwzględniony RSS**

SCENARIUSZ AKTUALNY

*Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem pozostałych preparatów

*Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku braku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z finansowaniem pozostałych preparatów



## SCENARIUSZ PROGNOZOWANY

### *Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków [REDACTED]

### *Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków wynoszą [REDACTED]

## WYNIKI INKREMENTALNE

### *Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków będą [REDACTED]

### *Poszerzona perspektywa płatnika publicznego (NFZ+pacjent)*

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych kwasu zoledronowego, wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) związane z refundacją leków będą [REDACTED]

## 6. WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. OGRANICZENIA

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na prognozowanej liczbie zgonów, którą to wyznaczono w oparciu o dane polskiego rejestru nowotworowego (KRN). Dane skompilowano następnie z wynikami badań epidemiologicznych przeprowadzonych m.in. w populacji duńskiej. Oszacowana wielkość stanowi więc jedynie przybliżenie rzeczywistego stanu w Polsce i jest obarczona niepewnością spowodowaną różnorodnością źródeł danych.
- Ze względu na sposób kalkulacji liczebności populacji, niemożliwe okazało się dodatkowe zawężenie populacji do raka hormonoopornego (brak danych możliwych do uwzględnienia w toku obliczeń).
- W analizie przyjęto założenie, że każdy pacjent zdiagnozowany w kierunku przerzutów do kości w przebiegu hormonoopornego raka gruczołu krokowego rozpoczyna leczenie mające na celu zapobieganie powikłaniom kostnym. W podstawowym wariancie analizy nie uwzględniono ponadto zmian i przerywania tego leczenia z przyczyn innych niż zgon. Poczynione założenia mogą powodować różnice pomiędzy prognozowanymi i rzeczywistymi wydatkami płatnika i prowadzą do wystąpienia niepewności oszacowania.
- Udziały leków wyznaczono w oparciu o prognozę historycznych danych dotyczących sprzedaży leków raportowanych przez NFZ. Dane te dotyczą jednak wyłącznie opakowań uwzględnionych w Polsce w wykazie leków refundowanych. Należy pamiętać, że część pacjentów może w pełni samodzielnie finansować terapię zapobiegającą powikłaniom kostnym, co wprowadza możliwą niepewność oszacowania z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego.
- Prognozowane udziały kwasu zoledronowego wyznaczono [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- Prawdopodobne wydaje się pojawienie w niedługim czasie na rynku leków stosowanych w analizowanym wskazaniu innych substancji niż objęte niniejszą analizą. Jednym z preparatów o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu powikłaniom kostnym w populacji docelowej i wymienianych w polskich wytycznych jest denosumab. W przypadku uwzględnienia tej (lub innej) substancji w wykazie leków refundowanych wydatki płatnika publicznego będą, z dużym prawdopodobieństwem, kształtowały się inaczej niż oszacowano w niniejszej analizie.







## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology*. 2010; 184(1):162–167.
2. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006; 106(7):1624–1633.
3. [REDACTED]
4. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. W. Warszawa 2011.
5. Stasiewicz D, et al. Epidemiologia oraz czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego. *Pol Merk Lek*. 2012; 195:163–167.
6. Heidenreich A, et al. Guidelines on prostate Cancer. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf).
7. Krzakowski M, et al. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009 r.*. 2009.
8. Krajowy rejestr nowotworów. <http://85.128.14.124/krn/>.
9. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2009.pdf>.
10. Clines GA, Guise TA. Mechanisms and treatment for bone metastases. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2004; 2:295–302.
11. Drosik K, Krzakowski M, Jarosz J, et al. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2006; 2(4):152–164.
12. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nature reviews. Endocrinology*. 2011; 7(4):208–218.
13. Saad F, Clark N, Colombel M. Natural History and Treatment of Bone Complications in Prostate Cancer. *European Urology*. 2006; 49:429–440.
14. Rolski J, Pawlicki M. Błędy przy rozpoznawaniu i leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. *Współcz. Onkologia*. 2004; (8):25–28.
15. Jensen A, Jacobsen J, Nørgaard M, et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer*. 2011; 11(1):29.
16. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(0732-183X (Print)):4277–4284.
17. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(19):1458–1468.
18. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer [abstract no. LBA4507]. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28:951.
19. NICE. Metastatic spinal cord compression. Guidance/Clinical Guidelines, <http://www.nice.org.uk/> (5.12.2012).
20. Buss T, et al. Hiperkalcemia a kontrola objawów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Polska Medycyna Paliatywna*. 2006; 5:34–38.
21. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research*. 2006; 12(20):6243s–6249s.
22. Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdansk <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>.
23. Charakterystyka produktu leczniczego Zomikos. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-06-25\\_29%2005%2012\\_Zomikos\\_ChPL\\_PL-H-0191-001-DC%20clean.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-06-25_29%2005%2012_Zomikos_ChPL_PL-H-0191-001-DC%20clean.pdf).
24. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego Zometa. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000336/WC500051730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf).
25. Charakterystyka produktu leczniczego Bonafos. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Bonafos\\_kaps\\_400.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Bonafos_kaps_400.pdf).

26. Charakterystyka produktu leczniczego Sindronat. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Sindronat\\_400\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Sindronat_400_mg.pdf).
27. bonefos\_koncentrat\_ulozka.pdf (Obiekt application/pdf). [http://www.szpiczak.bialystok.pl/bonefos\\_koncentrat\\_ulozka.pdf](http://www.szpiczak.bialystok.pl/bonefos_koncentrat_ulozka.pdf) (8.11.2012).
28. Charakterystyka produktu leczniczego (Bonefos). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Bonefos\\_kaps\\_400.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Bonefos_kaps_400.pdf) (8.11.2012).
29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=0&ma=031579> (7.3.2013).
30. Charakterystyka produktu leczniczego (Aredia) pamidronian. [http://onkologia-online.pl/upload/1/29/Aredia\\_60.php.pdf](http://onkologia-online.pl/upload/1/29/Aredia_60.php.pdf) (8.11.2012).
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego (Pamidia). [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-02-16\\_pamidia%203%20ch.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-02-16_pamidia%203%20ch.pdf) (8.11.2012).
32. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamidronat medac) pamidronian. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamidronat\\_medac.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamidronat_medac.pdf) (8.11.2012).
33. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamidronat-ratiopharm) pamidronian. [http://onkologia-online.pl/upload/1/295/Pamidronat\\_ratiopharm.PDF](http://onkologia-online.pl/upload/1/295/Pamidronat_ratiopharm.PDF) (8.11.2012).
34. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamifos) pamidronian. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamifos\\_30.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamifos_30.pdf) (8.11.2012).
35. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamisol) pamidronian. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lB/charakterystyka/2012-10-16\\_SPC\\_Pamisol\(9mg-ml\)\\_VarlB029\\_Fianl-clean.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lB/charakterystyka/2012-10-16_SPC_Pamisol(9mg-ml)_VarlB029_Fianl-clean.pdf) (8.11.2012).
36. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamistad) pamidronian. [http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lB/charakterystyka/2012-10-02\\_SPC\\_Pamistad\\_3mg-ml\\_VarlB024\\_2012-09-07.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lB/charakterystyka/2012-10-02_SPC_Pamistad_3mg-ml_VarlB024_2012-09-07.pdf) (8.11.2012).
37. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamitor) pamidronian. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamitor.pdf> (8.11.2012).
38. Komunikat DGL -dane styczen-wrzesien 2012 - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5252> (22.2.2013).
39. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zmianami Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2011/s/122/696/1>.
40. Zarządzenie Nr 90/2012/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5232> (22.2.2013).
41. Zarządzenie Nr 95/2012/DGL - Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5246> (22.2.2013).
42. Statystyki JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (12.2.2013).
43. Indeks leków MP. <http://indeks.mp.pl/> (22.2.2013).
44. Wytyczne\_HTA\_w\_AOTM.pdf (Obiekt application/pdf). [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/Wytyczne\\_HTA\\_w\\_AOTM.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/Wytyczne_HTA_w_AOTM.pdf) (26.8.2011).
45. Jensen A, Jacobsen J, Nørgaard M, et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer*. 2011; 11(1):29.
46. Yong M, Jensen A, Jacobsen JB, et al. Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *Breast cancer research and treatment*. 2011; 129(2):495-503.
47. Uchwała Nr 5/2008/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 marca 2008 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2007 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=3138>.
48. Uchwała Nr 4/2009/I Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2009 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2008 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=3669>.
49. Uchwała Nr 3/2010/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2010 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2009 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4067>.
50. Uchwała Nr 3/2011/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 marca 2011 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2010 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4409>.
51. Uchwała Nr 5/2012/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2012 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2011 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4848>.

52. The Comprehensive R Archive Network. <http://cran.r-project.org/>.
53. Sękiewicz J. Analiza ekonomiczna. Kwas zoledronowy (Zomikos®) w prewencji powikłań kostnych pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.
54. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r.  
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796>.
55. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ.  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (22.2.2013).
56. Informator o umowach - Narodowy Fundusz Zdrowia.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (22.2.2013).
57. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of Urology*. 2010; 184(1):162–167.
58. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006; 106(7):1624–1633.



## 10. SPIS ELEMENTÓW

Tabela 1	Liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 1999–2010[8] .....	11
Tabela 2.	Współczynniki zapadalności na RGK w Polsce wg KRN na rok 2010 w zależności od województwa i wieku.....	12
Tabela 3.	Preparaty refundowane ze środków publicznych w zapobieganiu powikłaniom kostnym .....	16
Tabela 4.	Aktualne wydatki NFZ .....	17
Tabela 5.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu zoledronowego .....	19
Tabela 6.	Preparaty kwasu zoledronowego dostępne w Polsce .....	19
Tabela 7.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu kłodronowego .....	21
Tabela 8.	Preparaty kwasu kłodronowego dostępne w Polsce [58, 59] .....	21
Tabela 9.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu pamidronowego .....	22
Tabela 10.	Preparaty kwasu pamidronowego dostępne w Polsce [58, 59] .....	23
Tabela 11.	Wyniki badania Hess 2006 [2].....	27
Tabela 12.	Odsetek pacjentów z rakiem piersi lub rakiem prostaty wśród chorych z przerzutami do kości.....	28
Tabela 13.	Prognozowana liczebność populacji, w której może być stosowana wnioskowana terapia .....	28
Tabela 14.	Prognozowana liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w latach 2014–2016 .....	29
Tabela 15.	Prognozowana liczba chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w latach 2014–2016 .....	29
Tabela 16.	Średnia długość leczenia w kolejnych latach od diagnozy (miesiące).....	30
Tabela 17.	Liczebność populacji leczonej (pacjenci pełnorocznici) .....	30
Tabela 18.	Zakres wskazań refundacyjnych analizowanych substancji w Polsce i Czechach.....	34
Tabela 19.	Średnie udziały kwasu zoledronowego w scenariuszu prognozowanym w poszczególnych latach analizy .....	35
Tabela 20.	Dawkowanie leków.....	37
Tabela 21.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	39
Tabela 22.	Parametry cenowe preparatu Zomikos® .....	40
Tabela 23.	Substancje czynne uwzględnione w analizie z podziałem na grupy limitowe.....	41
Tabela 24.	Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.....	42
Tabela 25.	Wyznaczenie średnich kosztów leczenia powikłań kostnych w populacji docelowej analizy.....	42
Tabela 26.	Koszty leczenia działań niepożądanych .....	43
Tabela 27.	Parametry cenowe preparatu wapnia i witaminy D .....	43
Tabela 28.	Miesięczny koszt suplementacji wapnia i witaminy D.....	44
Tabela 29.	Warianty analizy wrażliwości .....	45
Tabela 30.	Prognozowana liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny) .....	47
Tabela 31.	Prognozowana liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany) .....	47
Tabela 32.	Wydatki płatnika w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny) .....	48
Tabela 33.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny) .....	49
Tabela 35.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany) .....	51
Tabela 36.	Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2016 .....	51
Tabela 37.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 .....	52
Tabela 38.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości.....	53
Tabela 39.	Inkrementalne wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości .....	54
Tabela 40.	Wydatki płatnika w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny) .....	55

Tabela 41.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz aktualny) .....	56
Tabela 42.	Wydatki płatnika w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany) .....	57
Tabela 43.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 (scenariusz prognozowany) .....	57
Tabela 44.	Inkrementalne wydatki płatnika w latach 2014-2016 .....	58
Tabela 45.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w latach 2014-2016 .....	59
Tabela 46.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości.....	60
Tabela 47.	Inkrementalne wydatki z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ+pacjent) w latach 2014-2016 – analiza wrażliwości.....	61
Tabela 48.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych – ocena w świetle wyników analizy kosztów efektywności .....	62
Tabela 49.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych – ocena w świetle aspektów społecznych .....	62
Tabela 50.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu kwasu zoledronowego ze środków publicznych – ocena w świetle aspektów etycznych.....	63
Tabela 51.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet .....	76
Tabela 52.	Liczba zgonów spowodowanych RGK – dane KRN (dane historyczne) .....	78
Tabela 53.	Liczba zgonów spowodowanych RGK – prognoza .....	79
Tabela 54.	Prognoza nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości na lata 2013–2016.....	80
Tabela 55.	Odsetek pacjentów przerywających terapię danym lekiem w okresie jednego miesiąca[53] .....	80
Tabela 56.	Średnia liczba wystąpień danego powikłania kostnego u chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno powikłanie[53].....	81
Tabela 57.	Informacje cenowe o lekach włączonych do analizy .....	82

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

Tabela 51.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	TAK	
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>		
4. oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	2.4.1	Tabela 13
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	2.4.2	Tabela 15
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	2.4.4	
5. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	3.1	Tabela 31
6. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	1.2	Tabela 4
7. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	3.2.1,	Tabela 32 - Tabela 33
8. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	3.2.2, 3.3.2	Tabela 34 - Tabela 35 Tabela 42 - Tabela 43
9. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	3.2.3, 3.3.3	Tabela 36 - Tabela 37 Tabela 44 - Tabela 45
10. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	3.2.4,	Tabela 38 - Tabela 39 Tabela 46 - Tabela 47
11. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	1.1.2, 2.4	Tabela 1 Tabela 24 - Tabela 28



Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
	Skoroszyt Excel – arkusze: „Dane”, „Dane sprzedażowe”, „Dane kosztowe”, „Leki Info”, „Zapadalność RGK”, „Norgaard 201”, „Dane Czechy”	
12. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	1.5, 2.6	str. 44, str. 40
13. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)		Dolącono
<b>§ 6.2</b>		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	2.3	str. 26
<b>§ 6.3</b>		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	3	47
<b>§ 6.4</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	3.2 Tabela 32- Tabela 39
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	3.3 Tabela 40 - Tabela 47
<b>§ 6.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	1.5, 2.4.9.3	str. 40
<b>§ 6.6</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy		Nie dotyczy
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	9	str. 71
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		Nie dotyczy



## 12. ANEKS

### 12.1. Zapadalność na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Analiza danych epidemiologicznych wskazuje na rozbieżności w parametrach opisujących zapadalność na raka gruczołu krokowego w zależności od położenia geograficznego. Różnice terytorialne odnotowuje się również w odsetku wykrywanych nowotworów i ich stopniu zaawansowania w momencie diagnozy. Z tego powodu najlepszym rozwiązaniem wydaje się być wykorzystanie, jeżeli to możliwe, rzeczywistych danych charakteryzujących polską populację.

Wyznaczenie liczebności populacji oparto na założeniu, że liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami jest równa liczbie zgonów spowodowanych danym nowotworem (z uwzględnieniem pewnego przesunięcia w czasie). Zasadność takiego rozumowania wynika z następujących założeń:

- stadium przerzutowe w chorobie nowotworowej jest stanem prowadzącym w ciągu stosunkowo krótkiego czasu do zgonu, zatem przy założeniu niewystępowania gwałtownych wzrostów zapadalności, liczba nowych przypadków w danym roku odzwierciedla roczną liczbę zgonów z powodu zaawansowanego raka gruczołu krokowego po upływie pewnego okresu,
- założenie, że przyczyną zgonu w przebiegu raka gruczołu krokowego jest rozsiew choroby nowotworowej, prowadzi do nieznacznego zawyżenia liczebności populacji chorych, zawyżenie to jest stosunkowo niewielkie i stanowi podejście konserwatywne.

Korzystając z danych zgromadzonych w Krajowym Rejestrze Nowotworów z lat 1999-2010 wyprognozowano więc liczbę zgonów spowodowanych rakiem gruczołu krokowego w latach 2011-2018. W analizie rozpatrzono prognozę logarymiczną (wariant podstawowy), prognozę liniową (wariant maksymalny) oraz przyjęcie wartości stałej z roku 2010 (wariant minimalny). Dane historyczne oraz prognozę zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 52.  
Liczba zgonów spowodowanych RGK – dane KRN (dane historyczne)

Parametr	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Liczba zgonów	2911	3147	3365	3488	3390	3578	3592	3681	3932	3892	4042	3940

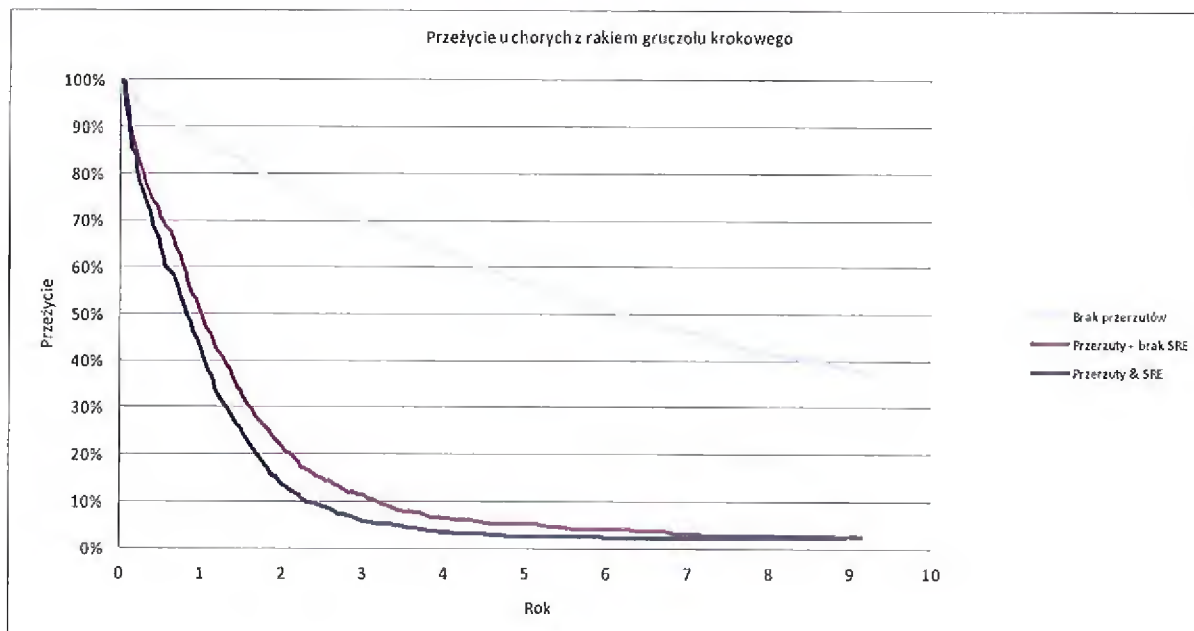
Tabela 53.  
Liczba zgonów spowodowanych RGK – prognoza

Wariant analizy	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Podstawowy (wariant A0)	3974	4007	4037	4066	4092	4117	4141	4164
Maksymalny (wariant A1)	4175	4266	4358	4449	4541	4632	4724	4815
Minimalny (wariant A2)	3940	3940	3940	3940	3940	3940	3940	3940

W celu określenia średniego czasu przeżycia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości wykorzystano wyniki duńskiego badania epidemiologicznego Nørgaard 2010 (duński rejestr nowotworów). Wiarygodność uwzględnionego badania podnosi fakt, że jest ono oparte na bardzo dużej próbie liczącej 23 087 przypadków raka gruczołu krokowego z lat 1999-2007, natomiast okres obserwacji chorych w badaniu trwał średnio 2,2 roku.

W analizie wykorzystano krzywe przeżycia pacjentów z przerzutami do kości (Rysunek 7), na podstawie których wyznaczono średnie przeżycie od diagnozy przerzutów kostnych, wynoszące, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, ok. 1,27 roku.

Rysunek 7.  
Krzywe przeżycia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (Nørgaard 2010 [57])



Bazując na wyznaczonej średniej długości życia pacjentów założono, że pacjenci, których zgon odnotowano w n-tym roku, zostali zdiagnozowani z powodu przerzutów do kości w n-2 roku. Konsekwencją przyjętego założenia jest fakt, że pacjenci, u których stwierdzono przerzuty do kości przed 2012 rokiem nie będą mieli wpływu na zapadalność w latach 2014–2016.

Dotychczas w analizie rozważano chorych w stadium przerzutowym raka gruczołu krokowego, należy jednak mieć na uwadze, że rozsiew choroby nowotworowej nie zawsze oznacza przerzuty kostne. Wynika z tego, że liczbę pacjentów z chorobą rozсіяną należało dodatkowo zredukować do pacjentów z przerzutami do kości. W tym celu wykorzystano opublikowany w badaniu Hess 2006 [58] odsetek pacjentów, u których wystąpiły przerzuty kostne w raku gruczołu krokowego wśród ogółu pacjentów z przerzutami o różnej lokalizacji, wynoszący 90%.

Szczegółowe rezultaty opisanych powyżej szacowań dla lat 2011–2015 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 54.  
Prognoza nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości na lata 2013–2016

Wariant	2012	2012	2013	2014	2015
Podstawowy (Wariant A0)	3659	3683	3706	3727	3747
Wariant A1	4004	4087	4169	4251	4334
Wariant A2	3546	3546	3546	3546	3546

## 12.2. Populacja leczonych pacjentów – prawdopodobieństwo porzucenia leczenia

W wariancie analizy wrażliwości uwzględniono fakt, że część pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarza i nie kontynuuje leczenia. Prawdopodobieństwo przerwania terapii, przyjęte zgodnie z analizą ekonomiczną (Tabela 55), wraz z parametrami krzywej przeżycia posłużyło następnie do obliczenia średniego czasu trwania terapii pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Parametr ten następnie wykorzystano w celu wyznaczenia średniej liczby pacjentów leczonych w danym roku analizy.

Tabela 55.  
Odsetek pacjentów przerywających terapię danym lekiem w okresie jednego miesiąca[53]

Kwas zoledronowy	Kwas klodronowy	Kwas pamidronowy
■	3,0%	2,7%

## 12.3. Liczba pacjentów z powikłaniami kostnymi

Wykorzystując model wykonany na potrzeby analizy ekonomicznej (Sękwicz 2013) dla każdej uwzględnionej w niniejszej analizie interwencji wyznaczono dystrybuantę wystąpienia SRE ogółem w zależności od czasu trwania terapii. Wyznaczono również średnie liczby wystąpień określonego powikłania kostnego u pacjenta, u którego wystąpiło co najmniej jedno powikłanie. Wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**  
**Średnia liczba wystąpień danego powikłania kostnego u chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno powikłanie[53]**

Rodzaj SRE	Średnia liczba wystąpień danego powikłania kostnego (u chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno powikłanie)
Złamanie kręgowe	0,18
Złamanie pozakręgowe	0,36
Uciśk rdzenia kręgowego	0,15
Radioterapia kości	0,66
Operacja kości	0,08

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z powikłaniami kostnymi przyjęto dodatkowe założenie, że długość terapii pojedynczego pacjenta nie zależy od leku i jest równa średniej długości życia pacjenta z przerzutami do kości. Wynika stąd, że u pacjenta rozpoczynającego leczenie danym lekiem SRE występuje z prawdopodobieństwem określonym przez odpowiednią dystrybuantę wyznaczoną dla danej substancji, niezależnie od tego, czy pacjent zrezygnował z terapii i kiedy to nastąpiło.

Następnie oszacowano liczbę nowych pacjentów, u których wystąpiły powikłania kostne w kolejnych latach od diagnozy przerzutów do kości. Dla każdej z analizowanych terapii otrzymano w ten sposób liczbę pacjentów ze stwierdzonym SRE w kolejnych latach. Mnożąc następnie tę liczbę przez odsetki wystąpienia poszczególnych typów SRE, wyznaczono liczbę pacjentów z poszczególnymi powikłaniami kostnymi w kolejnych latach analizy.



## 12.4. Dane o lekach

Tabela 57.  
Informacje cenowe o lekach włączonych do analizy

Preparat	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit	Odpłatność	Cena pacjenta	Cena NFZ
Kwas kłodronowy										
Bonifos	5909990029822	146.1 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas kłodronowy	250,00 zł	270,00 zł	286,20 zł	305,86 zł	303,78 zł	ryczałt	5,28 zł	300,58 zł
Bonifos	5909990029815	146.1 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas kłodronowy	250,00 zł	270,00 zł	286,20 zł	305,86 zł	303,78 zł	ryczałt	5,28 zł	300,58 zł
Sindronat	5909990953530	146.1 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas kłodronowy	300,00 zł	324,00 zł	343,44 zł	364,53 zł	364,53 zł	ryczałt	3,20 zł	361,33 zł
Sindronat	5909990953523	146.1 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas kłodronowy	250,00 zł	270,00 zł	286,20 zł	305,86 zł	303,78 zł	ryczałt	5,28 zł	300,58 zł

Sindronat	5909990421879	146.1 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas klodronowy	250,00 zł	270,00 zł	286,20 zł	305,86 zł	303,78 zł	ryczałt	5,28 zł	300,58 zł
<b>Kwas pamidronowy</b>										
Pamidronatm edac	5909990587872	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	248,13 zł	267,98 zł	284,06 zł	303,77 zł	303,70 zł	ryczałt	3,27 zł	300,50 zł
Pamidronatm edac	5909990587902	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	377,57 zł	407,78 zł	432,25 zł	455,55 zł	455,55 zł	ryczałt	3,20 zł	452,35 zł
Pamidronatm edac	5909990587810	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	56,13 zł	60,62 zł	64,26 zł	75,96 zł	75,93 zł	ryczałt	3,23 zł	72,73 zł
Pamidronatm edac	5909990587841	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	118,98 zł	128,50 zł	136,21 zł	151,91 zł	151,85 zł	ryczałt	3,26 zł	148,65 zł
PAMIFOS-30	5909990661671	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	253,33 zł	273,60 zł	290,02 zł	309,73 zł	303,70 zł	ryczałt	9,23 zł	300,50 zł
PAMIFOS-60	5909990661688	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	253,33 zł	273,60 zł	290,02 zł	309,73 zł	303,70 zł	ryczałt	9,23 zł	300,50 zł

PAMIFOS-90	5909990661695	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	380,00 zł	410,40 zł	435,02 zł	458,33 zł	455,55 zł	ryczałt	5,98 zł	452,35 zł
Pamitor	5909991012687	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	376,00 zł	406,08 zł	430,44 zł	453,75 zł	453,75 zł	ryczałt	3,20 zł	450,55 zł
Pamitor	5909991012663	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	250,00 zł	270,00 zł	286,20 zł	305,90 zł	303,70 zł	ryczałt	5,40 zł	300,50 zł
Pamitor	5909991012649	146.2 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	125,00 zł	135,00 zł	143,10 zł	158,80 zł	151,85 zł	ryczałt	10,15 zł	148,65 zł