



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 wpływu na system ochrony zdrowia
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 wpływu na system ochrony zdrowia 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"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe

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

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	11
2. Analiza wpływu na budżet	11
2.1. Metodyka analizy	11
2.2. Horyzont czasowy	12
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	13
2.5. Populacja.....	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	15
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	19
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana.....	19
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	21
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	22
2.6. Analiza kosztów	22
2.6.1. Denosumab	24
2.6.2. Koszty podania denosumabu	27
2.6.3. Koszt leczenia chorych na nieoperacyjnego GCTB	27
2.6.4. Koszt leczenia chorych na operacyjnego GCTB	28
2.6.5. Podsumowanie kosztów	30
2.7. Podsumowanie danych wejściowych	33

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy	34
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	34
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe.....	35
3. Analiza wrażliwości	39
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	48
5. Aspekty etyczne i społeczne	48
6. Założenia i ograniczenia	50
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	50
8. Załączniki	52
8.1. Dane epidemiologiczne KRN	52
8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	53
8.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	54
8.4. Wyniki badania ankietowego.....	56
9. Spis tabel	57
10. Spis rysunków	58
11. Bibliografia.....	59

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DEN	denosumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
GCTB	ang. <i>giant cell tumor of bone</i> – guz olbrzymiokomórkowy kości
■	■
RTH	radioterapia
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
SZP	leczenie szpitalne

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Xgeva[®] (denosumab) w leczeniu dorosłych chorych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie, w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii.

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

METODYKA

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2015 do czerwca 2017 roku.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie stanowiska eksperta-klinicysty¹.

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której denosumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, produkt leczniczy Xgeva[®] nie

¹



znajduje się obecnie na liście leków refundowanych. Zgodnie z raportem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji² (AOTMiT) [1], nie wydano również żadnej zgody na leczenie denosumabem we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości w ramach programu chemioterapii niestandardowej. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych w populacji docelowej stosowana jest radioterapia. Chorzy leczeni obecnie denosumabem w analizowanym wskazaniu [REDACTED] leczeni są najprawdopodobniej w ramach badania klinicznego NCT00680992 (płatnik publiczny nie płaci za stosowanie denosumabu chorych z badania klinicznego) [40]. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której denosumab stosowany populacji docelowej, będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności lek dostępny w aptece na receptę oraz lek stosowany w ramach chemioterapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przyjęto ponadto, że udział w rynku poszczególnych komparatorów zmieni się proporcjonalnie do ich obecnego udziału w rynku. Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie:

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

² Do dnia 1 stycznia 2015 roku zwanej Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM)

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

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*.

Koszty jednostkowe technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego [12].

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

[REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: parametrów populacyjnych (odsetka chorych na nieoperacyjny GCTB), rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej oraz parametrów kosztowych.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

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

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje [REDACTED]

[REDACTED] Podkreślić jednak należy, że finansowanie denosumabu przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy

kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Xgeva[®] (denosumab) we wskazaniu leczenia dorosłych chorych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości (dalej nieoperacyjny GCTB³) lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie (dalej operacyjny GCTB), w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Xgeva[®] (denosumab) w przedstawionym wskazaniu.

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

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie stanowiska eksperta-klinicysty⁴.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w okresie od stycznia 2015 roku do grudnia 2017.

³ ang. *giant cell tumor of bone* – guz olbrzymiokomórkowy kości

⁴



3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (radioterapii).
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W tym przypadku, wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie*

mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1, 33].

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od lipca 2015 roku do czerwca 2017 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, iż skuteczność kliniczna denosumabu została potwierdzona w badaniach, a także [REDACTED]

[REDACTED] Na tej podstawie można wnioskować, że ustalenie równowagi na rynku nastąpi nie później niż w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) [41], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [41]).

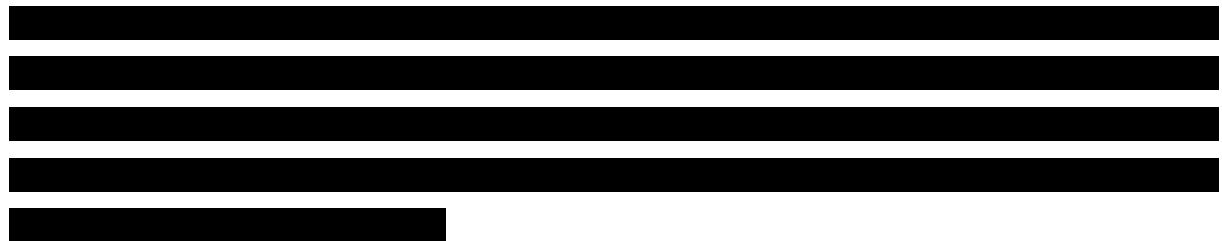
2.4. Scenariusze porównywane


W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (na podstawie *Obwieszczenia 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., zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28]).

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w populacji docelowej w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.2).

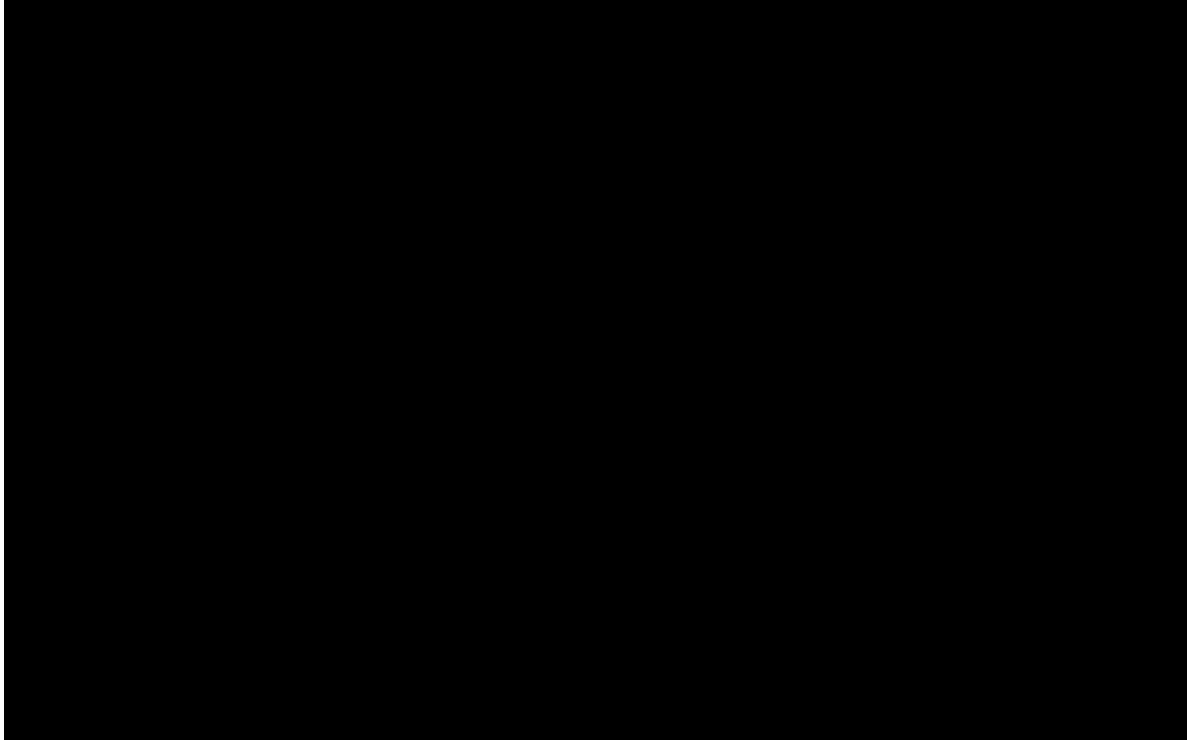
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



Analizowane scenariusze (istniejący, nowy),  oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



Źródło: opracowanie własne

2.5. Populacja

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

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana [1]. Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva®*, denosumab wskazany jest w leczeniu [9]:

- ⊗ zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości;
- ⊗ leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

2.5.1.1. Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości

Przerzuty do kości występują w zaawansowanej postaci choroby nowotworowej – obserwowana mediana przeżycia wynosi często od kilku do kilkunastu miesięcy [25, 32]. Na tej podstawie, dla wyznaczenia populacji przyjęto założenie, że estymatorem liczby chorych z przerzutami do kości będzie liczba zgonów na nowotwory w danym roku pomnożona przez odsetek chorych, u których występują przerzuty do kości. Poniższa tabela przedstawia rodzaje nowotworów uwzględnione w analizie oraz odpowiadające im odsetki chorych z przerzutami do kości.

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [6, 7, 8, 17, 19, 22, 23, 24, 26, 36]

Całkowitą liczbę zgonów w latach 1999-2012 na wyżej wymienione nowotwory wzięto z Krajowego Rejestru Nowotworów [13] (patrz rozdział 8.1). Następnie wykorzystując te dane wykonano prognozę na lata 2014-2016. Przy wyborze modelu prognostycznego wzięto pod uwagę model regresji liniowej, regresji logarytmicznej oraz regresji wykładniczej. Wszystkie modele miały wskaźnik R^2 przekraczający 0,89, co świadczy o tym, że wszystkie były bardzo dobrze dopasowane do danych. Najwyższym dopasowaniem do danych charakteryzował się

model regresji logarytmicznej (R^2 wynoszące 0,9599), następnie model regresji liniowej (R^2 wynoszące 0,9035) a po nim model regresji wykładniczej (R^2 wynoszące 0,8937). Model regresji wykładniczej dawał najwyższe prognozy, natomiast model regresji logarytmicznej najniższe.

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

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

Tabela 2.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana, we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości

Wariant	2015	2016	2017
Minimalny	19 161	19 385	19 608
Prawdopodobny	20 144	20 367	20 590
Maksymalny	21 126	21 350	21 573

Źródło: opracowanie własne

2.5.1.2. Dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie

Wielkość populacji ze wskazaniem: dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie określono na podstawie opinii eksperta-klinicysty (załącznik, rozdział 8.4). [REDACTED]

[REDACTED] W niniejszej analizie, w wariantcie prawdopodobnym przyjęto średnią z zakresu wskazanego w badaniu ankietowym, w wariantcie minimalnym

wartość minimalną wskazaną przez eksperta, natomiast w wariantach maksymalnych wartości maksymalną. Całkowitą liczbę chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana, w populacji docelowej

Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant

Źródło: opracowanie własne

2.5.1.3. Podsumowanie populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana

Całkowitą liczbę chorych (suma liczby chorych z powyższych tabeli, uwzględniając wszystkie wskazania), u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli. Podkreślić należy, że oszacowania te mają jednak charakter wyłącznie informacyjny i nie były brane pod uwagę w obliczeniach analizy wpływu na budżet.

Tabela 4.
Sumaryczne oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana

Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant

Źródło: opracowanie własne

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z populacją przedstawioną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva®*. Wielkość populacji docelowej przedstawiono powyżej (rozdział 2.5.1., Tabela 3). Jest to populacja uwzględniona we wszystkich dalszych obliczeniach.

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva®* stosowanie DEN jest wskazane w:

- ⊗ zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami z guzów litych do kości
- ⊗ leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, i których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami z guzów litych do kości

Według danych opublikowanych w *Analizie weryfikacyjnej produktu leczniczego Zomikos®* [3] w roku 2011 denosumab we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego, w ramach chemioterapii niestandardowej, stosowało tylko 18 pacjentów, co pozwala wnioskować, że udział w rynku w tym wskazaniu był bliski zeru. Nie istnieją dane mówiące o stosowaniu denosumabu w innych wskazaniach w ramach chemioterapii niestandardowej, lecz ze względu, na wysoką chorobowość raka gruczołu krokowego [13] oraz wysoką częstość z jaką daje on przerzuty do kości można wnioskować, że w innych nowotworach denosumab stosowany był równie rzadko. Dodatkowo, zgodnie z *Rekomendacją nr 30/2012 Prezesa AOTMiT* [4], rekomendowano usunięcie denosumabu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.

Na podstawie powyżej przedstawionych źródeł, można wnioskować, że denosumab nie jest obecnie stosowany w ramach niniejszego wskazania.

Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, i których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

[Redacted text block]

Wyniki na lata 2015-2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Populacja leczona technologią wnioskowaną w scenariuszu istniejącym (obecnie)

[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

Należy zwrócić uwagę, że DEN nie jest refundowany w ramach *Wykazu leków refundowanych* oraz nie jest otrzymywany przez pacjentów w ramach chemioterapii niestandardowej [1]. Ze względu na cenę leku najprawdopodobniej chorzy otrzymują je w ramach prowadzonego obecnie badania klinicznego⁵. Badanie to aktualnie rekrutuje uczestników, między innymi w Polsce. Przewidywany czas zakończenia badania to grudzień 2017 roku, dlatego w analizie uwzględniono, że stały odsetek chorych w horyzoncie analizy będzie otrzymywał DEN w ramach badania [40]. Koszt leków podawanych w ramach badania klinicznego nie jest kosztem obarczającym płatnika publicznego.

⁵ Identyfikator badania to NCT00680992.

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

2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i RTH⁶ określono na podstawie stanowiska eksperta-klinicysty [15].

Tabela 6.
Udziały w rynku

Źródło: opracowanie własne

W analizie uwzględniono, że chorzy w scenariuszu istniejącym otrzymują DEN w ramach trwającego obecnie badania klinicznego (patrz rozdział 2.5.3).

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

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

⁶ radioterapia

Tabela 7.
Populacja leczona technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym

		■	■	■
		■	■	■
		■	■	■
		■	■	■
		■	■	■
		■	■	■

Źródło: opracowanie własne

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

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji DEN, lek ten będzie stosowany analogicznie do sytuacji obecnej (patrz rozdział 2.5.3).

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej* [21]. W analizie uwzględniono, wszystkie koszty charakteryzujące technologie medyczne stosowane w leczeniu GCTB w perspektywie płatnika publicznego:

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

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

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 ekonomicznym (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xgeva®* [9], publikacji: *Kaiser 1993* [2020], *Seethalakshmi 2009* [35], *Wilkinson 2007* [43], oraz wytycznych: *NCCN 2014* [27], *PUO 2013* [31].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Informatora o umowach* [18], odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [44, 45, 46, 47], *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28], 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*) [34] oraz cennika z prywatnej kliniki, odnalezionej na stronie internetowej tej kliniki [39]. Cenę jednostkową denosumabu uzyskano od Zamawiającego [12].

Świadczenia rozliczane przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP) wyceniono na podstawie *Informatora o umowach* [18]. 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 8.
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* [18]

Koszty na chorego na rok oszacowano na podstawie modelu opisanego w *Analizie ekonomicznej* [21]. W obliczeniach uwzględniono dane dotyczące skuteczności DEN z badania *Chawla 2013* [11] oraz RTH z badania *Caudell 2013* [10], a także dane dotyczące przeżycia z bazy demograficznej GUS⁷ [16] oraz publikacji *Smoll 2013* [37] i *Aggerholm-Pedersen 2014* [5]. Szczegółowy opis danych wejściowych do modelu wskazano w *Analizie ekonomicznej* [21]. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie koszty w poszczególnych latach uwzględnionych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

2.6.1. Denosumab

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, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28] (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

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 DXA⁸), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Cenę zbytu netto DEN otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] [12]. 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. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [42].

⁷ Główny Urząd Statystyczny

⁸ DXA (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*) – densytometria kostna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 9.
Charakterystyka kosztowa denosumabu (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 [12] oraz *Ustawy o refundacji* [42]

W analizie przyjęto średnią długość terapii wynoszącą 1,5 roku – według danych z *Raportu AOTM-OT-431-32/2014* [1] [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva®* [9] 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 mg⁹. Liczbę dawek wyznaczono przy założeniu, że rok ma dokładnie 52 tygodnie. W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie uwzględnione w analizie w kolejnych latach leczenia:

⁹ 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 [Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.]

Tabela 10.
Dawkowanie denosumabu uwzględnione w analizie

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®* [9]

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 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 11.
Koszt terapii z zastosowaniem DEN (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne

2.6.2. 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 [45]). 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.

2.6.3. Koszt leczenia chorych na nieoperacyjnego GCTB

W *Analizie ekonomicznej* [21] w subpopulacji chorych na nieoperacyjnego GCTB uwzględniono koszty stosowania DEN, koszty RTH, koszty leczenia paliatywnego, leczenia przerzutów, zezłościwienia GCTB, monitorowania oraz koszty działań niepożądanych DEN. W poniższych tabelach przedstawiono wartości niezdyskontowanych kosztów ponoszonych w trzech kolejnych latach leczenia generowane przez model ekonomiczny:

Tabela 12.

Całkowite koszty leczenia chorych na nieoperacyjnego GCTB z zastosowaniem RTH w trzech pierwszych latach od rozpoczęcia leczenia (PLN)

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu z *Analizy ekonomicznej* [21]

Tabela 13.
Całkowite koszty leczenia chorych na nieoperacyjnego GCTB z zastosowaniem DEN w trzech pierwszych latach od rozpoczęcia leczenia (PLN)

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu z *Analizy ekonomicznej* [21]

Koszt przeciętny w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym wyznaczono przy uwzględnieniu udziałów w rynku obu technologii medycznych wskazanych przez eksperta-klinicystę [15].

2.6.4. Koszt leczenia chorych na operacyjnego GCTB

W *Analizie ekonomicznej* [21] w subpopulacji chorych na operacyjnego GCTB uwzględniono koszty stosowania DEN, koszty RTH oraz koszty zabiegów chirurgicznych, niepełnosprawności, leczenia przerzutów, zezłościwienia GCTB, monitorowania a także koszty działań niepożądanych DEN. W poniższych tabelach przedstawiono wartości niezdyktowanych kosztów ponoszonych w trzech kolejnych latach leczenia generowane przez model ekonomiczny.

Źródło: opracowanie własne

Tabela 17.

Całkowite przeciętne koszty roczne z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu nowym

Źródło: opracowanie własne

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr		Wartość	Źródło
Odsetek chorych na nieoperacyjny GCTB		17,5%	Obliczenia na podstawie <i>Analizy klinicznej</i> [15]
Populacja docelowa		Tabela 3	<i>Opinia eksperta-klinicysty</i> [15]
Udziały w rynku		Tabela 6	<i>Opinia eksperta-klinicysty</i> [15]
Cena zbytu netto DEN			Dane dostarczone przez Zamawiającego [12]
Koszty terapii	DEN	Tabela 13, Tabela 15	<i>Analiza ekonomiczna</i> [61]
	RTH	Tabela 12, Tabela 14	<i>Analiza ekonomiczna</i> [61]
Udział kategorii dostępności w refundacji	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (A1)	50%	Założenie
	Leki stosowane w ramach chemioterapii (C)	50%	Założenie
Średnia długość terapii			

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie DEN	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 mg	Charakterystyka produktu leczniczego Xgeva® [9]
		Dane dostarczone przez Zamawiającego [12]

Źródło: opracowanie własne

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Zgodnie z *Ustawą o refundacji* w sytuacji, gdy budżet na refundację przekroczy 17% całkowitego budżetu na refundację świadczeń gwarantowanych, powinna być prowadzona analiza kwot przekroczenia. Na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wnioskować można [38], że w horyzoncie analizy warunków powyższy nie zostanie spełniony (w 2013 roku wydano na refundację leków mniej, niż zakładano w budżecie – wykonano 88% planowanego budżetu na refundację). Ponadto, budżet Narodowego Funduszu Zdrowia na rok 2015 jest wyższy niż na rok 2014 [29, 30]. W związku z tym, w analizie wpływu na budżet nie brano pod uwagę kwot przekroczenia.

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

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę roczną liczbę chorych leczonych, wskazaną przez eksperta klinicznego (patrz rozdział 8.4, Tabela 28) oraz całkowite niezdyskontowane koszty leczenia chorych na GCTB z zastosowaniem RTH wyznaczone w ramach *Analizy ekonomicznej* [21]. Należy zauważyć, że oszacowane w ten sposób koszty nie będą pokazywać między innymi wydatków związanych z zapewnieniem dostępu do wyrobów medycznych (np. protezy zewnętrzne) u

chorych w przeszłości leczonych radioterapią, u których w wyniku nawrotów nastąpiła konieczność przeprowadzenia zabiegu okaleczającego (np. amputacji). W obliczeniach prezentowanych w kolejnym rozdziale uwzględnione są jedynie koszty wynikające z leczenia nowych chorych, co wynika z faktu, że ewentualne koszty związane z niepełnosprawnością nabytą w przeszłości nie są zależne od podjęcia decyzji o refundacji leku Xgeva®. Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego.

[REDACTED]
[REDACTED]:

Tabela 19.
Aktualne wydatki budżetowe

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

Źródło: opracowanie własne

Należy zauważyć, że aktualne wydatki budżetowe na leczenie nowych chorych są identyczne z wydatkami wyznaczonymi w scenariuszu istniejącym (rozdział 2.8.2).

Obecnie DEN jest stosowany w ramach badania klinicznego w analizowanej populacji chorych. Koszt leku ponoszony przez płatnika publicznego jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

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

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3. Analiza wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek		Leczenie			Wzrost			Ciężar ciała		
		przed	po	rodzaj	okres	efekt	przed	po	zmiana	przed	po	zmiana
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Decyzja dotycząca refundacji produktu 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 okaleczenie, w ramach *Wykazu leków refundowanych*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

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

5. Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Xgeva® w ramach *Wykazu leków refundowanych* we wskazaniu leczenie 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, będzie mieć istotny wpływ na poprawę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z opinią eksperta-klinicysty stosowanie denosumabu pozwala na zastąpienie zabiegów chirurgicznych takich jak: amputacje poprzez zabiegi mniej okaleczające, w związku z czym spodziewane jest zmniejszenie liczby osób niepełnosprawnych po przebytym leczeniu GCTB. Ponadto obecnie, nie ma skutecznej refundowanej metody leczenia chorych na nieoperacyjnego GCTB po niepowodzeniu radioterapii. Jediną opcję w tej grupie stanowi denosumab.

Należy także zwrócić uwagę, że obecnie radioterapia wiąże się z ryzykiem zezłośliwienia GCTB, na co zwracano uwagę w wytycznych *NCCN 2014* [27], *Analizie klinicznej* [15] a także badaniach klinicznych np. *Caudell 2013* [10].

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

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

Tabela 25.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych;	Nie
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Należy rozważyć czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Konieczne jest też przeanalizowanie, czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Należy określić, czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

Źródło: opracowanie własne

[REDACTED]

Finansowanie denosumabu w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki refundowane dostępne w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii, przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu GCTB i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór sposobu podania leku najkorzystniejszy dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych z nowotworami złośliwymi, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.*).

8. Załączniki

8.1. Dane epidemiologiczne KRN

Tabela 26.

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

rok	Rak piersi	Rak gruczołu krokowego	Rak tarczycy	Rak oskrzela i płuc		Rak pęcherza moczowego	Rak nerki	Rak jelita grubego				Rak żołądka	Rak trzonu macicy
	C50	C61	C73	C33	C34	C67	C64	C18	C19	C20	C21	C16	C54
1999	4598	2911	279	40	19194	2477	2096	5076	119	1944	863	6000	761
2000	4749	3147	301	51	19951	2493	2256	5358	181	2118	860	6036	808
2001	4876	3365	303	57	20569	2506	2287	5767	128	2180	853	5929	776
2002	4880	3488	274	46	21208	2584	2373	5826	152	2230	834	5875	757
2003	4983	3390	275	46	20989	2806	2380	5870	168	2267	814	5771	783
2004	4938	3578	255	56	21150	2795	2374	6093	160	2315	770	5716	794
2005	5163	3592	277	60	21455	2744	2392	6312	172	2284	691	5517	770
2006	5255	3681	283	44	21731	2806	2442	6391	181	2393	711	5513	814
2007	5300	3932	262	41	22108	2988	2452	6611	217	2544	597	5610	848
2008	5399	3892	294	45	22478	3007	2563	6942	254	2719	492	5573	952
2009	5310	4041	261	44	22299	3145	2537	6986	276	2841	397	5330	969
2010	5285	3940	261	26	22348	3111	2528	7061	318	3129	312	5364	1042
2011	5497	4085	215	35	22216	3237	2544	6888	389	3117	269	5239	1085
2012	5422	4045	269	33	21979	3090	2499	7157	382	3033	291	5155	1065

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN [13]

8.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Xgeva® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [42]. 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. Obecnie nie ma żadnej technologii medycznej, która byłaby finansowana w ramach *Wykazu leków refundowanych* we wskazaniu leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie.


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

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

Tabela 27.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 0.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano	TAK, rozdział 2.7.

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

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

8.4. Wyniki badania ankietowego

[Redacted text]

[Redacted text]













[Redacted text]

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





[Redacted text]

9. Spis tabel

Tabela 1. Nowotwory, dające przerzuty do kości wraz z odsetkiem chorych, u których przerzuty wystąpiły	16
Tabela 2. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana, we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości	17
Tabela 3. Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana, w populacji docelowej	18
Tabela 4. Sumaryczne oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana.....	18
Tabela 5. Populacja leczona technologią wnioskowaną w scenariuszu istniejącym (obecnie)	20
Tabela 6. Udziały w rynku	21
Tabela 7. Populacja leczona technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym	22
Tabela 8. Koszt punktu rozliczeniowego dla świadczeń realizowanych na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne.....	23
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa denosumabu (PLN)	25
Tabela 10. Dawkowanie denosumabu uwzględnione w analizie.....	26
Tabela 11. Koszt terapii z zastosowaniem DEN (PLN)	26
Tabela 12. Całkowite koszty leczenia chorych na nieoperacyjnego GCTB z zastosowaniem RTH w trzech pierwszych latach od rozpoczęcia leczenia (PLN)	27
Tabela 13. Całkowite koszty leczenia chorych na nieoperacyjnego GCTB z zastosowaniem DEN w trzech pierwszych latach od rozpoczęcia leczenia (PLN)	28
Tabela 14. Całkowite koszty leczenia chorych na operacyjnego GCTB z zastosowaniem RTH w trzech pierwszych latach od rozpoczęcia leczenia (PLN).....	29
Tabela 15. Całkowite koszty leczenia chorych na operacyjnego GCTB z zastosowaniem DEN w trzech pierwszych latach od rozpoczęcia leczenia (PLN)	29
Tabela 16. Całkowite przeciętne koszty roczne z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym	30
Tabela 17. Całkowite przeciętne koszty roczne z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu nowym.....	32

Tabela 18. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	33
Tabela 19. Aktualne wydatki budżetowe.....	35
	
	36
	
	36
	
	41
	
	43
	
	45
Tabela 25. Aspekty społeczne i etyczne	49
Tabela 26. Liczba zgonów na wybrane nowotwory dające przerzuty do kości w latach 2009-2011	52
Tabela 27. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	54
	
	56

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	15
	
	38
	
	39

11. Bibliografia

1. 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.*
 2. 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*
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Zomikos® (kwas zoledronowy) we wskazaniu: prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanymi hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości – Analiza Weryfikacyjna, AOTM-OT-4350-7/2013*
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 30/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej: „podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniowania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”*
 5. 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.
 6. Berenson J., Rosen, L. Howell A. *Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: A double-blind, randomized dose-response study.* *Cancer* (2001) 91 (1191-1200)
 7. Bone Oncology Group of Chinese Orthopaedic Association, *Experts' agreement on therapy for bone metastases.* *Orthopedic Surgery* 2010, 2, 4: 241 – 253
 8. Brzozowska A., Mazurkiewicz M., Mazurkiewicz T. i in., *Analiza czynników prognostycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości*, *Współczesna onkologia* 2001,5(1):20-2
-

9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva[®]*
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf (data dostępu 20.01.2015 r.)
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. Dane dostarczone przez Zamawiającego
13. Dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp online: 15.10.2014)
14. 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)
15. [REDAKTOWANA], *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 kliniczna i analiza problemu decyzyjnego*
16. Główny Urząd Statystyczny, Baza demograficzna, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/StartIntro.aspx> (data dostępu: 15.10.2014)
17. Hoesl C.E., Altwein J.E., *Biphosphonates in advanced prostate and renal cell cancer--current status and potential applications*. Urol Int. 2006;76(2):97-105
18. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 22.10.2014)
19. Jastrzębski T, *Przerzuty nowotworowe do kości, nacieczenie kości – opracowanie dla lekarzy*, www.onkonet.pl http://www.onkonet.pl/dl_przerzutyndkosci.html (data dostępu 04.12.2014 r.)

-
20. 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.
 21. ██████████ 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
 22. Kinnane N., *Burden of bone disease*. European Journal of Oncology Nursing. 11 (SUPPL. 2) (pp S28-S31), 2007
 23. Kiwerska-Jagodzińska K., Mięka W., Góralczyk B., *Zaopatrzenie chirurgiczne złamań patologicznych kości długich*, Nowa Medycyna 2000,9
 24. Kosakowska A., *Zaawansowany rak jelita grubego- opis przypadku*, Onkol. Prak. Klin. 2008; 6: 223–227
 25. Linden Y.M., Steenland E., Houvelingen H.C. i in. *Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study.*, Radiotherapy and Oncology 78 (3) (pp 245–253), 2006
 26. Maranda R., *Hiperkalcemia w chorobach nowotworowych układu moczowego*. Przegląd urologiczny 2008,9(2):48
 27. National Comprehensive Cancer Network, *Bone cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, wersja 1.2015, 1-83
 28. 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>
 29. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 r., zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 30 grudnia 2014 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia nr 46/2013/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z
-

-
- dnia 30 sierpnia 2013 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2014 rok (z późniejszymi zmianami)
30. Plan finansowy Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 r. zatwierdzony przez Ministra Zdrowia w porozumieniu z Ministrem Finansów w dniu 7 stycznia 2015 r., stanowiący załącznik do Zarządzenia Nr 6/2015/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 stycznia 2015 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2015 rok
 31. Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Mięśaki kości, Tom I, 2013, 440-456
 32. Rosen LS., Gordon D., Tchekmedyan S. i in., *Zoledronic Acid versus Placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial – the zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group*, Journal of clinical oncology 2003, 21(16) pp. 3150-3157
 33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 34. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2013 poz. 1565)
 35. 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
 36. Shigemitsu A., Furukawa N., Koike N., Kobayashi H., *Endometrial Cancer Diagnosed by the Presence of Bone Metastasis and Treated with Zoledronic Acid: A Case Report and Review of the Literature*, Case Rep Oncol. 2010 Sep-Dec; 3(3): 471–476
 37. 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
-

-
38. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2013 rok
 39. Strona internetowa: <http://www.galen.pl/cennik,d29.html> (dostęp online 29.10.2014)
 40. Strona internetowa: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00680992> (data dostępu 05.11.2014)
 41. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr. 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 42. 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.)
 43. 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
 44. 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 chemioterapia
 45. 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)
 46. 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)
 47. 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)
-