



IGNORANTIA NOCET

Xgeva[®] (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Amgen Sp. z o. o.

Warszawa, 5 maja 2015 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

5 maja 2015 roku analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.203.2015.5.BR. Pierwotnie analiza została zakończona 21 stycznia 2015 roku.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści 3

Indeks skrótów	8
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
2. Strategia analityczna.....	17
3. Perspektywa	18
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	19
5.1. Skuteczność kliniczna denosumabu.....	19
5.2. Skuteczność kliniczna radioterapii.....	21
5.3. Profil bezpieczeństwa denosumabu	23
5.4. Profil bezpieczeństwa radioterapii	23
6. Technika analityczna.....	25
7. Analiza kosztów.....	25
7.1. Koszt denosumabu	27
7.1.1. Koszty podania denosumabu	30
7.2. Koszt radioterapii	30
7.3. Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem GCTB.....	31
7.3.1. Rozkład zabiegów chirurgicznych w ramieniu DEN	34
7.3.2. Koszt zabiegów chirurgicznych uwzględniony w analizie.....	34

7.4. Koszt niepełnosprawności.....	35
7.5. Koszt leczenia przerzutów.....	37
7.6. Koszt leczenia zezłościwienia GCTB.....	40
7.7. Koszt monitorowania.....	43
7.7.1. Koszty obserwacji GCTB.....	43
7.7.2. Koszty obserwacji chorych na kostniakomięsaka (zezłościwiony GCTB).....	44
7.8. Koszt leczenia działań niepożądanych.....	45
7.9. Koszt leczenia paliatywnego.....	47
7.10. Całkowity koszt różniący.....	48
8. Modelowanie.....	48
8.1. Struktura modelu.....	49
8.1.1. Struktura modelu dla populacji chorych na nieoperacyjnego GCTB.....	52
8.1.2. Struktura modelu dla populacji chorych na operacyjnego GCTB.....	56
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w ramieniu RTH.....	59
8.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu.....	59
8.2.2. Odpowiedź na leczenie.....	61
8.2.3. Nawrót choroby.....	62
8.2.4. Zezłościwienie.....	64
8.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w ramieniu DEN.....	65
8.3.1. Prawdopodobieństwo zgonu.....	65
8.3.2. Odpowiedź na leczenie.....	66

8.3.3. Progresja choroby	67
8.4. Jakość życia.....	67
8.4.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	67
8.4.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej	68
8.4.3. Jakość życia w modelu Markowa	68
8.5. Zestawienie kosztów i stanów w modelu	75
8.5.1. Zestawienie kosztów i stanów w modelu w subpopulacji chorych na nieoperacyjny GCTB	75
8.5.2. Zestawienie kosztów i stanów w modelu w subpopulacji chorych na operacyjny GCTB	76
8.6. Założenia i dane wejściowe.....	77
8.7. Dyskontowanie.....	79
8.8. Walidacja modelu.....	80
9. Wyniki analizy	80
9.1. Analiza CUR w populacji chorych na nieoperacyjny GCTB	80
9.1.1. Zestawianie kosztów i konsekwencji	81
9.2. Analiza CUR w populacji chorych na operacyjny GCTB	84
9.2.1. Zestawianie kosztów i konsekwencji	85
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	87
10.1. Wyniki analizy wrażliwości w populacji chorych na nieoperacyjny GCTB	96
10.2. Wyniki analizy wrażliwości w populacji chorych na operacyjny GCTB	102

11. Analiza progowa.....	108
12. Ograniczenia i założenia	115
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	117
14. Dyskusja	118
15. Załączniki.....	120
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	120
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	121
15.1.2. Strategia wyszukiwania	124
15.1.3. Selekcja badań.....	126
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	131
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	132
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	134
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	135
15.2.2. Strategia wyszukiwania	136
15.2.3. Selekcja badań.....	137
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	141
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	141
15.3. Zestawienie wyników inkrementalnych.....	142

15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	143
15.5. Ceny leków	143
15.6. Dane refundacyjne NFZ	150
15.7. Dane z Bazy demograficznej Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące przeżycia ludności Polski na rok 2012.....	152
15.8. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	153
16. Spis tabel	156
17. Spis rysunków	162
18. Bibliografia.....	164

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> – kwestionariusz oceny nasilenia bólu
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DEN	denosumab
DFS	ang. <i>disease free survival</i> – czas przeżycia wolny od objawów choroby
DMFS	ang. <i>distant-metastases free survival</i> – czas przeżycia wolny od przerzutów odległych
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GCTB	ang. <i>giant cell tumor of bone</i> – guz olbrzymiokomórkowy kości
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
IMRT	ang. <i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i> – teleradioterapia z modulacją intensywności dawki
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia

Skrót	Rozwinięcie
█	█
RTH	ang. <i>radiotherapy</i> – radioterapia
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia
SMR	ang. <i>Standardized Mortality Ratio</i> – standaryzowany współczynnik zgonów
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce denosumabu (Xgeva®) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości nieoperacyjny lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii.

METODYKA

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

W analizie porównano denosumab z radioterapią (stosowaną w monoterapii oraz stosowaną jako leczenie towarzyszące zabiegom chirurgicznym) - komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Z uwagi zajścia okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji* tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad opcjonalnymi technologiami medycznymi oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz

Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji¹ (zwanych dalej Wytycznymi AOTMiT) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano DEN (denosumab) vs. RTH (radioterapia) oraz badań, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego DEN vs. RTH. W związku z tym uznano, że zestawienie badań jednoramiennych jest jak najbardziej uprawnione.

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

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* [13], publikacji: Kaiser 1993 [26], Seethalakshmi 2009 [48], Wilkinson 2007 [65], oraz wytycznych: NCCN 2014 [37], PUO 2013 [41]. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*). Cenę jednostkową denosumabu uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

¹ Do dnia 1 stycznia 2015 roku zwanej Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM)

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne (z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego) rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednio medyczne.

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

- ⊗ koszt denosumabu (Xgeva®);
- ⊗ koszt radioterapii,
- ⊗ koszt zabiegów chirurgicznych,
- ⊗ koszt leczenia przerzutów,
- ⊗ koszt leczenia zezłościwienia guza,
- ⊗ koszt niepełnosprawności,
- ⊗ koszty monitorowania,
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych,
- ⊗ koszt leczenia paliatywnego.

Ponadto, w kosztach procedur medycznych uwzględniono koszty leków i ich podania (o ile taki koszt występuje).

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

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

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu DEN vs. RTH w populacji chorych na nieoperacyjnego GCTB

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego DEN [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku stosowania DEN koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla DEN, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora jest równy założonemu progowi opłacalności, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame.

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu DEN vs. RTH w populacji chorych na operacyjnego GCTB

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi [REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego DEN [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W przypadku stosowania DEN koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Tym samym, finansowanie DEN przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce denosumabu (Xgeva®) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości (GCTB²) lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki refundowane dostępne w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii. Obecnie denosumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu³.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym:
 - ⊗ u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości (nieoperacyjny GCTB),
 - ⊗ u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie (operacyjny GCTB).

Interwencja:

- ⊕ denosumab (DEN).

Komparator:

- ⊕ radioterapia (RTH).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);

² ang. *giant cell tumor of bone*

³ Według *Raportu AOTM nr: AOTM-OT-431-32/2014* [2], z danych przekazanych przez NFZ do AOTM w odpowiedzi na zapytanie o koszty leczenia lekami refundowanymi w ramach chemioterapii niestandardowej, w tym denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości wynika, że w latach 2012-2014 złożono 7 wniosków na leczenie denosumabem w rozpoznaniach wg ICD-10: C40, C40.2, D16.2, D16.8, D48.0, C49.2, na które nie wydano żadnej zgody.

- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość (QALY⁴).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie [18]. Podczas opracowania modelu posłużono się informacjami otrzymanymi od eksperta-klinicysty⁵ w postaci ankiety oraz w trakcie pogłębionego wywiadu, które przedstawione zostały w *Analizie klinicznej* [18].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [18]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku denosumab wskazano radioterapię.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu, w którym uwzględniono wyniki zestawienia badań jednoramiennych dla denosumabu oraz radioterapii stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: QALY. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [18] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

⁴ ang. *Quality-adjusted life years*



3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [63])
- ⊕ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [44].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 44].

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego niepowikłany GCTB nie ma wpływu na długość życia, dlatego w analizie przyjęto 70-letni horyzont czasowy odpowiadający dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji Polski. Dane dotyczące przeżycia ludności Polski zaczerpnięto z bazy demograficznej GUS⁶ [21].

⁶ Główny Urząd Statystyczny

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna denosumabu

W *Analizie klinicznej* [18] oceniono skuteczność denosumabu w dawce 120 mg na podstawie dwóch eksperymentalnych badań jednoramiennych (3 publikacji), tj. *Chawla 2013* [11] wraz z publikacją *Martin-Broto 2014* [30] oraz *Thomas 2010* [58].

Waga następujących punktów końcowych została określona jako krytyczna:

- ⊕ korzyść kliniczna (ogółem, zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększona sprawność ruchowa, usprawnione funkcjonowanie, inna korzyść kliniczna);
- ⊕ zmiana nasilenia bólu;
- ⊕ czas do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia lub zwiększenia nasilenia bólu;
- ⊕ przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych;
- ⊕ zmiana rodzaju zabiegu chirurgicznego;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Wyżej wymienione punkty końcowe wydają się najbardziej miarodajnymi wyznacznikami skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu u chorych na GCTB. Waga pozostałych punktów końcowych została określona jako wysoka.

Nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

U chorych leczonych denosumabem progresję raportowano bardzo rzadko (jedynie 3,6% chorych). Niemal u wszystkich chorych uzyskano stabilizację choroby, odpowiedź całkowitą lub częściową. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej wynosiła 95 tygodni. U ok. 40% chorych zaobserwowano korzyść kliniczną (m.in. zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększoną sprawność ruchową, usprawnione funkcjonowanie). Co ważne, u większości chorych odnotowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia bólu. Część chorych odczuła zmniejszenie nasilenia bólu już po 1 tygodniu leczenia, natomiast mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF⁷ wyniosła 30 dni. Z kolei mediana czasu do istotnego

⁷ang. *Brief Pain Inventory – Short Form* – kwestionariusz oceny nasilenia bólu

klinicznie zwiększenia nasilenia bólu wyniosła aż 23,3 miesiąca. Niemal 40% chorych, dzięki stosowaniu denosumabu, zmieniło dotychczas stosowany silny opioid na słaby lek przeciwbólowy lub całkowicie przestało stosować leczenie przeciwbólowe.

Operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Chorych w tej grupie początkowo planowano poddać zabiegom chirurgicznym, jednak po zastosowaniu leczenia denosumabem, ostatecznie przeprowadzono jedynie 26% zabiegów. Spośród 44 planowanych poważnych zabiegów chirurgicznych przeprowadzono zaledwie 3. Natomiast z pozostałych 56 mniej inwazyjnych planowanych zabiegów, przeprowadzono jedynie 23. U ponad połowy chorych przeprowadzono zabieg mniej okaleczający niż początkowo planowano (61,5%), natomiast u ok. 35% przeprowadzono zabieg zgodny z planowanym. Mediana czasu do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego była stosunkowo długa i wyniosła 723 dni. Niemal u wszystkich chorych odnotowano stabilizację choroby, odpowiedź całkowitą lub częściową. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej wynosiła zaledwie 28 tygodni. U ok. 60% chorych wystąpiła korzyść kliniczna (m.in. zmniejszenie nasilenia bólu, zwiększona sprawność ruchowa, usprawnione funkcjonowanie). Istotnym jest fakt, że u większości chorych zaobserwowano istotnie kliniczne zmniejszenie nasilenia bólu. Część chorych odczuła zmniejszenie nasilenia bólu już po 1 tygodniu leczenia, natomiast mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF wyniosła jedynie 15 dni. Ponad 40% chorych zmieniło dotychczas stosowany silny opioid na słaby lek przeciwbólowy lub całkowicie przestało stosować leczenie przeciwbólowe.

Nieoperacyjny i operacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości

Progresję choroby odnotowano u nieznacznego odsetka chorych (2,8%). Odsetek chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, był zależny od sposobu definiowania odpowiedzi. Obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową), odpowiedź zdefiniowaną według kryteriów Choi oraz odpowiedź w ocenie radiologicznej uzyskało około 67-76% chorych. Z kolei odpowiedź zdefiniowaną m.in. jako eliminację co najmniej 90% komórek olbrzymich zaobserwowano u niemal 86% chorych. Zgodnie z kryteriami EORTC odpowiedź odnotowano u prawie wszystkich chorych, natomiast w ocenie histologicznej – u wszystkich chorych. Kontrolę nowotworu odnotowano u wysokiego odsetka chorych (98,2%). Mediana czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosiła 3,1 miesiąca. Korzyść kliniczną odnotowano u niemal 84% chorych. U części chorych (niemal 30%) wystąpiła regeneracja

kości. Zaobserwowano także ponad 71% spadek stężenia N-telopeptydu w moczu oraz znaczny (niemal 80%) spadek stężenia C-telopeptydu typu 1 w surowicy.

Skuteczność denosumabu we wszystkich analizowanych podgrupach należy ocenić jako bardzo wysoką. Ze względu na brak możliwości porównania tego leczenia z inną, alternatywną opcją terapeutyczną, nie obliczano parametrów NNT⁸, które mogłyby wskazać na siłę interwencji. Należy jednak zdecydowanie podkreślić, że wyniki uzyskane w czasie badań *Chawla 2013* (wraz z publikacją *Martin-Broto 2014*) oraz *Thomas 2010*, jednoznacznie wskazują na dużą siłę analizowanej interwencji.

5.2. Skuteczność kliniczna radioterapii

W *Analizie klinicznej* [18] oceniono skuteczność kliniczną radioterapii na podstawie 21 badań jednoramiennych (*Xu 2013* [66], *Boriani 2012* [9], *Kriz 2012* [27], *Bhatia 2011* [8], *Ruggieri 2010* [46], *Ruka 2010* [47], *Junming 2008* [24], *Leggon 2004* [28], *Caudell 2003* [10], *Feigenberg 2003* [20], *Sharma 2002* [49], *Miszczyk 2001* [33], *Charkravarti 1999* [14], *Miszczyk 1999* [32], *Nair 1999* [34], *Hart 1997* [23], *Malone 1995* [29], *Bennett 1993* [6]; *Turcotte 1993* [59], *Bertoni 1992* [7] oraz *Sharma 1990* [50]) w trzech podgrupach:

- ⊗ radioterapia stosowana w monoterapii;
- ⊗ radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu;
- ⊗ radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu.

Waga następujących punktów końcowych została określona jako krytyczna:

- ⊗ zgon;
- ⊗ korzyść lub brak korzyści z leczenia;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego;
- ⊗ sprawność stawów;
- ⊗ nasilenie bólu;
- ⊗ zabiegi ratujące;

⁸ ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

- ⊗ stan sprawności;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Wyżej wymienione punkty końcowe wydają się najbardziej miarodajnymi wyznacznikami skuteczności i bezpieczeństwa radioterapii u chorych na GCTB. Waga pozostałych punktów końcowych została określona jako wysoka.

Radioterapia stosowana w monoterapii

Zgony z powodu GCTB nie zostały odnotowane lub występowały w pojedynczych przypadkach. Czas przeżycia całkowitego, czas kontroli miejscowej, czas przeżycia wolny od objawów lub progresji choroby, a także czas wolny od przerzutów odległych były stosunkowo długie u większości chorych. Korzyść z leczenia, w tym kontrola miejscowa lub brak progresji, uzyskało większość chorych. Niepowodzenie leczenia wykazano u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych. Mediana czasu do wystąpienia radiologicznej odpowiedzi na leczenie wynosiła 4 miesiące, natomiast mediany czasu wolnego od progresji choroby były zróżnicowane (od 27 do 123 miesięcy). Zróżnicowane były także odsetki chorych, u których wystąpiło zmniejszenie nasilenia bólu (od ok. 14% do 97% chorych). Jedynie u niewielkiej części chorych nie przywrócono sprawności stawów. Częstość występowania przerzutów odległych (w tym przerzutów do płuc) była dość niska. Zabiegi ratujące przeprowadzono u mniej niż 25% chorych. Poprawę wyniku w skali Karnofsky'ego uzyskała ponad połowa chorych.

Radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

Nie odnotowano zgonów z powodu GCTB lub występowały one w pojedynczych przypadkach. Korzyść z leczenia (kontrola miejscowa lub brak progresji) uzyskano w co najmniej połowie przypadków. Czas przeżycia całkowitego, czas kontroli miejscowej, czas przeżycia wolny od objawów, a także czas wolny od przerzutów odległych były stosunkowo długie u większości chorych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 84 miesiące. Częstość występowania przerzutów odległych (w tym przerzutów do płuc) wyniosła maksymalnie 23%, natomiast zabiegów chirurgicznych w większości analizowanych badań do ok. 27%. U wszystkich chorych odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu.

Radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

Zgony z powodu GCTB odnotowano u niewielkiego odsetka chorych. Zarówno czas przeżycia całkowitego, czas kontroli miejscowej, czas przeżycia wolny od objawów, jak i czas wolny od przerzutów odległych były stosunkowo długie u większości chorych. Większość chorych uzyskała korzyść z leczenia (tj. kontrolę miejscową). Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego wynosiła 11 miesięcy. Częstość występowania przerzutów odległych (w tym przerzutów do płuc) nie przekraczała 16%, natomiast mediana czasu do ich wystąpienia wyniosła 18 miesięcy. Zabiegi chirurgicznie wykonano u nie więcej niż 13%. Całkowite zmniejszenie nasilenia bólu wystąpiło u stosunkowo wysokiego odsetka chorych.

5.3. Profil bezpieczeństwa denosumabu

Bezpieczeństwo denosumabu w dawce 120 mg zostało ocenione na podstawie dwóch eksperymentalnych badań jednoramiennych (*Chawla 2013* i *Thomas 2010*).

W czasie leczenia denosumabem odnotowano pojedyncze zgony, przy czym nie były one związane ze stosowaniem denosumabu. Działania niepożądane (w tym bóle stawów oraz martwicę kości szczęki) odnotowano u pojedynczych chorych (0,4%). Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano u ok. 9-14% chorych. Zdarzenia niepożądane w 3., 4. lub 5. stopniu nasilenia ogółem występowały z częstością nieprzekraczającą 18%. Z kolei zdarzenia niepożądane wystąpiły u ok. 84-90%, przy czym do najczęstszych zaliczono ból stawów, ból głowy, nudności i zmęczenie (ok. 16-20%). Spośród zdarzeń o szczególnym zainteresowaniu odnotowano hipokalcemię (jako inne niż ciężkie zdarzenie niepożądane) u 5,3% chorych oraz potwierdzoną martwicę kości szczęki u 1,1%. Nie odnotowano przypadków obecności przeciwciał wiążących denosumab.

5.4. Profil bezpieczeństwa radioterapii

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa radioterapii na podstawie 21 badań jednoramiennych (badania *Boriani 2012*, *Kriz 2012*, *Ruggieri 2012*, *Bhatia 2011*, *Ruka 2010*, *Ruggieri 2010*, *Junming 2008*, *Leggon 2004*, *Caudell 2003*, *Feigenberg 2003*, *Sharma 2002*, *Miszczyk 2001*, *Chakravarti 1999*, *Miszczyk 1999*, *Nair 1999*, *Hart 1997*, *Malone 1995*, *Bennett 1993*, *Turcotte 1993*, *Bertoni 1992*, *Sharma 1990*) w podziale na trzy podgrupy:

- ⊗ radioterapia stosowana w monoterapii;

- ⊗ radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu;
- ⊗ radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu.

Radioterapia stosowana w monoterapii

Częstość występowania zgonów nie przekraczała 10% w większości analizowanych badań, jednak w niektórych wynosiła nawet do ok. 23% chorych. Nie raportowano przypadków zezłośliwienia GCTB lub rozwoju mięsaka bądź ich częstość była niska. W większości badań nie odnotowano również zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, natomiast pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych (maksymalnie ok. 11%).

Radioterapia stosowana jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

Zgony nie zostały odnotowane bądź wystąpiły w pojedynczych przypadkach. W większości badań, w których oceniano częstość występowania zezłośliwienia GCTB, nie odnotowano takich przypadków, jednak w jednym z analizowanych badań częstość ta wyniosła 14,3%. Nie zaobserwowano przypadków rozwoju mięsaka lub kostniakomięsaka bądź występowały one z częstością do ok. 8%. Nie odnotowano innych działań niepożądanych. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u pojedynczych chorych (maksymalnie ok. 14% chorych).

Radioterapia stosowana w monoterapii lub jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu

W analizowanych badaniach odnotowano pojedyncze przypadki zgonów. Nie odnotowano przypadków zezłośliwienia GCTB lub rozwoju nowotworu złośliwego, a pozostałe działania niepożądane (w tym przetoka kostna) wystąpiły maksymalnie u ok. 6% chorych. Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należy wymienić ostre zdarzenia niepożądane, przewlekłe zdarzenia niepożądane oraz nieznaczne⁹ powikłania (odpowiednio ok. 52%, 21% i 17%). Pozostałe zdarzenia odnotowano u nie więcej niż ok. 8% chorych.

⁹ (ang. *minor*)

6. Technika analityczna

Z uwagi na zajęcie okoliczności, o których mowa w art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji* tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano **współczynniki kosztów-użyteczności** (CUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnej. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1, 44], przeprowadzona została również **analiza kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów.

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt denosumabu (Xgeva®), koszt radioterapii, koszt zabiegów chirurgicznych, koszt leczenia przerzutów, koszt leczenia zezłośliwienia guza, koszt monitorowania, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt leczenia paliatywnego. W tych kategoriach uwzględniono koszty leków i ich podania (o ile taki koszt występuje).

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

- ⊗ koszt denosumabu (Xgeva®);
- ⊗ koszt radioterapii,
- ⊗ koszt zabiegów chirurgicznych,
- ⊗ koszt leczenia przerzutów,
- ⊗ koszt leczenia zezłościwienia guza,
- ⊗ koszt niepełnosprawności,
- ⊗ koszty monitorowania,
- ⊗ koszty leczenia działań niepożądanych,
- ⊗ koszt leczenia paliatywnego.

Ponadto, w kosztach procedur medycznych uwzględniono koszty leków i ich podania (o ile taki koszt występuje). Oszacowanie kosztów leków uwzględnionych w analizie ekonomicznej (z wyjątkiem denosumabu) przedstawiono osobno, w załączniku 15.5.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty występujące w związku ze stosowaniem ocenianych technologii medycznych. Uwzględnione koszty różniące pokrywane będą przez płatnika publicznego – stąd perspektywa płatnika publicznego tożsama jest z perspektywą wspólną.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* [13], publikacji: *Kaiser 1993* [26], *Seethalakshmi 2009* [48], *Wilkinson 2007* [65], oraz wytycznych: *NCCN 2014* [37], *PUO 2013* [41].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Informatora o umowach* [25], odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [67, 68, 69, 70], *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [39], oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (dalej zwanego *Wykazem wyrobów medycznych wydawanych na*

zlecenie) [45] oraz cennika z prywatnej kliniki, odnalezionej na stronie internetowej tej kliniki [54]. Cenę jednostkową denosumabu uzyskano od Zamawiającego [15].

Świadczenia rozliczane przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP) wyceniono na podstawie *Informatora o umowach* [25]. Koszt punktu SZP przyjęto cenę świadczenia choroby wewnętrzne – hospitalizacja (kod produktu kontraktowanego 03.4000.030.02). Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1.
Koszt punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)
SZP	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	03.4000.030.02	52,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Informatora o umowach* [25]

7.1. Koszt denosumabu

Obecnie lek Xgeva® (denosumab) nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że DEN znajduje się w *Wykazie refundowanych leków* regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [39] (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

DEN jest finansowany we wskazaniu: osteoporoza u chorych w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA¹⁰), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania DEN w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może

¹⁰ DXA (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*) – densytometria kostna

spowodować okaleczenie. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [64].

Cenę zbytu netto DEN otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [REDACTED]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową oraz cenę detaliczną leku, biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej w ramach listy A1, oraz wyznaczono urzędową cenę zbytu i cenę hurtową leku, biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej w ramach listy C [64].

[REDACTED]

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

Tabela
Charakterystyka kosztowa denosumabu (PLN)

2.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych od Zamawiającego [15] oraz *Ustawy o refundacji* [64]

Według danych z *Raportu AOTM-OT-431-32/2014* [2] [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto w przypadku chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva®* [13] zalecane jest przedłużenie podawania DEN o dodatkowe 6 miesięcy po operacji.

[REDACTED] W subpopulacji chorych na operacyjnego

GCTB przyjęto, że operacje wykonywane są po pierwszym roku leczenia, po czym lek podawany jest przez kolejnych 6 miesięcy¹¹.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva®* [13] zalecana dawka tego leku w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. W 8. i 15. dniu leczenia podaje się dodatkowe dawki wynoszące 120 mg¹². Liczbę dawek wyznaczono przy założeniu, że rok ma dokładnie 52 tygodnie. W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie uwzględnione w analizie w kolejnych latach leczenia:

Tabela
Dawkowanie denosumabu uwzględnione w analizie

3.

Substancja	Jednorazowa dawka leku (mg)	Liczba podań w pierwszym roku leczenia	Liczba podań w drugim roku leczenia
Denosumab*	120 mg	15	6,5

*dawkowanie uwzględnione w analizie podstawowej jest takie samo w populacji chorych na nieoperacyjnego GCTB i operacyjnego GCTB.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* [13]

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu *Chawla 2013* mediana liczby dawek DEN wyniosła 13, a trzeci kwartyl 20. Oznacza to, że uwzględniona łączna dawka leku w analizie jest większa niż dawka, którą otrzymało 75% chorych w badaniu. Jest to rozwiązanie konserwatywne, koszt leku może być zawyżony w stosunku do oczekiwanej skuteczności klinicznej (patrz rozdział 8.3.2).

Koszty DEN w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej są jednakowe, ponieważ lek wydawany jest bezpłatnie. Koszty w cyklu obliczono na podstawie: dawkowania leku zgodnego z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva®*, długości terapii wyznaczonej na podstawie danych AOTMiT oraz danych od eksperta klinicznego oraz ceny leku i RSS otrzymanych od Zamawiającego. Założono, że dokładnie połowa DEN jest refundowana

¹¹ Zgodnie z badaniem *Chawla 2013* w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia DEN nie wykonano żadnego z planowanych zabiegów chirurgicznych [11].

¹² Chorzy uczestniczący w II fazie badania klinicznego, po przebytej całkowitej resekcji guza olbrzymiokomórkowego kości, byli leczeni przez dodatkowe 6 miesięcy po operacji, zgodnie z protokołem badania [13]

w kategorii dostępności leki stosowane w ramach chemioterapii, a pozostała część DEN jest refundowana w kategorii dostępności leki dostępne w aptece na receptę. Dodatkowo w analizie wrażliwości przedstawiono wyniki analizy dla wariantów, w których całość refundacji DEN odbywa się w ramach listy A1 oraz gdy całość refundacji DEN odbywa się w ramach listy C.

Wartości kosztów na cykl uwzględnionych w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 4.
Koszt terapii z zastosowaniem DEN (PLN)

Źródło: opracowanie własne

7.1.1. Koszty podania denosumabu

Podanie leku związane będzie najprawdopodobniej jedynie z wizytą pielęgniarską, które rozliczane są wg stawek kapitacyjnych, (wysokość stawki rocznej kapitacyjnej na rok 2014 wynosi 26,64 zł [68]). Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 69/2013/DSOZ wysokość należności z tytułu świadczeń rozliczanych według stawek kapitacyjnych zależy od liczby osób objętych opieką pielęgniarską. Oznacza to, że koszt podania leku uwzględniony jest w ryczałcie i będzie nieróżniący. W związku z tym w analizie przyjęto zerowy koszt podania DEN.

7.2. Koszt radioterapii

W analizowanym wskazaniu rekomendowana dawka promieniowania na obszar guza wynosi 45–55 Gy w ciągu 5–6 tyg. Istnieją jednak doniesienia, że już dawka 35 Gy zapewnia u większości chorych kontrolę miejscową, a wyższe dawki nie korelują z poprawą kontroli [18].

W analizie przyjęto, że koszt jednego cyklu radioterapii odpowiadać będzie kosztowi świadczenia 5.07.01.0000023 *Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym* (zgodny z Zarządzeniem NFZ 89/2013/DSOZ [70]). Jest to założenie konserwatywne: zgodnie z Raportem AOTM-OT-431-32/2014 w analizowanym wskazaniu może być także stosowana

bardziej kosztowna technika IMRT¹³ [2]. W analizie wrażliwości uwzględniono także koszt teleradioterapii z planowaniem dwuwymiarowym, należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na podawanie wysokich dawek promieniowania najprawdopodobniej w praktyce wymagane będzie stosowanie bardziej zaawansowanych technik radioterapii.

Koszty uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 5. Koszt radioterapii w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Uwagi
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	319	16 588,00	Koszt testowany w analizie wrażliwości
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym	225	11 700,00	Koszt przyjęty w analizie podstawowej
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym	146	7 592,00	Koszt testowany w analizie wrażliwości

Źródło: opracowanie własne

7.3. Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem GCTB

W leczeniu chirurgicznym GCTB stosuje się szerokie wycięcie lub wyłyżeczkowanie zmian w kościach [36]. W przypadku nawrotów choroby w badaniach klinicznych stosowano także zabiegi ratujące resekcję, amputację lub wymianę stawu [18]. W badaniu *Chawla 2013* [11] zaplanowano przeprowadzenie zabiegów chirurgicznych takich jak: hemipelwektomia, amputacja, wymiana stawu lub protezy, resekcja stawu, resekcja i wycięcie *en bloc*, wycięcie marginalne i łyżeczkowanie. W celu uproszczenia modelowania uznano, że uzasadnione jest podzielenie zabiegów chirurgicznych na trzy rodzaje o różnych kosztach oraz stopniach okaleczenia, które nazwano: łyżeczkowanie, endoproteza, amputacja. Charakterystykę zabiegów przedstawiono w tabeli poniżej.

¹³ ang. *Intensity-Modulated Radiation Therapy* – teleradioterapia z modulacją intensywności dawki

Tabela
Zabiegi chirurgiczne uwzględnione w analizie

6.

Zabieg chirurgiczny	Opis zabiegu	Kod JGP umożliwiającego rozliczenie
Łyzeczkowanie	W analizie uwzględniono, że łyżeczkowanie jest stosowane zawsze przed podaniem radioterapii. Jest to zabieg oszczędzający kończynę.	H82
Endoproteza	W analizie uwzględniono, że endoproteza jest stosowana u części chorych po DEN, zgodnie z badaniem <i>Chawla 2013</i> [11] oraz opinią eksperta klinicznego, wg. którego dzięki leczeniu DEN zmniejsza się inwazyjność zabiegów chirurgicznych, tj. możliwe staje się zastąpienie amputacji np. alloplastyką [18]. Jest to zabieg oszczędzający kończynę.	H11
Amputacja	Amputacja jest stosowana jako leczenie ratujące w przypadku nawrotów (patrz rozdział 8.2.3.1). Jest to zabieg okaleczający, który pociąga za sobą koszt niepełnosprawności.	H81

Źródło: opracowanie własne

Koszt zabiegów chirurgicznych związanych z leczeniem GCTB wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 89/2013/DSOZ* [70]. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie JGP uwzględnionych w analizie:

Tabela
Koszty zabiegów chirurgicznych rozliczanych w ramach JGP (PLN)

7.

Kod JGP	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Przykłady rozliczanych zabiegów (liczba hospitalizacji)
H11	Zabiegi resekcyjne zmian nowotworowych lub guzowatych z endoprotezoplastyką lub zabieg rewizyjny z użyciem protez poresekcyjnych *	246	12 792,00	Całkowita pierwotna rekonstrukcja stawu biodrowego (105), endoproteza pierwotna stawu kolanowego – dwuprzędziłowa (35).
H81	Kompleksowe zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej > 10 dni	198	10 296,00	Amputacja w zakresie stopy – inne (216), amputacja kończyny dolnej z pokryciem kikuta płatem (174), amputacja nogi na wysokości kości piszczelowej i strzałkowej nie określona inaczej (134), amputacja kineplastyczna kończyny dolnej (124).
H82	Duże zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej	64	3 328,00	Inne częściowe wycięcie kości: kość udowa (115), kość piszczelowa/kość strzałkowa (151), inne wycięcie stawu – kolano (133).

*nie uwzględnia kosztu wyrobów medycznych – w szczególności endoprotezy

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zarządzenia NFZ 89/2013/DSOZ [70] oraz statystyk JGP [52].

Przykłady zabiegów rozliczanych w ramach JGP pokazują, że kwalifikacji kosztów uwzględnionych w analizie dokonano prawidłowo.

W przypadku zabiegu wymiany stawów koszt JGP H11 Zabiegi resekcyjne zmian nowotworowych lub guzowatych z endoprotezoplastyką lub zabieg rewizyjny z użyciem protez poresekcyjnych nie zawiera kosztów wyrobów medycznych (endoprotezy). Endoprotezy kupowane są przez świadczeniodawców na przetargach, dlatego ustalenie ich kosztu jest trudne i wiąże się z niepewnością. W analizie przyjęto cenę implantu stawu kolanowego w wysokości 7 000 PLN na podstawie cennika z prywatnej kliniki, odnalezionego na stronie internetowej tej kliniki [54]. Założono, że cena innych implantów będzie taka sama.

7.3.1. Rozkład zabiegów chirurgicznych w ramieniu DEN

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego u chorych, u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie, denosumab stosuje się jako leczenie przed zabiegiem chirurgicznym przez maksimum 2 lata. Dzięki temu zabieg staje się mniej inwazyjny i wiąże się ze znacznie mniejszym okaleczeniem chorego (np. z reguły pozwala uniknąć amputacji kończyny i zastąpić ją alloplastyką) [18]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu *Chawla 2013* ostatecznie przeprowadzono jedynie 3 poważne zabiegi chirurgiczne, mimo że początkowo planowano przeprowadzić 44 takie zabiegi. Nie przeprowadzono żadnej z planowanych hemipelwektomii ani amputacji. Z 9 planowanych wymian stawu lub protezy przeprowadzono tylko 1, natomiast z 14 planowanych resekcji stawu wykonano zaledwie 2 [11]. W związku z tym, w ramieniu DEN w subpopulacji chorych na operacyjnego GCTB uwzględniono, że zabiegi chirurgiczne po leczeniu DEN wykonywane są z następującą częstością:

Tabela 8. Rozkład zabiegów chirurgicznych wykonywanych po leczeniu neoadjuwantowym z zastosowaniem DEN

Zabieg chirurgiczny	Liczba chorych w badaniu	Odsetek
Nie wymagany (brak operacji)	74	74%
Endoproteza*	10	10%
Łyzeczkowanie	16	16%

*do tej grupy zaliczono wszystkie zabiegi wykonane w trakcie badania oprócz łyżeczkowania, co jest podejściem konserwatywnym. W badaniu nie wykonano żadnej amputacji ani hemipelwektomii.
Źródło: opracowanie własne na podstawie *Chawla 2013* [11]

7.3.2. Koszt zabiegów chirurgicznych uwzględniony w analizie

W tabeli poniżej przedstawiono koszty zabiegów chirurgicznych przyjęte w analizie.

Tabela 9. Koszty zabiegów chirurgicznych uwzględniony w analizie

Zabieg chirurgiczny	Koszt (PLN)	
Łyzeczkowanie	3 328,00	
Amputacja	10 296,00	
Endoproteza, w tym:	Koszt całkowity	19 792,00
	Koszt zabiegu	12 792,00

Zabieg chirurgiczny		Koszt (PLN)
	Koszt wyrobów medycznych	7 000,00
Zabieg chirurgiczny po DEN, w tym:	Koszt przeciętny	2 511,68
	Koszt endoprotezy	19 792,00
	Koszt łyżeczkowania	3 328,00
	Brak operacji	0,00

Źródło: opracowanie własne

7.4. Koszt niepełnosprawności

Koszt niepełnosprawności w analizie wynika z zabiegów amputacji przeprowadzanych u chorych na operacyjnego GCTB. W analizie uwzględniono, że główny koszt niepełnosprawności wynika z konieczności zakupu i okresowej wymiany protez zewnętrznych. Koszt protez określono na podstawie *Wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* [45].¹⁴

Guz olbrzymiokomórkowy w 75-90% przypadków zlokalizowany jest w kościach długich (udowej, piszczelowej, promieniowej, ramiennej), przy czym większość przypadków umiejscowiona jest w okolicach stawu kolanowego (50-65%) [18]. W związku z tym w analizie uwzględniono cztery rodzaje refundowanych protez: proteza stopy (stawu skokowego), proteza podudzia, proteza w obrębie uda, proteza z koszem biodrowym. Dla każdego rodzaju protezy przypisano koszt protezy tymczasowej, tj. takiej, którą chory otrzymuje jednorazowo, po amputacji na okres nauki poruszania się oraz ostatecznej, tj. takiej, z której chory będzie korzystać przez resztę życia (przy założeniu określonej częstości wymian). Ponadto, większość protez jest dostępna w dwóch rodzajach: protezy skorupowe oraz modułarne. Koszt protez określono jako średnią arytmetyczną z kosztu odpowiednich protez skorupowych lub modułarnych. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

¹⁴ Należy zwrócić uwagę na fakt, że wykaz określa limit finansowania ze środków publicznych oraz okres użytkowania protezy. W rzeczywistości świadczeniobiorca może nabyć droższą protezę, lub wymienić ją przed upływem okresu użytkowania. W analizie nie brano pod uwagę takiej możliwości, ze względu na dużą niepewność i brak informacji odnośnie cen protez w handlu detalicznym. Jest prawdopodobne, że wymiana protezy przed upływem okresu jej użytkowania będzie wiązała się z zaistnieniem losowych zdarzeń np. uszkodzenie mechaniczne, a zatem stanowić będzie niewielki odsetek kosztów.

Tabela

10.

Koszt tymczasowych i ostatecznych protez zewnętrznych (PLN)

Rodzaj protezy	Proteza tymczasowa	Proteza ostateczna				
		Skorupowa	Modularna	Średni koszt	Częstość wymiany	Koszt na rok
Proteza stopy / stawu skokowego	600,00	1800,00	-	1800,00	Raz na 2 lata	900,00
Proteza podudzia	900,00	2800,00	4500,00	3650,00	Raz na 3 lata	1216,67
Proteza w obrębie uda	1600,00	3000,00	5500,00	4250,00	Raz na 3 lata	1416,67
Proteza z koszem biodrowym	2000,00	6000,00	7000,00	6500,00	Raz na 3 lata	2166,67

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* [45]

Głównym czynnikiem decydującym o wyborze protezy jest lokalizacja GCTB. W analizie przyjęto rozkład występowania guzów w kończynach dolnych na podstawie publikacji *Zhen 2004* [71] i *Balke 2008* [4]. Najpierw obliczono łączną liczbę wystąpień GCTB w obrębie kończyn dolnych i stawu biodrowego w czterech lokalizacjach: stopa (napiętek - *talus*), podudzie (piszczel – *tibia*, strzałka - *fibula*), udo (kość udowa – *femur*), biodro (kość biodrowa – *ilium*, kość krzyżowa – *ilium*). Następnie wyznaczono odsetki odpowiadające częstości występowania GCTB w każdej z tych lokalizacji.

Tabela

11.

Przeciętny koszt protez (PLN)

Rodzaj protezy	Odsetek chorych po amputacji wymagających protezy	Proteza tymczasowa – koszt jednorazowy	Proteza ostateczna – koszt na rok
Proteza stopa / stawu skokowego	3,24%	600,00	900,00
Proteza podudzia	38,06%	900,00	1 216,67
Proteza w obrębie uda	47,77%	1 600,00	1 416,67
Proteza z koszem biodrowym	10,93%	2 000,00	2 166,67
Koszt przeciętny	n.d.	1 344,94	1 405,80

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* [45]

Koszt niepełnosprawności w pierwszym roku jest sumą kosztu protezy tymczasowej i protezy ostatecznej. Koszt niepełnosprawności w kolejnych latach jest to wyłącznie koszt protezy

ostatecznej. W analizie wrażliwości uwzględniono także koszt minimalny i maksymalny, które wyznaczono uwzględniając odpowiednio tylko koszt protez stopy (stawu skokowego), tylko koszt protez z koszem biodrowym. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela

12.

Koszt niepełnosprawności (PLN)

Cykl	Średni koszt	Minimalny koszt	Maksymalny koszt
Pierwszy cykl	2 750,74	1 500,00	4 166,67
Kolejne cykle	1 405,80	900,00	2 166,67

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* [45]

7.5. Koszt leczenia przerzutów

W modelu ekonomicznym uwzględniono, że nawrót choroby może wiązać się z wystąpieniem przerzutów [36], w związku z tym koszt leczenia przerzutów obejmuje dwie kategorie: koszt leczenia nawrotu GCTB oraz koszt nowych ognisk choroby. Najczęstszą lokalizacją przerzutów z GCTB są płuca, w których zmiany powstają u ok. 1-4% chorych [18]. Koszt leczenia przerzutów oszacowano w oparciu o założenie, że przerzuty do płuc są jedynym rodzajem przerzutów występujących w analizowanym wskazaniu.

Koszt leczenia nawrotu GCTB

W badaniach włączonych w *Analizie klinicznej* [18] do oceny skuteczności radioterapii w przypadku wystąpienia nawrotów choroby wykonywano zabiegi ratujące polegające na resekcji, amputacji lub wymianie stawu. W analizie uwzględniono, że w przypadku nawrotu z przerzutami w populacji chorych na operacyjnego GCTB stosowana będzie amputacja, natomiast w przypadku chorych na nieoperacyjnego GCTB stosowane będzie leczenie paliatywne, ponieważ ze względu na lokalizację guza nie jest możliwe przeprowadzenie operacji. Koszt amputacji oszacowano w rozdziale 7.3., dlatego w obliczeniach poniżej nie został on przedstawiony.

Koszt leczenia przerzutów do płuc

Na podstawie publikacji *Seethalakshmi 2009* [48] uwzględniono 4 technologie medyczne, stosowane w leczeniu przerzutów do płuc oraz odsetki pacjentów (patrz Tabela 13).

Tabela

13.

Technologie medyczne stosowane w leczeniu przerzutów GCTB

Technologia medyczna	Odsetek pacjentów stosujących daną technologię	Długość terapii	Źródło
Resekcja przerzutów	27%	Koszt jednorazowy	Założenie konserwatywne
Resekcja i chemioterapia	9%	Koszt jednorazowy	Założenie konserwatywne
Chemioterapia	18%	Dwa lata	<i>Kaiser 1993</i> [26]
Leczenie objawowe (paliatywne)	45%	Koszt dożywotni	Założenie konserwatywne

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Seethalakshmi 2009* [48]

W analizie nie uwzględniano skuteczności dla technologii wymienionych w tabeli powyżej. W przypadku resekcji przerzutów oraz resekcji i chemioterapii przyjęto, że koszt ponoszony jest jednorazowo w momencie wystąpienia zdarzenia. W przypadku chemioterapii uwzględniono dwuletnią terapię z zastosowaniem interferonu alfa-2a, w oparciu o schemat leczenia opisany w publikacji *Kaiser 1993* [26]. Leczenie paliatywne najprawdopodobniej będzie stosowane dożywotnio.

Koszt resekcji przerzutów może być rozliczny w ramach JGP D01 Złożone zabiegi klatki piersiowej, D02 Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej lub D03 Duże zabiegi klatki piersiowej. Koszt JGP D01, D02 i D03 wyznaczono na podstawie *Zarządzenia NFZ nr 89/2013/DSOZ* [70]. Koszt resekcji wyznaczono jako średni koszt JGP D01, D02 i D03 ważony liczbą zabiegów wykonanych w ramach tych grup w 2013 roku na podstawie Statystyk JGP [52]. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela

14.

Koszt resekcji przerzutów

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Liczba zabiegów wykonanych w 2013 (ogółem)	Przeciętny koszt resekcji (PLN)
D01 Złożone zabiegi klatki piersiowej	424	22 048,00	3 325,00	11 095,96
D02 Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej	292	15 184,00	6 119,00	

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Liczba zabiegów wykonanych w 2013 (ogółem)	Przeciętny koszt resekcji (PLN)
D03 Duże zabiegi klatki piersiowej	137	7 124,00	15 466,00	

Źródło: opracowanie własne na podstawie statystyk JGP [48]

Koszt chemioterapii oszacowano na podstawie publikacji *Kaiser 1993* [26]: uwzględniono średnią jednorazową dawkę – 6,5 mln j.m. (od 4 mln do 9 mln j.m.¹⁵), częstość podania – 3 razy w tygodniu i całkowitą długość terapii – 2 lata. Koszt interferonu alfa-2a przyjęto na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* [39] (wycenę leków przedstawiono w Załączniku 15.5). Koszt chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 15.
Koszt chemioterapii stosowanej w leczeniu przerzutów do płuc

Technologia medyczna	Dawka jednorazowa (mln j.m.)	Liczba podań na tydzień	Dawka na cykl (j.m.)	Koszt na j.m. (PLN)	Koszt na cykl (PLN)
Interferon alfa-2a	6,5	3	1014	16,63	16 865,49

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Kaiser 1993* [26]

Interferon alfa-2a jest dostępny w ampułkostrzykawkach zawierających gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań [12], dzięki czemu podanie leku nie wymaga przyjęcia chorego w oddziale ani ambulatorium. Jednak ponieważ lek nie jest dostępny w aptece, wydanie leku choremu będzie wiązało się najprawdopodobniej z wizytą ambulatoryjną, podczas której lekarz może ustalić zmianę dawkowania. W analizie przyjęto, że wydawanie leku odbywać będzie się raz w miesiącu, czyli 12 razy na cykl.

Tabela 16.
Koszt podania chemioterapii stosowanej w leczeniu przerzutów do płuc

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia (PLN)	Liczba świadczeń w cyklu	Koszt na cykl (PLN)
5.08.05.0000007	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	104	12	1 248,00

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Zarządzenia NFZ 59/2014/DGL* [67]

¹⁵ j.m. – jednostki międzynarodowe)

Koszt podania na cykl został dodany do kosztu chemioterapii na cykl.

Koszt leczenia paliatywnego oszacowano w rozdziale 7.9.

W tabeli poniżej przedstawiono średni koszt leczenia przerzutów do płuc (bez uwzględnienia kosztu leczenia nawrotu GCTB).

Tabela
Przeciętny koszt leczenia przerzutów do płuc (PLN)

17.

Technologia medyczna	Odsetek pacjentów stosujących daną technologię	Pierwszy rok	Drugi rok	Kolejne lata
Resekcja przerzutów	27%	11 095,96	0,00	0,00
Resekcja i chemioterapia	9%	29 209,42	0,00	0,00
Chemioterapia	18%	18 113,46	18 113,46	0,00
Leczenie objawowe (paliatywne)	45%	431,60	431,60	431,60
Średni koszt	-	9 171,11	3 489,54	196,18

Źródło: opracowanie własne

7.6. Koszt leczenia zezłośliwienia GCTB

W wyniku stosowania radioterapii GCTB może zmienić się w mięsaka złośliwego [36]. Pod względem klinicznym mięsaki kości dzielą się wrzecionowatokomórkowe oraz drobnokomórkowe. Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje kostniakomięsak. Mięsaki drobnokomórkowe (np. mięsak Ewinga lub chrzęstniakomięsak mezenchymalny) zajmują 3. miejsce pod względem częstości występowania wśród pierwotnych nowotworów złośliwych kości u dorosłych. Natomiast w 1. i 2. dekadzie życia mięsak Ewinga jest 2. — po kostniakomięsaku — pod względem częstości występowania. Ze względu na najczęstsze występowanie kostniakomięsaka, w wycenie kosztów leczenia zezłośliwienia GCTB uwzględniono ten rodzaj mięsaka [41].

W przypadku najczęstszych nowotworów złośliwych kości przeprowadzane jest leczenie III etapu:

- ⊕ chemioterapia indukcyjna (trzy cykle chemioterapii przedoperacyjnej (najczęściej doksorubicyna i cisplatyna oraz ewentualnie trzeci lek) stosowane w rytmie 3-tygodniowym. Metotreksat nie znajduje powszechnego zastosowania u dorosłych

chorych na mięsaka kościopochodnego ze względu na toksyczność i brak poprawy przeżyć, ale jest standardowo wykorzystywany w protokołach leczniczych u dzieci i młodzieży);

- ⊗ zabieg operacyjny (w terminie 4. cyklu (3 tygodnie po trzecim cyklu chemioterapii) należy przeprowadzić operację, której celem jest radykalne usunięcie ogniska pierwotnego mięsaka);
- ⊗ chemioterapia pooperacyjna.

Chemioterapia w leczeniu kostniakomięska – Program rekomendowany przez European Osteosarcoma Group: DC

- ⊗ Doksorubicyna 25 mg/m² i.v. d. 1 – 3
- ⊗ Cisplatyna 100 mg/m² i.v. d. 1

Cykl powtarzany co 3 tygodnie. Zabieg operacyjny po 3 cyklach [55].

W analizie przyjęto, że koszt podania substancji czynnych w pierwszym dniu będzie rozliczany w ramach hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym ze względu na fakt, iż wlew dożylny substancji czynnej cisplatyny jest długotrwały. Podanie w drugim i trzecim dniu doksorubicyny rozliczane będzie w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę kosztów podania.

Tabela

18.

Wycena kosztów podania cisplatyny i doksorubicyny w chemioterapii (PLN)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt NFZ (PLN)
5.08.05.0000007	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	104
5.08.05.0000010	hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym	9	468

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Zarządzenia NFZ 59/2014/DGL* [67]

Po uwzględnieniu dawkowania substancji stosowanych w chemioterapii przedoperacyjnej oraz pooperacyjnej oraz liczby cykli chemioterapii (przedoperacyjna 3 cykle, pooperacyjna 7 cykli – średnia z zakresu 2-12 cykli) oszacowano koszt podania leków w zezłóśliwieniu. Przedstawiono go w poniższej tabeli.

Tabela 01.
Całkowite koszty podania chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej w zezłóśliwieniu (PLN)

Chemioterapia	Liczba cykli	Koszty całkowite (PLN)
Przedoperacyjna	3	2 028
Pooperacyjna	7	4 732

Źródło: opracowanie własne

Koszty substancji stosowanych w chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej oszacowano przy uwzględnieniu kosztu substancji doksorubicyna refundowanej w ramach grupy limitowej 1014.1, Doxorubicinum oraz kosztu substancji cisplatyna refundowanej w ramach grupy limitowej 1008.0, Cisplatinum w katalogu chemioterapii, zgodnych z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych* [39] i udziałów w rynku oszacowanych na podstawie danych refundacyjnych NFZ na okres styczeń-lipiec 2014 [16]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w załączniku 15.5.

Biorąc pod uwagę średnią ważoną cenę za miligram substancji uwzględnionych w schemacie chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej (doksorubicyny i cisplatyny), oraz dawkowanie tych substancji w 3-tygodniowych cyklach terapii, oszacowano koszt leków stosowanych w chemioterapii, w zezłóśliwieniu. Koszty przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 19.
Całkowite koszty leków stosowanych w chemioterapii przedoperacyjnej, w zezłóśliwieniu (PLN)

Technologia medyczna	Dawka w cyklu (mg)*	Liczba cykli	Liczba mg w terapii	Koszt mg (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
Doksorubicina	146,25	3	438,75	0,78	342,21
Cisplatina	195,00	3	585	0,73	427,25
				Razem	769,46

*przy uwzględnieniu dawki w cyklu wzięto pod uwagę wskazane dawkowanie substancji w schemacie leczenia oraz powierzchnie ciała chorego równą 1,95 m² (średnia z powierzchni wskazanej dla chorych z przedziału wiekowego 21-30 lat równej 1,93 m² oraz powierzchni wskazanej dla chorych z przedziału wiekowego 30-40 lat równej 1,97 m²) [57]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 20.
Całkowite koszty leków stosowanych w chemioterapii pooperacyjnej, w zezłóśliwieniu (PLN)

Technologia medyczna	Dawka w cyklu (mg)*	Liczba cykli	Liczba mg w terapii	Koszt mg (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
Doksorubicina	146,25	7	1023,75	0,78	798,49

Technologia medyczna	Dawka w cyklu (mg)*	Liczba cykli	Liczba mg w terapii	Koszt mg (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
Cisplatyna	195,00	7	1365	0,73	996,91
				Razem	1 795,40

*przy uwzględnieniu dawki w cyklu wzięto po uwagę wskazane dawkowanie substancji w schemacie leczenia oraz powierzchnię ciała chorego równą 1,95 m² (średnia z powierzchni wskazanej dla chorych z przedziału wiekowego 21-30 lat równej 1,93 m² oraz powierzchni wskazanej dla chorych z przedziału wiekowego 30-40 lat równej 1,97 m²) [57]

Źródło: opracowanie własne

W związku z zezłóśliwieniem GCTB zmianie ulega także schemat monitorowania. Monitorowanie chorych na kostniakomięsaka opisano w rozdziale 7.7.2.

7.7. Koszt monitorowania

7.7.1. Koszty obserwacji GCTB

Obserwacja powinna obejmować badania lekarskie, RTG klatki piersiowej, okolicy operowanej wykonywane co 6 miesięcy przez dwa lata i następnie w kolejnych latach badania wykonywane raz w roku [36].

W wycenie kosztu obserwacji uwzględniono zatem Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (W12). Wartość punktowa świadczenia na podstawie *Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ* [69] wynosi 7 punktów. Średni koszt punktu wyznaczono biorąc pod uwagę średnią wycenę z 3 losowo wybranych szpitali z 3 różnych województw (Pomorski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia wycena punktu 10,0 PLN, Małopolski Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia wycena punktu 9,3 oraz Mazowiecki Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia wycena punktu 12,0 PLN). W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany średni koszt obserwacji.

Tabela
Koszty obserwacji GCTB (PLN)

21.

Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa	Średni koszt punktu (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,43	73,03

Źródło: opracowanie własne

W tabeli poniżej przedstawiono częstość obserwacji w kolejnych latach oraz całkowity koszt roczny.

Tabela
Częstość obserwacji GCTB (PLN)

22.

	Częstość badań/wizyt w roku	Koszt roczny (PLN)
Pierwszy rok	2	146,07
Drugi rok	2	146,07
Kolejne lata	1	73,03

Źródło: opracowanie własne

W analizie wrażliwości przetestowano również inne częstości badań rocznych (1 i 4 wizyty w roku, w pierwszych 2 latach oraz 0 i 2 wizyty w roku, w kolejnych latach).

7.7.2. Koszty obserwacji chorych na kostniakomięsaka (zezłośliwiony GCTB)

Prowadzenie obserwacji po zakończeniu **skojarzonego leczenia** jest nieodłącznym obowiązkiem zespołów prowadzących leczenie radykalne. Zespoły ponoszą odpowiedzialność za prowadzenie wieloletnich obserwacji i prawidłowe leczenie niepowodzeń. Większość nawrotów u chorych na **mięsaki kości** występuje w ciągu 2–3 lat po zakończeniu leczenia, co uzasadnia częstsze (rytm 3 miesiące) wizyty kontrolne. W czasie wizyt należy wykonać badanie RTG okolicy operowanej kości oraz klatki piersiowej. W kolejnych latach badania kontrolne mogą być rzadsze (rytm 6–12 miesięcy). Następstwem intensywnego leczenia skojarzonego chorych na mięsaki kości może być wystąpienie wtórnych nowotworów (7–10% chorych leczonych z powodu mięsaków drobnokomórkowych). Istotne są również inne późne powikłania leczenia skojarzonego (np. niewydolność sercowo-naczyniowa, niepłodność, powikłania endoprotezoplastyki), co uzasadnia konieczność wieloletniej obserwacji chorych [41].

W analizie uwzględniono zatem częstotliwość monitorowania (rozliczanego w ramach wizyt ambulatoryjnych wycenionych w tabeli powyżej) raz na trzy miesiące w ciągu pierwszych 3 lat oraz 1,5 razy w ciągu kolejnych lat (średnia z jednej i dwóch wizyt rocznie). W poniższej tabeli przedstawiono częstość obserwacji w kolejnych latach oraz całkowity koszt roczny.

Tabela

23.

Częstość obserwacji w przypadku zezłościwienia GCTB (PLN)

	Częstość badań/wizyt w roku	Koszt roczny (PLN)
Pierwsze trzy lata po zakończeniu leczenia	4	292,13
Kolejne lata	1,5	109,55

Źródło: opracowanie własne

W analizie wrażliwości przetestowano również inne częstości badań rocznych (2 wizyty w roku, w pierwszych 3 latach oraz 1 i 2 wizyty w roku w kolejnych latach).

7.8. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono działania niepożądane związane ze stosowaniem uwzględnionych technologii medycznych.

W badaniu *Chawla 2013* w czasie 10,4 miesięcy (mediana) odnotowano po jednym przypadku (0,4%) działań niepożądanych, w tym martwicę kości szczęki, należącą do rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem denosumabu, oraz ból stawów. W analizie uwzględniono jedynie koszt związany z wystąpieniem martwicy kości szczęki, ponieważ ból stawów najprawdopodobniej nie będzie generować kosztów, mających wpływ na wnioskowanie w niniejszej analizie.

W ramieniu RTH uwzględniono wyłącznie zezłościwienie GCTB, którego koszt przedstawiono osobno w rozdziale 7.6.

MARTWICA KOŚCI ŻUCHWY

Leczenie martwicy szczęki/żuchwy jest zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania zmian chorobowych. W przypadku braku zakażenia i zmian mało nasilonych zaleca się płukanie jamy ustnej środkiem antyseptycznym. W razie wystąpienia zakażenia konieczne jest ogólnoustrojowe leczenie antybiotykiem. Zmiany nasilone, np. złamanie patologiczne, przetoka prowadząca poza jamę ustną, ubytek tkanki kostnej rozciągający się do trzonu szczęki lub nawracające zakażenia są wskazaniem do całkowitego usunięcia martwiczo zmienionej kości [17], w związku z powyższym w analizie uwzględniono wyłącznie koszt zabiegów chirurgicznych związanych z martwicą kości żuchwy. Koszty środków

antyseptycznych i/lub antybiotyków są na tyle małe, że ich nieuwzględnienie nie ma wpływu na wynik analizy.

Na podstawie długookresowego badania retrospektywnego *Wilkinson 2007* [65], dotyczącego występowania stanów zapalnych lub operacji szczęki wśród pacjentów z dowolnym typem raka, przyjęto, że 34% chorych wymaga zabiegu chirurgicznego. W analizie wrażliwości przetestowano również sytuację, iż koszt leczenia martwicy kości będzie w 100% związany z zabiegiem operacyjnym, oraz uwzględniono niewielki koszt leczenia zapalenia - antybiotykoterapię dla 66% chorych, a dla 34% zabieg operacyjny.

Koszt związany z operacją kości twarzy wyznaczono w oparciu o *Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ* [70], przypisując zabiegowi operacyjnemu koszt grupy JGP: duże zabiegi szczękowo-twarzowe (C22) odpowiadającej procedurze wycięcia nekrotycznego fragmentu kości twarzy. Założono przy tym, że długość pobytu pacjenta na oddziale nie przekracza limitu dni pobytu finansowanego grupą oraz przyjęto rozliczenie hospitalizacji w trybie hospitalizacja zwykła.

Tabela
Koszty zabiegu operacyjnego kości szczęki/żuchwy

24.

Kod świadczenia	Kod JGP	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wycena punktu (PLN)	Koszt leczenia (PLN)
5.51.01.0003022	C22	Duże zabiegi szczękowo-twarzowe	158	52	8 216

Źródło: opracowanie własne

Oszacowania dotyczące łącznego kosztu leczenia martwicy kości żuchwy w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela
Koszty leczenia martwicy kości żuchwy w analizie podstawowej

25.

	Udział zabiegu w leczeniu martwicy	Koszt leczenia w perspektywie płatnika publicznego	Koszt leczenia w perspektywie wspólnej
Zabieg operacyjny	34%	8 216,00	8 216,00
Koszt leczenia martwicy kości żuchwy		2 761,11	2 761,11
Koszt leczenia martwicy kości żuchwy (roczny) wśród chorych stosujących DEN (0,36%*)		9,83	9,83

*uwzględniono odsetek na podstawie *Chawla 2013* [11]

Źródło: opracowanie własne

7.9. Koszt leczenia paliatywnego

Najczęściej zgłaszanym objawem GCTB jest ból w okolicy miejsca rozwoju nowotworu lub w sąsiadującym stawie a w przypadku umiejscowienia guza w kręgosłupie przeważającym objawem jest ból występujący bez objawów korzeniowo-rdzeniowych [18]. Jest prawdopodobne, że w przypadku braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem denosumabu lub radioterapii oraz wyczerpania możliwości kontynuacji leczenia z zastosowaniem tych technologii medycznych, chory będzie miał do dyspozycji jakiś rodzaj leczenia objawowego. Przykładowo, w retrospektywnych badaniu *Seethalakshmi 2010* [48] stwierdzono, że 10 na 22 analizowanych chorych, stosowało leczenie objawowe w związku z wystąpieniem przerzutów do płuc z GCTB.

W analizie przyjęto, że leczenie paliatywne będzie stosowane u chorych, z operacyjnym GCTB w przypadku leczenia przerzutów. Odsetek chorych z przerzutami stosujących leczenie paliatywne wynosi 45% na podstawie publikacji *Seethalakshmi 2010* (patrz rozdział 7.5).

W analizie przyjęto, że leczenie paliatywne będzie stosowane u chorych z nieoperacyjnym GCTB, będzie stosowane częściej niż u chorych z operacyjnym GCTB. Ze względu na brak możliwości usunięcia chirurgicznego zmian w kościach, chorzy nie odpowiadający na leczenie z zastosowaniem denosumabu lub radioterapii będą odczuwać ból. W analizie uwzględniono, że leczenie paliatywne będzie stosowane przez wszystkich chorych, w przypadku nawrotu choroby z przerzutami do płuc oraz w przypadku wywołanego radioterapią zezłościwienia guza (patrz Rysunek 4).

Ze względu na brak wytycznych dotyczących leczenia paliatywnego, w analizie uwzględniono możliwie najniższy koszt. Należy zwrócić uwagę, że leczenie paliatywne może być realizowane w ramach kosztownych świadczeń: takich jak teleradioterapia paliatywna, której koszt na podstawie *Zarządzenia NFZ 89/2013/DSOZ* wynosi 2704 PLN [70] lub świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (kod świadczenia: 15.4180.021.04), którego przeciętny koszt oszacowany na podstawie *Informatora o umowach* [25] wynosi ok. 217,29 PLN za osobodzień.

Koszt leczenia paliatywnego oszacowano na podstawie *Informatora o umowach*. Z każdego oddziału NFZ wybrano po jednym świadczeniodawcy, z którym podpisana była umowa na świadczenie usług w zakresie medycyny paliatywnej i sprawdzono cenę świadczenia

15.1180.007.11 porada w poradni medycyny paliatywnej. Następnie wyznaczono średnią cenę produktu ważoną za pomocą sumarycznej liczby kontraktu dla produktu.

Na podstawie *Ustawy Prawo farmaceutyczne* [62] najdłuższy okres na jaki lekarz może jednorazowo przepisać lek wynosi 3 miesiące, jednak jest prawdopodobne, że chory na choroby nowotworowe będzie wymagał częstszych wizyt w poradni. W analizie podstawowej przyjęto, że chory wymagać będzie jednej wizyty w poradni na miesiąc. Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano przypadki gdy chory odbywa wizyty w poradni raz na 3 miesiące i raz na tydzień.

W analizie nie uwzględniono kosztów leków stosowanych w leczeniu przeciwbólowym ze względu na dużą niepewność związaną ze zróżnicowaniem cen i dawkowania co jest jednakże podejściem konserwatywnym, ponieważ prowadzi do obniżenia kosztów w ramieniu komparatora.

Tabela
Koszt porady w poradni medycyny paliatywnej

26.

Świadczenie	Koszt porady (PLN)	Liczba porad w cyklu	Koszt w cyklu (PLN)
Porada w poradni medycyny paliatywnej	35,97	12	431,60

Źródło: opracowanie własne

7.10. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty charakteryzujące technologie medyczne uwzględnione w niniejszej analizie zostały podsumowane w rozdziale 8.5. Tabelaiczny wykaz źródeł na podstawie, których dokonano oszacowań kosztów w niniejszej analizie został przedstawiony w rozdziale 8.6.

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania DEN vs. RTH w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa w dwóch wersjach: w populacji chorych z nieoperacyjnym GCTB oraz w populacji chorych, u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie (dalej operacyjny GCTB).

Na podstawie danych dotyczących przeżycia ludności Polski [21] stwierdzono, że prawdopodobieństwo śmierci chorego nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że

znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym prawdopodobieństwo śmierci nie jest stałe, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że pozostałe punkty końcowe (przeżycie bez objawów choroby, czas do wystąpienia przerzutów odległych, zezłóśliwienie GCTB) modelowano za pomocą rozkładu wykładniczego, charakteryzującego się stałym prawdopodobieństwem w czasie. Podejście takie wynika z analizy badań jednoramiennych dla DEN i RTH przedstawionych w *Analizie klinicznej*[18]. Dane z tych badań charakteryzują się niską jakością przede wszystkim ze względu na rozbieżności w strukturach prób oraz okresach obserwacji w poszczególnych badaniach. Przyjęcie stałego prawdopodobieństwa w czasie jest zatem rozwiązaniem technicznym mającym na celu umożliwienie porównania i wykorzystania w modelowaniu punktów końcowych z badań o różnych okresach obserwacji (patrz rozdział 8.1.2).

8.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano programie MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono pięć stanów:

¹⁶ Ponieważ odstęp czasu pomiędzy pojedynczymi dawkami leków uwzględnionych w analizie mierzony jest w tygodniach, przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co odpowiada 364 dniom.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

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

Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]¹⁷

[REDACTED]¹⁸

[REDACTED]¹⁹

¹⁷ Przerzuty do płuc występują u ok. 75%-90% chorych z GCTB [18].

¹⁸ W badaniach w populacji chorych z operacyjnym GCTB amputacje były stosowane w przypadku nawrotów choroby [18].

¹⁹ W analizie przyjęto, że GCTB po zezłośliwieniu przechodzi w kostniakomięsaka, ponieważ jest to najczęściej występujący nowotwór złośliwy kości. Rozwój kostniakomięsaka u chorych leczonych RTH odnotowano w badaniach *Caudell 2003* [10], *Hart 1997* [23], *Boriani 2012* [9]. Koszt leczenia związany z zezłośliwieniem GCTB oszacowano w oparciu o wytyczne leczenia kostniakomięsaków.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.1. Struktura modelu dla populacji chorych na nieoperacyjnego GCTB

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

²⁰ Zgodnie z opinią eksperta klinicznego maksymalna długość terapii wynosi 2 lata, natomiast według raportu AOTM potencjalny czas trwania terapii denosumabem wynosi 1 rok [2]. Przyjęty czas terapii stanowi zatem średnią z obu powyższych źródeł i jest zgodny z badaniem *Chawla 2013*. Zarówno roczna jak i dwuletnia terapia zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

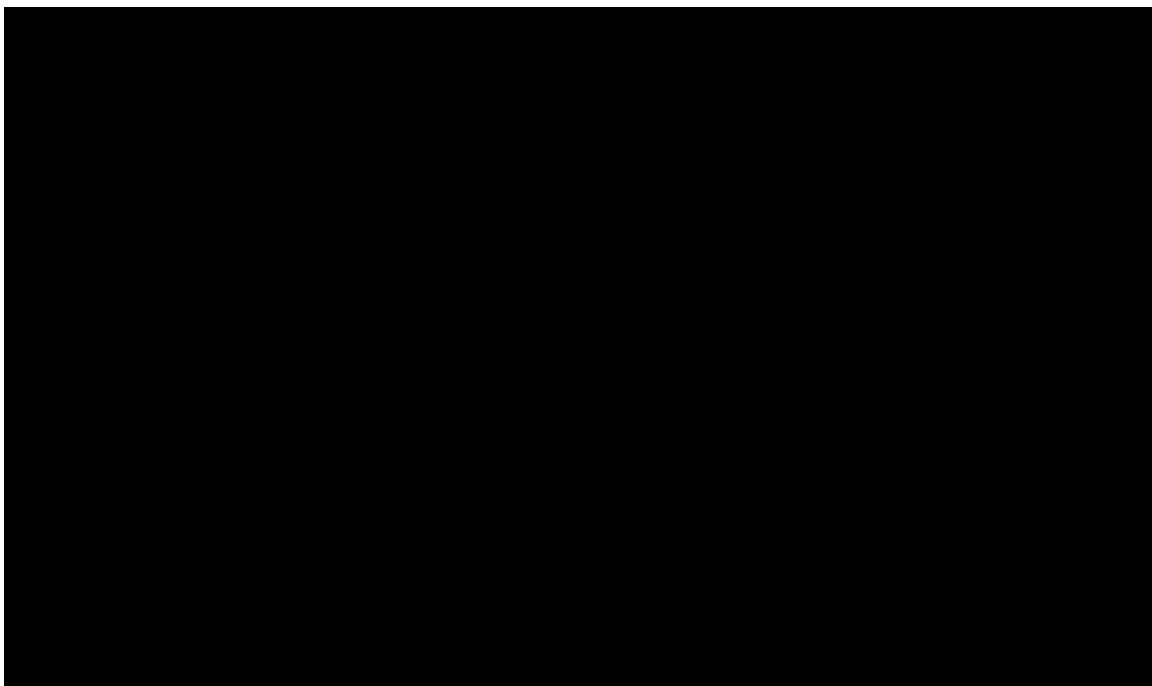
[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.2. Struktura modelu dla populacji chorych na operacyjnego GCTB

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

²¹ W przypadku wykonania zabiegu chirurgicznego przyjęto, że następuje on po 1 roku leczenia i następnie kontynuowane jest leczenie DEN przez 6 miesięcy zgodnie z *Charakterystyką produktu lekowego Xgeva®* [13]. W przypadku gdy zabieg chirurgiczny nie jest wymagany, przyjęto że chory otrzymuje DEN przez pełne 1,5 roku. W związku z tym w obu przypadkach czas terapii z zastosowaniem DEN jest jednakowy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w ramieniu RTH

8.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu

[Redacted text block]

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

²² ang. *hazard ratio* – współczynnik hazardu

²³ W publikacji przyjęto że hazard dla kostniakomięsa wynosi 1, natomiast dla pozostałych nowotworów łagodnych 0,78 ($1/0,78=1,28$).

²⁴ ang. *Standardized Mortality Ratio* – standaryzowany współczynnik zgonów

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

8.2.2. Odpowiedź na leczenie

[Redacted text]

[Redacted text]

²⁵

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

²⁵ ang. *disease free survival*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

8.2.3. Nawrót choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2.3.1. Nawrót z przerzutami

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

²⁶ ang. *distant-metastases free survival*

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

8.2.3.1. Nawrót miejscowy

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

8.2.4. Zezłośliwienie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w ramieniu DEN

8.3.1. Prawdopodobieństwo zgonu

[Redacted text block]

8.3.2. Odpowiedź na leczenie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.3.3. Progresja choroby

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.4. Jakość życia

[Redacted text block]

8.4.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

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

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie trzy publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w niniejszej analizie. Badania te opisano w rozdziale 15.1.5.

Przegląd systematyczny wykonano w trzech etapach:

- ⊕ w pierwszym etapie celem przeglądu było odnalezienie badań, w których oceniono jakość życia chorych w populacji docelowej denosumabu lub szerszej, obejmującej wszystkich chorych na GCTB (z uwagi na spodziewane ryzyko nieodnalezienia badań w populacji docelowej od razu poszukiwano badań w populacji szerszej);
- ⊕ w drugim etapie, w związku z brakiem badań spełniających kryteria włączenia na poprzednim etapie, poszukiwano badań porównujących jakość życia osób, które przeszły amputację kończyn i osób, które przeszły operację oszczędzającą. Rozwiązanie to przyjęto ze względu na opinię eksperta klinicznego, zgodnie z którą stosowanie denosumabu umożliwia zmniejszenie inwazyjności zabiegu chirurgicznego i wiąże się ze znacznie mniejszym okaleczeniem chorego (np. z reguły pozwala uniknąć amputacji kończyny i zastąpić ją alloplastyką) [18]. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań w populacji chorych na choroby nowotworowe, u których przeprowadzone powyższe zabiegi;
- ⊕ w trzecim etapie, poszukiwano badań umożliwiających ocenę wpływu bólu na jakość życia, ponieważ do najczęściej zgłaszanych objawów guza olbrzymiokomórkowego kości zaliczany jest stopniowo nasilający się ból w okolicy miejsca rozwoju nowotworu lub w sąsiadującym stawie, a w przypadku umiejscowienia guza w kręgosłupie przeważającym objawem jest ból występujący bez objawów korzeniowo-rdzeniowych [18].

W związku z powyższym, w analizie uwzględniono dwa badania do jakości życia związane z zabiegami chirurgicznymi oraz jedno badanie dotyczące bólu.

8.4.3. Jakość życia w modelu Markowa



[REDACTED]

8.4.3.1. Mapowanie jakości życia SF-36 na EQ-5D

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]²⁷ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

²⁷ W jednym badaniu do pomiaru jakości życia wykorzystano dodatkowo skalę HUI (ang. Health Utilities Indeks – Indeks Stanów Zdrowia) oraz kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 (ang. *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka*). W analizie wykorzystano wyniki pomiarów jakości życia wykonanych w oparciu o kwestionariusz SF-36, ze względu na fakt, że kwestionariusz ten występował w dwóch badaniach, co umożliwiło zastosowanie obu badań w analizie wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

8.4.3.2. Ocena jakości życia związanej z zabiegami chirurgicznymi

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[REDACTED]

28,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.4.3.3. Ocena wpływu bólu na jakość życia

[REDACTED]

²⁸ W badaniu *Eiser 2001* mediana wieku w próbie wynosi 31 lat. W badaniu *Barrera 2012* średni wiek w próbie wynosił 25,1 lat.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

8.4.3.4. Jakość życia w populacji chorych na nieoperacyjnego GCTB

[Redacted text]

[Redacted text]

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

8.4.3.5. Jakość życia w populacji chorych na operacyjnego GCTB

[Redacted text]

²⁹ W publikacji wykorzystano dane pochodzące z międzynarodowego badania skuteczności denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym, dlatego nie jest możliwe zastosowanie norm dla poszczególnych krajów. Fakt zbieżności technologii wnioskowanej oraz technologii uwzględnionej w badaniu, nie miał wpływu na włączenie badania *Mathias 2010* do analizy.

³⁰ W publikacji *Barrera 2012* nie oceniono amputacji wtórnej, dlatego przyjęto jednakową użyteczność w stanach MET i MAL.

Stan	Kategoria kosztowa	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Kolejne cykle
LOK	Obserwacja	146,07	146,07	73,03	73,03
LOK	Działania niepożądane	9,83	0,00	0,00	0,00
██	██████████	██	██████████	██	██
██	██████████	██	██████████	██	██
ODP	Obserwacja	146,07	146,07	73,03	73,03
ODP	Działania niepożądane	0,00	4,91	0,00	0,00

*Koszt obserwacji w stanach LOK, ODP i MET odnosi się do początku modelowania
 Źródło: opracowanie własne

8.5.2. Zestawienie kosztów i stanów w modelu w subpopulacji chorych na operacyjnego GCTB

Tabela 44.
Koszty w stanach w ramieniu RTH w subpopulacji chorych na operacyjnego GCTB (PLN)

Stan	Kategoria kosztowa	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Kolejne cykle
LOK	Radioterapia	11 700,00	0,00	0,00	0,00
LOK	Łyżeczkowanie	3 328,00	0,00	0,00	0,00
LOK	Obserwacja*	146,07	146,07	73,03	73,03
ODP	Obserwacja*	146,07	146,07	73,03	73,03
MET	Leczenie przerzutów	9171,11	3489,54	196,18	0,00
MET	Amputacja	10 296,00	0,00	0,00	0,00
MET	Niepełnosprawność	2 750,74	1 405,80	1 405,80	1 405,80
MET	Obserwacja*	146,07	146,07	73,03	73,03
MAL	Chemioterapia	9 326,98	0,00	0,00	0,00
MAL	Amputacja	10 296,00	0,00	0,00	0,00
MAL	Niepełnosprawność	2 750,74	1 405,80	1 405,80	1 405,80
MAL	Obserwacja	292,13	292,13	292,13	109,55

*Koszt obserwacji w stanach LOK, ODP i MET odnosi się do początku modelowania
 Źródło: opracowanie własne

Tabela 45.
Koszty w stanach w ramieniu DEN w subpopulacji chorych na operacyjnego GCTB (PLN)

Stan	Kategoria kosztowa	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Kolejne cykle
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
LOK	Obserwacja	146,07	146,07	73,03	73,03
LOK	Działania niepożądane	9,83	0,00	0,00	0,00
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
ODP	Zabieg chirurgiczny	0,00	2 511,68	0,00	0,00
ODP	Obserwacja	146,07	146,07	73,03	73,03
ODP	Działania niepożądane	0,00	4,91	0,00	0,00

*Koszt obserwacji w stanach LOK, ODP i MET odnosi się do początku modelowania

Źródło: opracowanie własne

8.6. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 46.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	70 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	Założenie
Początkowy wiek chorego	30 lat	Analiza kliniczna [18]
Przeciętna powierzchnia ciała (m ²)	1,95	U.S. EPA Analysis of NHANES [57].
Dawkowanie DEN	Tabela 3	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva® [13]
Długość leczenia DEN	█	█

Parametr	Wartość	Źródło
CZN ³¹ Xgeva® (denosumab)	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [15]
Udział refundacji DEN w ramach listy A1	50%	Założenie
██████████	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [15]
Koszt radioterapii	Tabela 5	Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ [70]
Rozkład zabiegów chirurgicznych wykonywanych po leczeniu neoadjuwantowym z zastosowaniem DEN	Tabela 8	Chawla 2013 [11]
Koszt zabiegów chirurgicznych uwzględnionych w analizie	Tabela 9	Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ [70]
Koszty protez zewnętrznych	Tabela 10	Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [45]
Rozkład amputacji ze względu na umiejscowienie	Tabela 11	Zhen 2004 [71], Balke 2008 [4].
Rozkład technologii medycznych stosowanych w leczeniu przerzutów GCTB	Tabela 13	Seethalakshmi 2009 [48]
Koszt resekcji przerzutów	Tabela 14	Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ [70], Statystyki JGP [48]
Dawkowanie interferonu alfa-2a	Tabela 15	Kaiser 1993 [26]
Ceny leków refundowanych uwzględnionych w analizie	Tabela 77	Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [39]
Koszt podania chemioterapii	Tabela 16, Tabela 18	Zarządzenie NFZ 59/2014/DGL [67]
Koszty chemioterapii przedoperacyjnej stosowanej w leczeniu kostniakomięsa	Tabela 19	Strona internetowa [55], Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [39]
Koszty chemioterapii przedoperacyjnej stosowanej w leczeniu kostniakomięsa	Tabela 20	Strona internetowa [55], Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [39]
Częstość monitorowania chorych na GCTB	Tabela 22	NCCN 2014 [36]
Częstość monitorowania chorych na kostniakomięsa	Tabela 23	PUO 2013 [41]
Koszt działań niepożądanych	Tabela 25	Drozdowska 2011 [17], Wilkinson 2007 [65], Zarządzenie NFZ 89/2013/DSOZ [70], Chawla 2013 [11]
Koszt porady w poradni medycyny paliatywnej	Tabela 26	Informator o umowach [25]

³¹ CZN – cena zbytu netto

Parametr	Wartość	Źródło
SMR dla chrzęstniaka	4,6	Smoll 2013 [51]
HR chrzęstniak vs kostniakomięsak	0,78	Aggerholm-Pedersen 2014 [3]
Odpowiedź na RTH	Tabela 27	Caudell 2003 [10]
Prawdopodobieństwo nawrotów po RTH	Tabela 28	Caudell 2003 [10]
Odsetek chorych z nawrotem miejscowym	Tabela 30	Caudell 2003 [10]
Odsetek chorych z nawrotem z przerzutami	Tabela 31	Caudell 2003 [10]
Prawdopodobieństwo zezłośliwienia GCTB	Tabela 32	Caudell 2003 [10]
Odpowiedź na DEN	Tabela 33	Chawla 2013 [11]
Progresja choroby po DEN	Tabela 33	Chawla 2013 [11]
Parametry funkcji mapującej SF-36 na EQ-5D	Tabela 36	Rowen 2009 [42]
Jakość życia w skali SF36	Tabela 68	Eiser 2001 [19]
Spadek jakości życia w związku z bólem	-0,36	Mathias 2010 [31].
Jakość życia w populacji chorych na nieoperacyjny GCTB	Tabela 40	Obliczenia własne
Jakość życia w populacji chorych na operacyjny GCTB	Tabela 41	Obliczenia własne
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [1]

Źródło: opracowanie własne

8.7. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8.8. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.2.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Nie odnaleziono żadnych innych analiz ekonomicznych.

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza CUR w populacji chorych na nieoperacyjny GCTB

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

[REDACTED] Wynikiem analizy kosztów-użyteczności są współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) stanowiące iloraz kosztów i wartości QALY.

Tabela

47.

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

Tabela

48.

Należy także zauważyć, że chorzy na nieoperacyjnego GCTB po niepowodzeniu RTH nie mają obecnie żadnej skutecznej formy leczenia. W analizie uwzględniono, że chorzy po niepowodzeniu RTH otrzymują leczenie paliatywne, jednak w związku z dużą niepewnością związaną z przebiegiem tego leczenia uwzględniono najniższy koszt odpowiadający cenie świadczenia *porada w poradni medycyny paliatywnej*, co jest podejściem konserwatywnym. Należy zatem spodziewać, się że koszty w ramieniu komparatora mogą być zaniżone.

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej jest analogiczne.

9.1.1. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez wyniki generowane dla różnych wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

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

Tabela
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania DEN z RTH

49.

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

Źródło: opracowanie własne

9.2. Analiza CUR w populacji chorych na operacyjny GCTB

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) [REDACTED]. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności są współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) stanowiące iloraz kosztów i wartości QALY.

Tabela **50.**

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

Zródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela **51.**

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu



Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej jest analogiczne.

9.2.1. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez wyniki generowane dla różnych wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

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

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [redacted]



Tabela
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania DEN z RTH

52.

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

Źródło: opracowanie własne

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block] ³².

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

³²Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynników CUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.1.

[Redacted text block]

11. Analiza progowa

[Redacted text block]

Tabela

62.

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

[Redacted text block]

³³Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynników CUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.1.

12. Ograniczenia i założenia

Ograniczeniem wnioskowania jest jakość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu i radioterapii, pochodzących z badań jednoramiennych. Jakość danych ze względu na metodykę badań oceniono na niską [18]. Technikę analityczną (tj. porównanie CUR) wybrano zgodnie z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Ustawy o refundacji*. W związku z niską jakością danych oraz techniką analityczną wyniki analizy ekonomicznej charakteryzują się znaczną niepewnością.

W analizie podstawowej założono, że 50% refundacji DEN odbywać się będzie w ramach listy A1 oraz 50% w ramach listy C. W analizie wrażliwości przedstawiono dodatkowe warianty:

- ⊗ całość refundacji DEN odbywa się w ramach listy A1,
- ⊗ całość refundacji DEN odbywa się w ramach listy C.

W analizie przyjęto stałą długość terapii DEN wynoszącą 1,5 roku (patrz rozdział 7.1) na podstawie danych AOTMiT oraz informacji otrzymanych od eksperta klinicznego. W odniesieniu do długości leczenia w badania *Chawla 2013* [11] przyjęty czas terapii jest założeniem konserwatywnym.

Koszt RTH oszacowano przy uwzględnieniu konserwatywnych założeń: przyjęto cenę mniej kosztownego świadczenia od zaproponowanego w *Raporcie AOTM-OT-431-32/2014* oraz w subpopulacji chorych na operacyjnego GCTB przyjęto, że leczenie opiera się łyżeczkowaniu, które jest najtańszym zabiegiem chirurgicznym uwzględnionym w analizie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że DEN jest

Stosowanie schematu DEN zamiast RTH w leczeniu chorych na nieoperacyjny GCTB jest
W analizie wykazano, że wskaźniki CUR obliczone dla DEN są od analogicznych wskaźników dla RTH,

W leczeniu chorych na operacyjny GCTB stosowanie schematu DEN zamiast RTH jest oraz skutkuje liczbą lat życia skorygowanych o jakość. W analizie wykazano, że wskaźniki CUR obliczone dla DEN są od analogicznych wskaźników dla RTH

W analizie wykazano, że cena zbytu netto za opakowanie leku Xgeva®, od progowej ceny zbytu netto wyznaczonej jako cena, przy której iloraz kosztów-użyteczności DEN jest równy najniższemu z wskaźnikowi CUR dla komparatora.

Ponadto, zgodnie z opinią eksperta-klinicysty stosowanie

Ponadto, finansowanie DEN przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [43]).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia zdefiniowane *a priori*.

W związku z brakiem innych analiz ekonomicznych, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego** i **perspektywie wspólnej**, że koszt inkrementalny jest równy zero wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Xgeva® (w przypadku finansowania w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę i lek stosowany w ramach chemioterapii) jest równa:

W populacji chorych na nieoperacyjny GCTB:

[Redacted content]

W populacji chorych na operacyjny GCTB:

[Redacted content]

Zgodnie z opinią eksperta-klinicysty obecnie nie istnieje żadna refundowana, skuteczna opcja leczenia chorych na nieoperacyjnego GCTB, u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu RTH. Ponadto stosowanie DEN umożliwi uniknięcie zabiegów chirurgicznych wiążących się z trwałym kalectwem i zastąpienie przez zabiegi mniej okaleczające a także

uniknięcie ryzyka zezłśliwienia GCTB związanego ze stosowaniem radioterapii. Tym samym, finansowanie DEN przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z nowotworem złośliwym, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

- ⊕ w pierwszym etapie celem przeglądu było odnalezienie badań, w których oceniono jakość życia chorych w populacji docelowej denosumabu lub szerszej, obejmującej wszystkich chorych na GCTB;
- ⊕ w drugim etapie, w związku z brakiem badań spełniających kryteria włączenia na poprzednim etapie, poszukiwano badań porównujących jakość życia osób, które przeszły amputację kończyn i osób, które przeszły operację oszczędzającą. Rozwiązanie to przyjęto ze względu na opinię eksperta klinicznego, zgodnie z którą stosowanie denosumabu umożliwia zmniejszenie inwazyjności zabiegu chirurgicznego i wiąże się ze znacznie mniejszym okaleczeniem chorego (np. z reguły pozwala uniknąć amputacji kończyny i zastąpić ją alloplastyką) [18]. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań w populacji chorych na choroby nowotworowe, u których przeprowadzono powyższe zabiegi.
- ⊕ w trzecim etapie, poszukiwano badań umożliwiających ocenę wpływu bólu na jakość życia, ponieważ do najczęściej zgłaszanych objawów guza olbrzymiokomórkowego kości zaliczany jest stopniowo nasilający się ból w okolicy miejsca rozwoju nowotworu lub w sąsiadującym stawie, a w przypadku umiejscowienia guza w kręgosłupie przeważającym objawem jest ból występujący bez objawów korzeniowo-rdzeniowych [18].

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

15.1.1.1. Etap I: Ocena jakości życia dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje GCTB

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja**³⁴: dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym:
 - ⊙ u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości (nieoperacyjny GCTB),
 - ⊙ u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie (operacyjny GCTB).
- ⊕ **metodyka**: badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.1.2. Etap II: ocena jakości życia osób po amputacji kończyn oraz po zabiegach oszczędzających kończynę

Zabieg oszczędzający kończynę zdefiniowano jako rekonstrukcję lub wymianę kości lub stawu kończyn dolnych. W przeglądzie włączano jedynie badania, w których oceniano jednocześnie

³⁴ Z uwagi na spodziewane ryzyko nieodnalezienia badań w populacji docelowej, poszukiwano badań w populacji szerszej, tj. obejmującej wszystkich chorych na GCTB.

jakość życia wynikającą z obu zabiegów chirurgicznych. Uznano, że włączenie badań jednoramiennych wiązałoby się ze znacznym spadkiem jakości przeprowadzonego porównania. Zastosowane rozwiązanie zapewnia natomiast, że jakość życia wynikająca z amputacji kończyny oraz zabiegów oszczędzających została oceniona według jednolitych kryteriów i w próbach o podobnej charakterystyce.

Poniżej zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy ekonomicznej, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym chorzy na choroby nowotworowe³⁵
- ⊕ **interwencja:** amputacja kończyn dolnych,³⁶
- ⊕ **komparator:** rekonstrukcja lub wymiana kości lub stawu kończyn dolnych,
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych w stanach określonych w modelu,

Kryteria wykluczenia badań:

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

³⁵ W przeglądzie odnaleziono znaczną liczbę publikacji, w których określono jakość życia chorych na cukrzycę lub krytyczne niedokrwienie kończyn (ze względu na częstość występowania amputacji w tej populacji). W populacjach tych nie stosuje się jednak endoprotezowania jako metody leczenia. Ponadto, uznano, że ze względu na różnice w przebiegu chorób nowotworowych i pozostałych schorzeń uznano, że niewłaściwe będzie porównywanie jakości życia chorych na choroby nowotworowe i przykładowo, chorych na cukrzycę. W związku z tym ograniczono populację do chorób nowotworowych, co nadal wiąże się z ograniczeniem, gdyż nie odnaleziono publikacji w analizowanym wskazaniu (patrz 15.1.2.1).

³⁶ Wyszukiwanie ograniczono do kończyn dolnych, ponieważ ponad 90% guzów olbrzymiokomórkowych występuje w kończynach dolnych, z czego prawie połowa w okolicy kolana [18].

15.1.1.3. Etap III: ocena wpływu bólu na jakość życia

W trzecim etapie poszukiwano badań, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie wpływu bólu spowodowanego przez GCTB na jakość życia chorych. W poprzednim etapie do analizy włączono badanie *Eiser 2001* [19] oraz *Barrera 2012* [5], w których dokonano pomiaru jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36, który jest skalą wielowymiarową. Wyniki z tego badania zmapowano na EQ-5D (preferowaną przez NICE [37]). Aby zachować porównywalność użyteczności w trzecim etapie włączano jedynie badania, w których uwzględniono przynajmniej jedną z obu skal: SF-36 lub EQ-5D.

Poniżej zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy ekonomicznej, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym chorzy na choroby nowotworowe
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych wynikającej z bólu, za pomocą kwestionariusza SF-36 lub EQ-5D.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

15.1.2.1. Etap I: Ocena jakości życia dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje GCTB

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania³⁷, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych na GCTB

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██████
■	████████████████████	██

Data wyszukiwania: 08.09.2014 r.

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

³⁷ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

15.1.2.2. Etap II: ocena jakości życia osób po amputacji kończyn oraz po zabiegach oszczędzających kończynę

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania³⁸, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 66.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 23.09 2014

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych po zabiegach amputacji kończyn lub wstawieniu endoprotezy, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.2.3. Etap III: ocena wpływu bólu na jakość życia

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania³⁹, zaprezentowaną w tabeli

³⁸ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

³⁹ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1

Data ostatniego wyszukiwania: 07.10.2014

Źródło: opracowanie własne

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

15.1.3. Selekcja badań

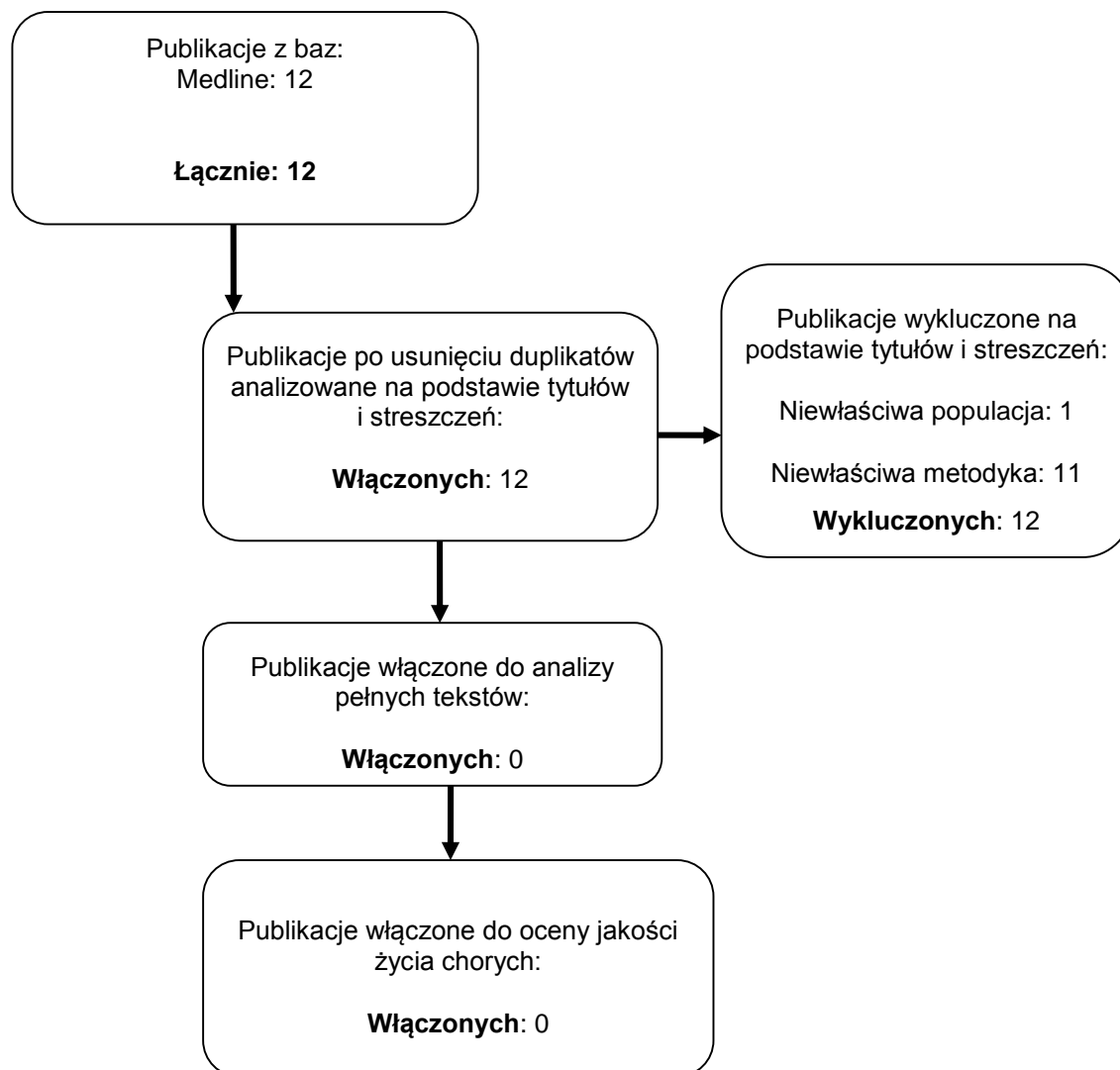
15.1.3.1. Etap I: Ocena jakości życia dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje GCTB

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

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

zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [40]

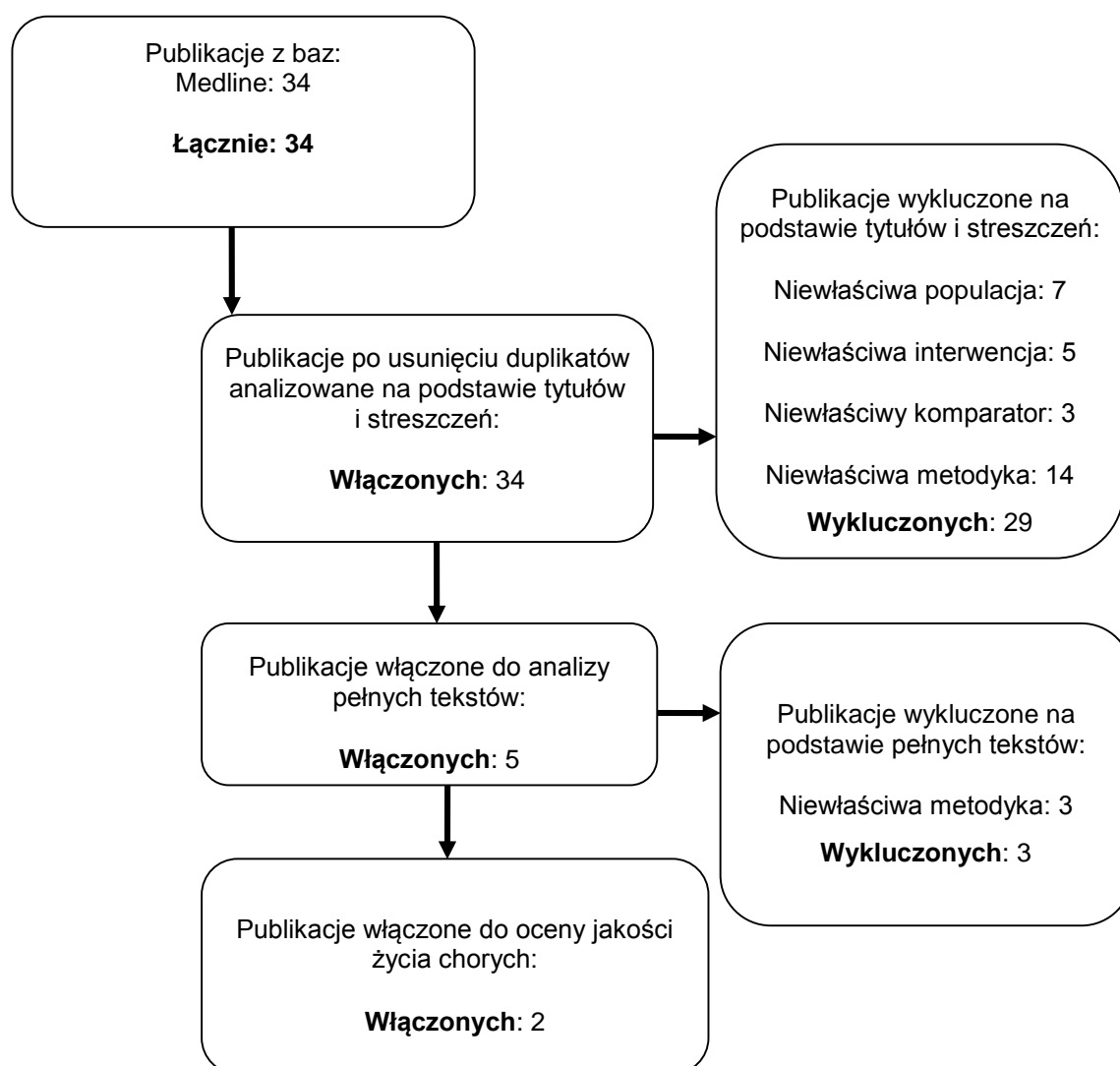
15.1.3.2. Etap II: ocena jakości życia osób po amputacji kończyn oraz po zabiegach oszczędzających kończynę

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline oraz Embase zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane

były z udziałem trzeciego analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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

Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



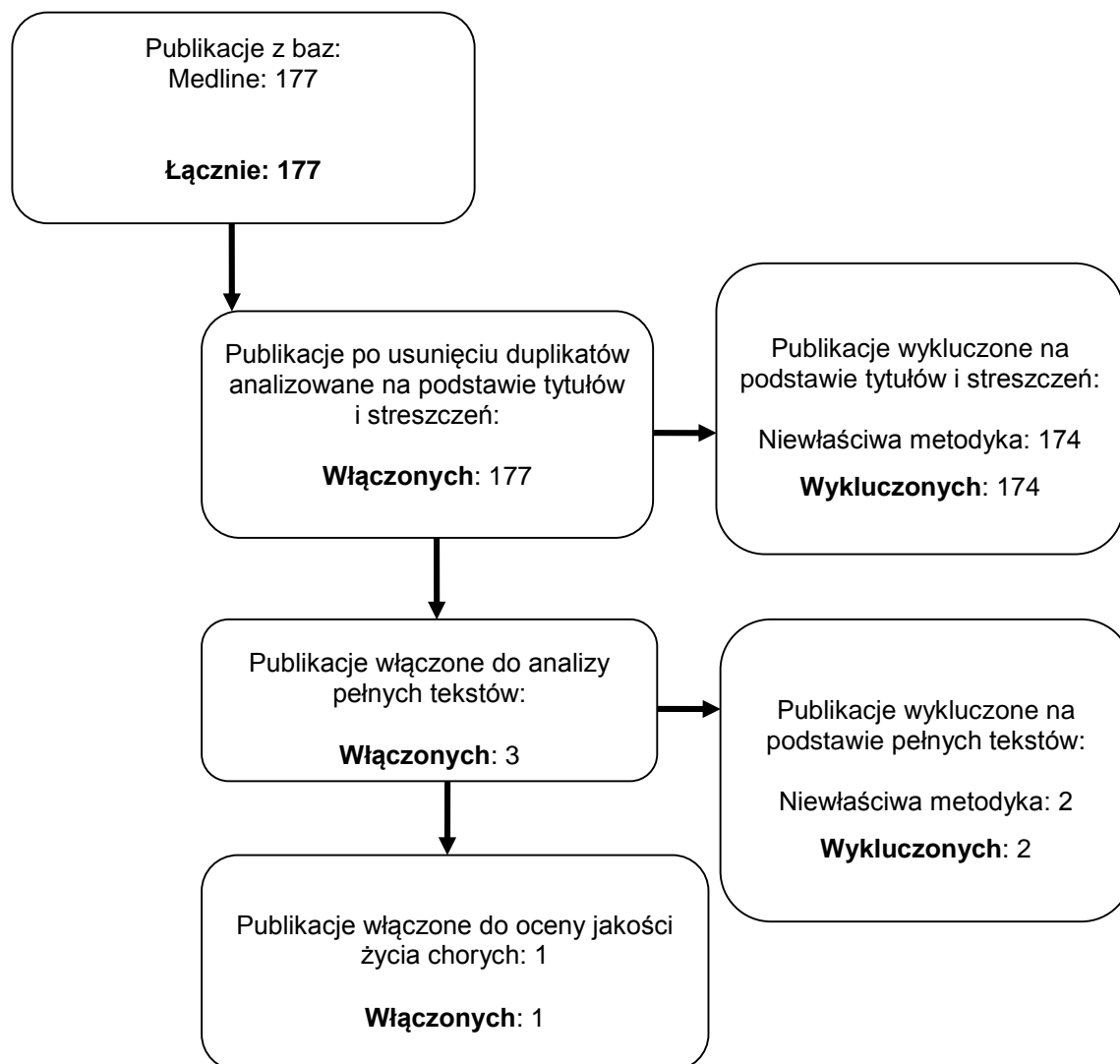
Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [40]

15.1.3.3. Etap III: ocena wpływu bólu na jakość życia

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

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

Rysunek 11.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [40]

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

15.1.4.1. Etap I: Ocena jakości życia dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje GCTB

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 12 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 12 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 0 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.4.2. Etap II: ocena jakości życia osób po amputacji kończyn oraz po zabiegach oszczędzających kończynę

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 34 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 34 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Eiser 2001* [19] oraz *Barrera 2012* [5].

15.1.4.3. Etap III: ocena wpływu bólu na jakość życia

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 177 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 177 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Eiser 2001* [19], *Barrera 2012* [5] oraz *Mathias 2010* [31].

W publikacji *Eiser 2001* oceniono jakość życia chorych na choroby nowotworowe obejmujące kości (kostniakomięsaka lub mięsaka Ewinga) związaną z przeprowadzeniem zabiegów chirurgicznych: operacji oszczędzającej kończynę lub amputacji. Na uwagę zasługuje fakt, że w badaniu uwzględniono dwa rodzaje amputacji: amputacja pierwotna, którą stosuje się jako alternatywa dla zabiegów oszczędzających, oraz amputacja wtórna: którą wykonuje się w następstwie niepowodzenia operacji oszczędzającej. W publikacji podano także normy dla wartości poszczególnych obszarów SF-36 dla populacji generalnej. Próba w badaniu liczyła 37 chorych. Do pomiaru jakości życia wykorzystano wielowymiarową skalę SF-36.

Tabela 68.
Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania *Eiser 2001*

Elementy SF-36	Norma w populacji	Amputacja pierwotna	Operacja oszczędzająca kończynę	Amputacja wtórna
Funkcjonowanie fizyczne	92,0	45,8	61,9	40,4
Ograniczenie ról wynikające z powodów zdrowia fizycznego	89,1	69,9	57,7	47,5
Dolegliwości bólowe	80,8	62,0	67,6	57,8
Ogólne poczucie zdrowia	76,7	58,0	65,2	64,2
Witalność	62,5	57,1	56,9	39,5
Funkcjonowanie społeczne	83,9	56,0	67,6	64,4
Ograniczenie ról wynikające z problemów emocjonalnych	83,0	81,8	75,7	86,7
Poczucie zdrowia psychicznego	74,7	71,6	74,8	62,2

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Eiser 2001* [19]

W publikacji *Barrera 2012* oceniono jakość życia młodzieży oraz dorosłych po zabiegach chirurgicznych kończyn dolnych związanych z guzami kości (kostniakomięsakiem lub mięsakiem Ewinga). W analizie uwzględniono podział zabiegów chirurgicznych na oszczędzające kończynę (przeszczep allogeniczny kości, endoproteza) oraz okaleczające (amputacja lub plastyka rotacyjna Van Nesa). Próba w badaniu liczyła 28 chorych. Do pomiaru

jakości życia wykorzystano wielowymiarową skalę SF-36 oraz skale HUI (w tym HUI2 i HUI3)⁴⁰ i EORTC-QLQ-C30⁴¹.

Tabela 69.
Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania Barrera 2012

Elementy SF-36	Norma w populacji	Amputacja	Operacja oszczędzająca kończynę
Funkcjonowanie fizyczne	92,4	45,58	44,80
Ograniczenie ról wynikające z powodów zdrowia fizycznego	87,1	52,29	49,15
Dolegliwości bólowe	77,0	51,60	52,15
Ogólne poczucie zdrowia	79,0	55,06	50,45
Witalność	64,9	56,69	52,06
Funkcjonowanie społeczne	86,3	54,70	49,70
Ograniczenie ról wynikające z problemów emocjonalnych	82,9	50,62	45,33
Poczucie zdrowia psychicznego	75,9	53,22	49,25
Ogólny wynik HUI2	Brak danych	0,842	0,802
Ogólny wynik HUI3	0,921	0,746	0,757
Ogólny wynik EORTC-QLQ-C30	61,4	84,26	78,07

Źródło: opracowanie własne na podstawie Barrera 2012 [5]

Celem publikacji *Mathias 2010* jest oszacowanie minimalnie istotnych różnic⁴² dla oceny bólu. W tym celu zbadano korelacje pomiędzy wynikiem specyficznej skali służącej do pomiaru bólu BPI-SF Worst Pain Rating (ang. *najgorsza ocena bólu*) a szeregiem popularnych mierników jakości życia: EQ-5D Index score, EQ-5D Pain item, ECOG, FACT-B oraz FACT-G. Dane do analizy przedstawionej w publikacji zaczerpnięto z podwójnie zaślepionego badania III fazy, którego celem jest porównanie skuteczności denosumabu i kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym, u chorych na raka piersi⁴³. Fakt zbieżności technologii

⁴⁰ ang. *Health Utilities Index (Indeks Użyteczności Zdrowia)*, skala HUI2 odnosi się do atrybutów takich jak: odczuwanie, mobilność, poznawanie, zdolność do samoopieki, emocje, ból, skala HUI3 odnosi się do atrybutów: widzenie, słyszenie, mowa, emocje, ból, poruszanie się, zręczność, poznawanie.

⁴¹ ang. *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka)*.

⁴² Minimalnie istotna różnica jest to najmniejsza zmiana wyniku danego punktu końcowego w ocenie pacjenta, którą chory uzna za poprawę lub pogorszenie.

⁴³

wnioskowanej oraz technologii uwzględnionej w badaniu, nie miał wpływu na włączenie badania *Mathias 2010* do analizy.

W badaniu oszacowano zakres w którym mieści się zmiana BPI odpowiadająca klinicznie istotnej zmianie mierników jakości życia, co umożliwia wyznaczenie liniowej relacji pomiędzy tymi zmiennymi. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy *Mathias 2010*.

Tabela 70.
Zmiany BPI-SF Worst Pain Rating odpowiadające zmianom miar jakości życia

Wskaźnik (miara jakości życia)	Zmiana wskaźnika	Zmiana BPI-SF Worst Pain Rating odpowiadająca wzrostowi wskaźnika (min; max)	Zmiana BPI-SF Worst Pain Rating odpowiadająca spadkowi wskaźnika (min; max)
BPI-SF Current Pain rating ⁴⁴	±1	(0,26; 1,04)	(-0,89; -1,66)
EQ-5D Index score	±0,2	(-2,42; -1,40)	(0,56; 1,63)
EQ-5D Pain item	±1	(1,71; 1,98)	(-3,16; -2,56)
FACT-B TOI	±6	(-2,22; -0,51)	(-0,56; 0,77)
FACT-G Physical Well Being	±3	(-1,61; -0,16)	(-0,79; 0,46)
FACT-G total	±6	(-1,31; -0,12)	(-0,97; 0,57)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Mathias 2010* [31]

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach. Przegląd wykonano w dwóch etapach: w pierwszym etapie poszukiwano analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku;

⁴⁴ ang. ocena bieżącego bólu

w drugim etapie, w związku z nieodnalezieniem analiz spełniających kryteria włączenia pierwszego etapu, poszukiwano analiz w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

15.2.1.1. Etap I: Populacja wskazana we wniosku

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym:
 - ⊗ u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości,
 - ⊗ u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie;
- ⊕ **interwencja:** denosumab;
- ⊕ **komparatory:** radioterapia;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.1.2. Etap II: Populacja szersza niż populacja wskazana we wniosku

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **interwencja:** denosumab;
- ⊗ **komparatory:** radioterapia;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

15.2.2.1. Etap I: Populacja wskazana we wniosku

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

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 19.10 2014

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem radioterapii

15.2.2.1. Etap II: Populacja szersza niż populacja wskazana we wniosku

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

Tabela **72.**
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2014

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem radioterapii

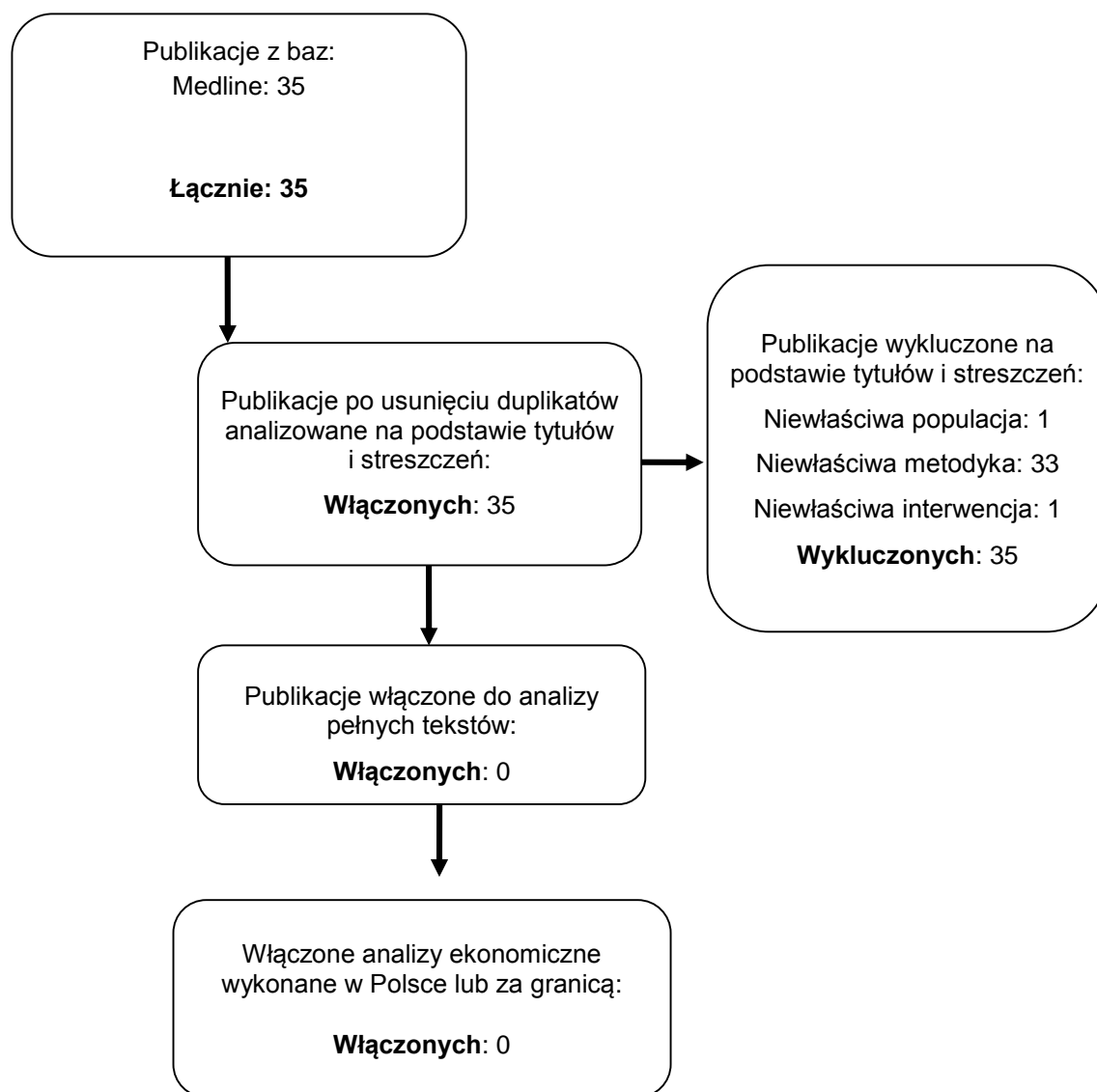
15.2.3. Selekcja badań

15.2.3.1. Etap I: Populacja wskazana we wniosku

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

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

Rysunek 12.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



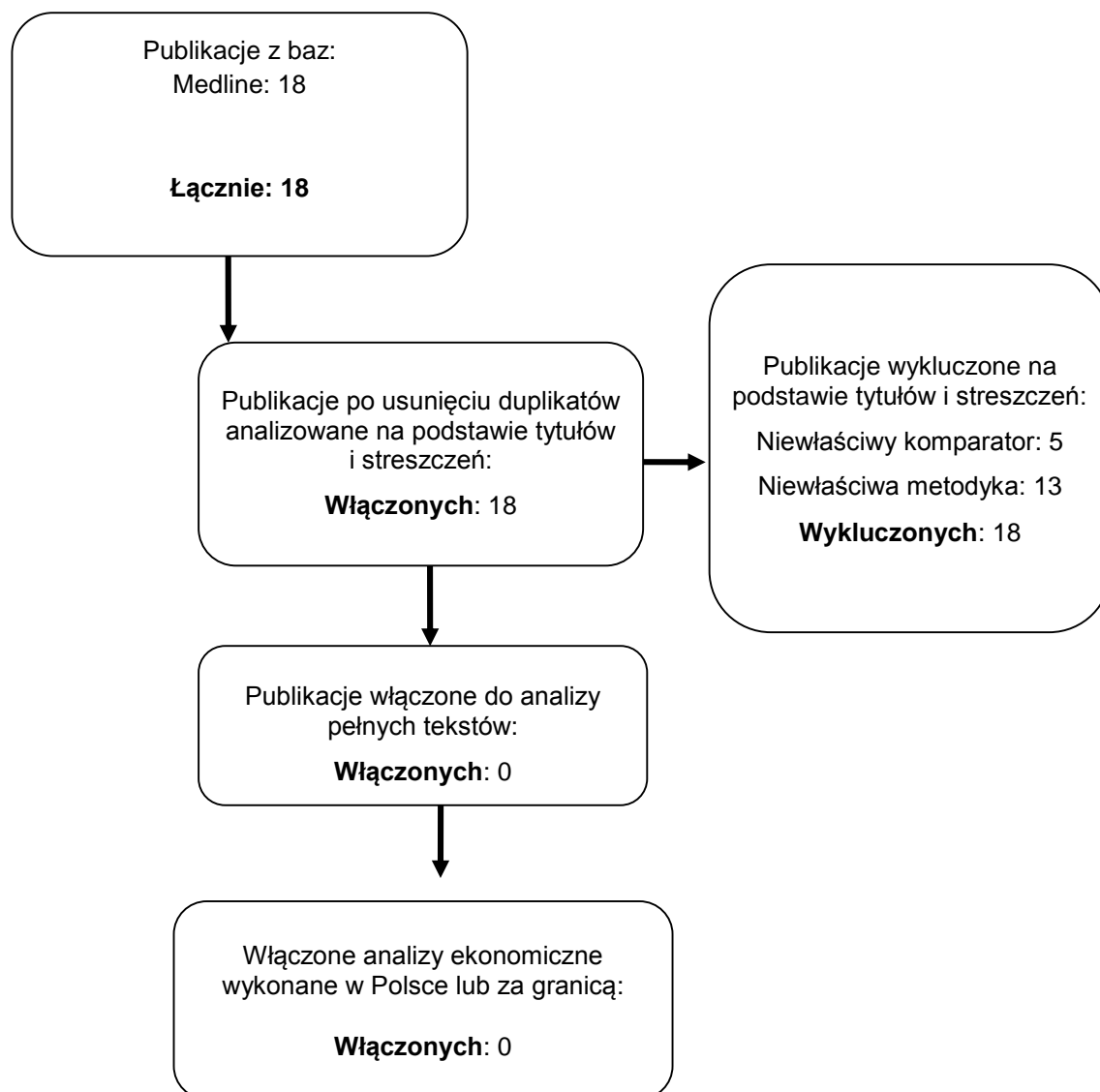
Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [40]

15.2.3.1. Etap II: Populacja szersza niż populacja wskazana we wniosku

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

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

Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [40]

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

15.2.4.1. Etap I: Populacja wskazana we wniosku

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 35 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 35 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.4.2. Etap II: Populacja szersza niż populacja wskazana we wniosku

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 18 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 18 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania denosumabu w porównaniu z radioterapią w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie oraz w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.

15.3. Zestawienie wyników inkrementalnych

[Redacted content]

Tabela
Oszacowania inkrementalnych kosztów-użyteczności

73.

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

⁴⁵ ang. *Incremental Cost-Utility Ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Źródło: opracowanie własne

Tabela
Progowe ceny zbytu netto

74.

Źródło: opracowanie własne

15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Xgeva® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [39]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

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

15.5. Ceny leków

W analizie ekonomicznej zaistniała potrzeba wyceny substancji stosowanych w leczeniu przerzutów GCTB oraz zezłośliwienia GCTB:

- ⊕ cisplatyna;
- ⊕ doksorubicyna;

⊕ interferon alfa-2a.

Ceny leków wyznaczone w oparciu o *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [39]. Wszystkie leki refundowane są w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki stosowane w chemioterapii na poziomie odpłatności lek wydawany bezpłatnie, dlatego ich koszty w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej są jednakowe. Ceny leków oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela
Ceny substancji uwzględnionych w analizie (PLN)

75.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	9,03	9,48	9,48
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	21,6	22,68	22,68
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	37,8	39,69	39,69
Cisplatyna	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698	8,96	9,41	9,41
Cisplatyna	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704	42,12	44,23	44,23
Cisplatyna	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Cisplatyna	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	34,56	36,29	36,29
Cisplatyna	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	67,5	70,88	70,88
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	8,64	9,07	9,07
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752	20,52	21,55	21,55
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29
Cisplatyna	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	66,96	70,31	70,31

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	infuzji, 1 mg/ml					
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	9,07
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	38,56
Doksorubicyna	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	5909990235612	10,93	11,48	9,07
Doksorubicyna	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	36,72	38,56	38,56
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	9,07
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990429028	43,2	45,36	45,36
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990614837	86,4	90,72	90,72
Doksorubicyna	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 100 ml	5909990614844	172,8	181,44	181,44

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	infuzji, 200 mg					
Doksorubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	9,07
Doksorubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	18,14
Doksorubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	40,82
Doksorubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	108,86
Doksorubicyna	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	145,15
Doksorubicyna	Doxorubicinu m Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	7,34	7,71	7,71
Doksorubicyna	Doxorubicinu m Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	36,73	38,57	38,57
Doksorubicyna	Doxorubicinu m Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990851409	135	141,75	141,75
Doksorubicyna	Doxorubicinu m Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	17,28	18,14	18,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
	infuzji, 2 mg/ml					
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	47,52	49,90	49,9
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465316	95,04	99,79	99,79
Interferonum alfa-2a	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	5909990465415	142,56	149,69	149,69

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [39]

Udziały w rynku dla poszczególnych prezentacji oszacowano biorąc pod uwagę liczbę zrefundowanych opakowań w okresie od stycznia do lipca 2014 roku [16]. Udziały w rynku przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela
Udziały w rynku poszczególnych leków

76.

Nazwa produktu	Zawartość opakowania	Udział poszczególnych prezentacji
Cisplatyna		
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	0,34%
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	0,11%
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	2,67%
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	0,00%
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	0,10%
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	3,68%
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	32,18%
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	30,10%

Nazwa produktu	Zawartość opakowania	Udział poszczególnych prezentacji
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	0,00%
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	0,00%
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1,93%
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	0,00%
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	14,95%
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	13,93%
Doksorubicyna		
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	4,46%
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	26,83%
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	0,01%
Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	0,39%
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	0,69%
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	3,40%
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	0,89%
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	1,32%
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1,77%
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	0,55%
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	17,39%
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	6,54%
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	28,25%
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	0,00%
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	7,53%
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	0,00%
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	0,00%
Interferon alfa-2a		
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	41,17%
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	13,56%

Nazwa produktu	Zawartość opakowania	Udział poszczególnych prezentacji
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	45,27%

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych refundacyjnych NFZ [16]

Przeciętne ceny za jednostkę poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela

77.

Ceny leków w przeliczeniu na jednostkę (PLN)

Substancja	Koszt jednostkowy (PLN)	Jednostki
Cisplatyna	0,78	Miligramy (mg)
Doksorubicyna	0,73	Miligramy (mg)
Interferon alfa-2a	16,63	Jednostki międzynarodowe (j.m)

Źródło: opracowanie własne

15.6. Dane refundacyjne NFZ

Tabela

78.

Liczba opakowań leków zrefundowana w okresie od stycznia do lipca 2014

Nazwa produktu	Zawartość opakowania	Liczba opakowań
Cisplatyna		
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	1 845,52
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	236,84
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	2 924,77
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	10,00
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	109,14
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	20 127,38
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	35 197,37
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	16 462,85
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	0,00
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	0,00

Nazwa produktu	Zawartość opakowania	Liczba opakowań
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	10 573,40
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	0,00
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	16 354,77
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	7 618,89
Doksorubicyna		
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	14 496,34
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	17 453,97
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	33,51
Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	255,69
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	2 243,14
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	2 213,95
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	288,98
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	214,49
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5 750,08
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	889,76
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	11 315,65
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	1 417,64
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	4 594,64
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	0,00
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	4 897,41
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	0,00
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	0,00
Interferon alfa-2a		
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	11 295,67
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	1 859,83
Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk.a 0,5 ml (+igła)	4 139,33

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych refundacyjnych NFZ [16].

15.7. Dane z Bazy demograficznej Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące przeżycia ludności Polski na rok 2012

Tabela
Prawdopodobieństwo zgonu według wieku

79.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00503	0,00426	51	0,00859	0,00324
1	0,00031	0,00021	52	0,00941	0,00358
2	0,00025	0,00015	53	0,01029	0,00394
3	0,00020	0,00012	54	0,01122	0,00433
4	0,00016	0,00010	55	0,01220	0,00475
5	0,00014	0,00010	56	0,01325	0,00519
6	0,00012	0,00009	57	0,01436	0,00567
7	0,00012	0,00009	58	0,01554	0,00619
8	0,00012	0,00009	59	0,01678	0,00675
9	0,00012	0,00008	60	0,01809	0,00735
10	0,00012	0,00009	61	0,01946	0,00798
11	0,00012	0,00010	62	0,02088	0,00864
12	0,00013	0,00011	63	0,02236	0,00933
13	0,00016	0,00013	64	0,02389	0,01006
14	0,00022	0,00016	65	0,02549	0,01083
15	0,00033	0,00018	66	0,02717	0,01166
16	0,00047	0,00021	67	0,02896	0,01255
17	0,00064	0,00023	68	0,03088	0,01353
18	0,00080	0,00024	69	0,03298	0,01464
19	0,00091	0,00024	70	0,03529	0,01591
20	0,00097	0,00024	71	0,03785	0,01740
21	0,00099	0,00023	72	0,04072	0,01914
22	0,00100	0,00023	73	0,04394	0,02121
23	0,00102	0,00023	74	0,04754	0,02366
24	0,00106	0,00022	75	0,05157	0,02655
25	0,00109	0,00022	76	0,05604	0,02994
26	0,00111	0,00022	77	0,06098	0,03387
27	0,00111	0,00024	78	0,06641	0,03837
28	0,00112	0,00027	79	0,07234	0,04348
29	0,00114	0,00031	80	0,07877	0,04921
30	0,00120	0,00033	81	0,08570	0,05555
31	0,00127	0,00036	82	0,09316	0,06253
32	0,00136	0,00039	83	0,10115	0,07014
33	0,00148	0,00043	84	0,10970	0,07840
34	0,00162	0,00047	85	0,11883	0,08733

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
35	0,00178	0,00053	86	0,12859	0,09698
36	0,00196	0,00058	87	0,13901	0,10737
37	0,00216	0,00065	88	0,15012	0,11856
38	0,00238	0,00073	89	0,16199	0,13062
39	0,00261	0,00082	90	0,17458	0,14352
40	0,00287	0,00091	91	0,18808	0,15752
41	0,00316	0,00103	92	0,20235	0,17245
42	0,00348	0,00115	93	0,21739	0,18830
43	0,00384	0,00129	94	0,23320	0,20508
44	0,00425	0,00145	95	0,24977	0,22278
45	0,00470	0,00164	96	0,26709	0,24138
46	0,00521	0,00185	97	0,28515	0,26086
47	0,00578	0,00208	98	0,30392	0,28120
48	0,00640	0,00233	99	0,32337	0,30236
49	0,00708	0,00261	100	0,34347	0,32429
50	0,00781	0,00291	101	b.d.	b.d.


Źródło: opracowanie własne

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

Tabela 80.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.2.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 15.2
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.1.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d




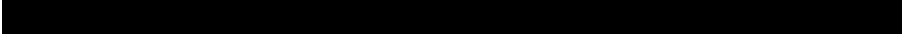
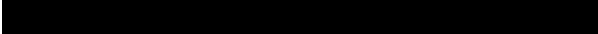






Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 15.3
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	NIE, w związku z brakiem randomizowanych badań z próbą kontrolną nie przedstawiano inkrementalnych wartości kosztów i efektów zdrowotnych
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 9
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 9
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 11
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.6.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d














Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 9.2.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.2.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.2.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

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

16. Spis tabel

Tabela 1. Koszt punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne	27
Tabela 2. Charakterystyka kosztowa denosumabu (PLN)	28
Tabela 3. Dawkowanie denosumabu uwzględnione w analizie	29
Tabela 4. Koszt terapii z zastosowaniem DEN (PLN)	30
Tabela 5. Koszt radioterapii w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	31
Tabela 6. Zabiegi chirurgiczne uwzględnione w analizie	32
Tabela 7. Koszty zabiegów chirurgicznych rozliczanych w ramach JGP (PLN)	33
Tabela 8. Rozkład zabiegów chirurgicznych wykonywanych po leczeniu neoadjuwantowym z zastosowaniem DEN	34
Tabela 9. Koszty zabiegów chirurgicznych uwzględniony w analizie	34
Tabela 10. Koszt tymczasowych i ostatecznych protez zewnętrznych (PLN)	36
Tabela 11. Przeciętny koszt protez (PLN)	36
Tabela 12. Koszt niepełnosprawności (PLN)	37
Tabela 13. Technologie medyczne stosowane w leczeniu przerzutów GCTB	38
Tabela 14. Koszt resekcji przerzutów	38
Tabela 15. Koszt chemioterapii stosowanej w leczeniu przerzutów do płuc	39
Tabela 16. Koszt podania chemioterapii stosowanej w leczeniu przerzutów do płuc	39
Tabela 17. Przeciętny koszt leczenia przerzutów do płuc (PLN)	40
Tabela 18. Wycena kosztów podania cisplatyny i doksorubicyny w chemioterapii (PLN)	41

Tabela 19. Całkowite koszty leków stosowanych w chemioterapii przedoperacyjnej, w zezłościwieniu (PLN).....	42
Tabela 20. Całkowite koszty leków stosowanych w chemioterapii pooperacyjnej, w zezłościwieniu (PLN)	42
Tabela 21. Koszty obserwacji GCTB (PLN)	43
Tabela 22. Częstość obserwacji GCTB (PLN)	44
Tabela 23. Częstość obserwacji w przypadku zezłościwienia GCTB (PLN).....	45
Tabela 24. Koszty zabiegu operacyjnego kości szczęki/żuchwy	46
Tabela 25. Koszty leczenia martwicy kości żuchwy w analizie podstawowej	46
Tabela 26. Koszt porady w poradni medycyny paliatywnej	48
	62
	62
	64
	64
	64
	65
	66
	67
	70
	71
	71










 	72
	73
	74
	75
Tabela 42. Koszty w stanach w ramieniu RTH w subpopulacji chorych na nieoperacyjnego GCTB (PLN)	75
Tabela 43. Koszty w stanach w ramieniu DEN w subpopulacji chorych na nieoperacyjnego GCTB (PLN)	75
Tabela 44. Koszty w stanach w ramieniu RTH w subpopulacji chorych na operacyjnego GCTB (PLN)	76
Tabela 45. Koszty w stanach w ramieniu DEN w subpopulacji chorych na operacyjnego GCTB (PLN)	77
Tabela 46. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	77
Tabela 47.  	80
Tabela 48.  	81
Tabela 49. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania DEN z RTH.....	83
Tabela 50.  	84
Tabela 51.  	84
Tabela 52. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania DEN z RTH.....	86

	90
	90
	90
	91
	92
Tabela 58.	96
Tabela 59.	98
Tabela 60.	102
Tabela 61.	104
Tabela 62.	108
	109
Tabela 64.	111
Tabela 65. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych na GCTB		124

Tabela 66. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	125
Tabela 67. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	126
Tabela 68. Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania <i>Eiser 2001</i>	132
Tabela 69. Wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badania <i>Barrera 2012</i>	133
Tabela 70. Zmiany BPI-SF Worst Pain Rating odpowiadające zmianom miar jakości życia	134
Tabela 71. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	136
Tabela 72. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	137
Tabela 73. Oszacowania inkrementalnych kosztów-użyteczności	142
Tabela 74. Progowe ceny zbytu netto.....	143
Tabela 75. Ceny substancji uwzględnionych w analizie (PLN).....	144
Tabela 76. Udziały w rynku poszczególnych leków	148
Tabela 77. Ceny leków w przeliczeniu na jednostkę (PLN).....	150
Tabela 78. Liczba opakowań leków zrefundowana w okresie od stycznia do lipca 2014	150
Tabela 79. Prawdopodobieństwo zgonu według wieku.....	152

Tabela 80. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi
w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....153

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	50
	
	54
	55
	56
	
	57
	58
	59
	61
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	127
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	128
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	130
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	138

Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą140

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Denosumab we wskazaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości – program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport nr: AOTM-OT-431-32/2014*
3. Aggerholm-Pedersen N., Maretty-Nielsen K., Keller J., et. al., *Comorbidity in adult bone sarcoma patients: a population-based cohort study*, *Sarcoma* 2014, 690316. doi: 10.1155/2014/690316. Epub 2014 Feb 27
4. Balke M., Schremper L., Gebert C., et. al., *Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases*, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (2008) 134(9): pp. 969–978
5. Barrera M., Teal T., Barr R. i in., *Health related quality of life in adolescent and young adult survivors of lower extremity bone tumors*, *Pediatric Blood & Cancer* 2012, 58(2), pp. 265-273
6. Bennett C., Marcus R., Million R. i in., *Radiation therapy for giant cell tumor of bone*, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1993 26 (2) (pp 299-304)
7. Bertoni F., Unni K, Beabout J., Ebersold M., *Giant cell tumor of the skull*, *Cancer*, 1992, 70 (5) (pp 1124-1132)
8. Bhatia S., Miszczyk L., Roelandts M. i in., *Radiotherapy for marginally resected, unresectable or recurrent giant cell tumor of the bone: a rare cancer network study*, *Rare Tumors*. 2011 Oct 21;3(4):e48
9. Boriani S., Bandiera S., Casadei R. et. al., *Giant cell tumor of the mobile spine: A review of 49 cases*, *Spine*, 2012, 37 (1) (pp E37-E45)
10. Caudell J., Ballo M., Zagars G.K et. al., *Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone*, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2003, 57(1), pp 158-165
11. Chawla S., Henshaw R., Seeger L. et. al., *Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study*, *The Lancet Oncology*, 2013 14 (9) (pp 901-908)

-
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Roferon-A® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 14. Chakravarti A., Spiro I., Hug E. i in., *Megavoltage radiation therapy for axial and inoperable giant-cell tumor of bone*, Journal of Bone and Joint Surgery - Series A. 1999, 81 (11) (pp 1566-1573)
 15. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 16. Dane refundacyjne NFZ za okres od stycznia do lipca 2014: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350> (dostęp online 29.10.2014)
 17. Drozdowska B., *Martwica żuchwy*, Endokrynologia Polska 2011, 62(1), pp.88-92
 18. ██████████ Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
 19. Eiser C., Darlington A-S, Stride C., et. al., *Quality of life implications as a consequence of surgery: limb salvage, primary and secondary amputation*, Sarcoma 2001, 5(4), pp. 189-195
 20. Feigenberg S., Marcus R., Zlotecki R i in., *Radiation therapy for giant cell tumors of bone*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2003, (411) (pp 207-216)
 21. Główny Urząd Statystyczny, Baza demograficzna, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/StartIntro.aspx> (data dostępu: 15.10.2014)
 22. Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., *Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study.*, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2010, 120(7-8), pp. 276-281
 23. Hart R., Boriani S., Biagini R. et. al., *A system for surgical staging and management of spine tumors: A clinical outcome study of giant cell tumors of the spine*, Spine. 1997, 22 (15) (pp 1773-1783)
 24. Junming M., Cheng Y., Dong C. i in., *Giant cell tumor of the cervical spine: A series of 22 cases and outcomes*, Spine 2008, 33 (3) (pp 280-288)
-

-
25. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 22.10.2014)
 26. Kaiser U., Neumann K., Havemann K., *Generalised giant-cell tumour of bone: successful treatment of pulmonary metastases with interferon alfa, a case report*, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 1993;119(5): pp.301-303.
 27. Kriz J., Eich H., Mucke R. i in., *Radiotherapy for giant cell tumors of the bone: A safe and effective treatment modality*, Anticancer Research. 2012, 32 (5) (pp 2069-2074)
 28. Leggon R., Zlotecki R., Reith J., Scarborough M., *Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 cases and analysis of the literature*, Clin Orthop Relat Res. 2004 Jun;(423):196-207
 29. Malone S., O'Sullivan B., Catton C. i in., *Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumors of bone*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 1995, 33 (3) (pp 689-694)
 30. Martin-Broto J., Cleeland C., Glare P. et. al., *Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: Interim results from a phase II study*, Acta Oncol. 2014 May 19:1-7
 31. Mathias S., Crosby R., Qian Y., et. al., *Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory – Short Form*, The Journal of Supportive Oncology 2011, 9(2), pp. 72-78.
 32. Miszczyk L., Wydmański J., Spindel J., *Treatment of giant cell tumor of bone: surgery or radiotherapy?* Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol. 1999;64(6):657-62
 33. Miszczyk L., Wydmanski J., Spindel J., *Efficacy of radiotherapy for giant cell tumor of bone: Given either postoperatively or as sole treatment*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2001, 49 (5) (pp 1239-1242)
 34. Nair M., Jyothirmayi R., *Radiation therapy in the treatment of giant cell tumor of bone*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 1999, 43 (5) (pp 1065-1069)
 35. Nagarajan R., Kamruzzaman A., Ness K., et. al., *Twenty years of follow-up of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the childhood cancer survivor study (CCSS)*, Cancer 2011, 117(3), pp. 625-634
 36. National Comprehensive Cancer Network, *Bone cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, wersja 1.2015, 1-83
 37. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
-

-
38. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
 39. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
 40. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 29.10.2014)
 41. Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Mięśniaki kości, Tom I, 2013, 440-456
 42. Rowen D., Brazier J., Roberts J., *Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?*, Health and Quality of Life Outcomes 2009, 7(27), doi:10.1186/1477-7525-7-27, <http://www.hqlo.com/content/7/1/27> (data dostępu: 25.08.2014 r.)
 43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
 44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie *minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 12.09.2014 r.)
 45. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2013 poz. 1565)
 46. Ruggieri P., Mavrogenis A., Ussia G. i in., *Recurrence after and complications associated with adjuvant treatments for sacral giant cell tumor*, Clinical Orthopaedics and Related Research. 2010, 468 (11) (pp 2954-2961)
-

-
47. Ruka W., Rutkowski P., Morysinski T. i in., *The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone*, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010, 78 (2) (pp 494-498)
 48. Seethalakshmi V., Jambhekar N., *Metastatic giant cell tumor of bone, are there associated factors and best treatment modalities?* Clinical Orthopedics and Related Research 2010, 468(3), pp. 827-33
 49. Sharma R., Mahapatra A., Pawar S. i in., *Craniospinal giant cell tumors: Clinicoradiological analysis in a series of 11 cases.*, Journal of Clinical Neuroscience. 2002, 9 (1) (pp 41-50)
 50. Sharma U., Malyappa R., Gupta A. i in., *Radiation treatment of osteoclastoma*, 1990, Indian J Cancer. Mar;27(1):1-10
 51. Smoll N., Gautschi O., Radovanovic I., et. al., *Incidence and relative survival of chordomas, the standardized mortality ratio and the impact of chordomas on a population*, Cancer 2013, 119(11), pp. 2029-2037
 52. Statystyka JGP: <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> (dostęp online 24.10.2014)
 53. Strona internetowa: <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=15724> (dostęp online 3.11.2014)
 54. Strona internetowa: <http://www.galen.pl/cennik,d29.html> (dostęp online 29.10.2014)
 55. Strona internetowa: http://www.onkonet.pl/dl_npkosci.html (dostęp online 30.10.2014)
 56. Strona internetowa: http://www.polskirejstrguzowkosci.pl/pdf/miesaki_kosci_wytyczne_2011_4.pdf (dostęp online 3.11.2014)
 57. Strona internetowa U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) <http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter07.pdf> (dostęp online: 27.10.2014)
 58. Thomas D. Henshaw R. Skubitz K. i in., *Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study*, The Lancet Oncology, 2010 11 (3) (pp 275-280)
 59. Turcotte R., Sim F., Unni K., Giant cell tumor of the sacrum, Clin Orthop Relat Res. 1993 Jun;(291):215-21
 60. Tylka J., Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*, Kardiologia Polska 2009, 67(10), pp. 1166-1169
 61. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
-

-
62. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381
 63. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 64. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 65. Wilkinson GS, Kuo Y-F, Freeman JL, et al. *Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis*. Journal of the National Cancer Institute. 2007; 99(13):1016-1024
 66. Xu W., Li X., Huang W. i in., *Factors affecting prognosis of patients with giant cell tumors of the mobile spine: retrospective analysis of 102 patients in a single center*, Ann Surg Oncol. 2013 Mar;20(3):804-10
 67. Zarządzenie Nr 59/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
 68. Zarządzenie Nr 69/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 listopada 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna (z późniejszymi zmianami)
 69. Zarządzenie nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późniejszymi zmianami)
 70. Zarządzenie nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)
 71. Zhen W., Yaotian H., Songjian L. et. Al., *Giant-cell tumour of bone, the long-term results of treatment by curettage and bone graft*, The Journal of Bone & Joint surgery (Br) 2004, 86(2), pp. 212-216
-