

ANALIZA EKONOMICZNA

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

Wersja 1.00

Joanna Sękiewicz
Joanna Krzystek
Mateusz Haldas
Jakub Rutkowski

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: marzec 2013

Kierownik projektu: Mateusz Hałdaś

Autorzy:

Mateusz Hałdaś	koordynacja prac, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy
Joanna Sękwicz	analiza danych, opracowanie arkusza kalkulacyjnego MS Excel, opracowanie tekstu analizy
Joanna Krzystek	zbieranie i analiza danych, opracowanie tekstu analizy
Jakub Rutkowski	metodyka analizy

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: Kaja Kostrzewska

Korekta językowa: Jakub Rutkowski

Kontrola merytoryczna: Jakub Rutkowski

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Vipharm S.A.

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

Zamawiającego reprezentował:

Jan Szelejewski

SPIS TREŚCI

SŁOWNICZEK I SPIS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. Wstęp	12
1.1. Cel.....	12
1.2. Problem zdrowotny.....	12
1.2.1. Rak gruczołu krokowego.....	12
1.2.2. Przerzuty kostne w raku gruczołu krokowego.....	13
1.2.3. Powikłania kostne.....	14
1.2.4. Postępowanie terapeutyczne.....	15
2. Charakterystyka interwencji i komparatorów	19
2.1. Kwas zoledronowy.....	19
2.2. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	21
2.3. Komparatory.....	22
2.3.1. Denosumab.....	22
2.3.2. Kwas klodronowy.....	23
2.3.3. Kwas pamidronowy.....	25
3. Metodyka	28
3.1. Populacja docelowa.....	28
3.2. Perspektywa analizy.....	28
3.3. Horyzont czasowy.....	28
3.4. Pomiar efektów zdrowotnych.....	28
3.5. Pomiar kosztów.....	29
3.6. Technika analityczna.....	29
3.7. Charakterystyka modelu.....	30
3.7.1. Założenia.....	30
3.7.2. Struktura modelu.....	30
3.7.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami.....	32
3.8. Dyskontowanie.....	32
3.9. Korekta połowy cyklu.....	33
3.10. Próg opłacalności.....	33
3.11. Analiza wrażliwości.....	33

3.11.1.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	33
3.11.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	35
4.	Dane źródłowe	36
4.1.	Dane dotyczące charakterystyk populacji wejściowej.....	36
4.2.	Dane dotyczące dawkowania i przerywania terapii	36
4.3.	Dane dotyczące czasu przeżycia	38
4.4.	Dane dotyczące powikłań kostnych	39
4.4.1.	Czas do wystąpienia powikłań kostnych	39
4.4.2.	Liczba poszczególnych powikłań kostnych	41
4.5.	Dane dotyczące efektów zdrowotnych.....	41
4.5.1.	Powikłania kostne	41
4.5.2.	Działania niepożądane.....	44
4.6.	Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia	45
4.7.	Dane dotyczące kosztów leczenia	46
4.7.1.	Propozycja instrumentu dzielenia ryzyka.....	46
4.7.2.	Koszty leków	47
4.7.3.	Koszty podania leków	48
4.7.4.	Koszty leczenia powikłań kostnych	49
4.7.4.1.	<i>Koszt leczenia złamania patologicznego kręgowego i pozakręgowego</i>	<i>50</i>
4.7.4.2.	<i>Koszt leczenia kompresji kręgu.....</i>	<i>52</i>
4.7.4.3.	<i>Koszt radioterapii</i>	<i>53</i>
4.7.4.4.	<i>Koszt chirurgii zmian nowotworowych w kości.....</i>	<i>54</i>
	Koszt sprzętu ortopedycznego	55
4.7.4.5.	<i>Podsumowanie – koszty leczenia powikłań kostnych (SRE).....</i>	<i>56</i>
4.7.5.	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	57
4.7.5.1.	<i>Koszt leczenia martwicy kości szczęki.....</i>	<i>57</i>
4.7.5.2.	<i>Koszt leczenia hipokalcemii</i>	<i>60</i>
4.7.5.3.	<i>Koszt leczenia niedokrwistości.....</i>	<i>61</i>
5.	Wyniki	66
5.1.	Wyniki oceny klinicznej.....	66
5.2.	Wyniki oceny ekonomicznej	67
5.2.1.	Z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	67
5.2.2.	Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	71
5.3.	Wyniki analizy wrażliwości	75
5.3.1.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	75
5.3.1.1.	<i>Z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka</i>	<i>76</i>

5.3.1.2.	<i>Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka</i>	85
5.3.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	93
5.3.2.1.	<i>Z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka</i>	95
5.3.2.2.	<i>Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka</i>	105
6.	Walidacja	115
6.1.	Walidacja wewnętrzna.....	115
6.2.	Walidacja konwergencji.....	115
6.3.	Walidacja zewnętrzna	116
7.	Podsumowanie	118
8.	Wnioski	122
9.	Ograniczenia	123
10.	Dyskusja	125
11.	Bibliografia	127
12.	Spis tabel, wykresów i rysunków	132
	Spis tabel	132
	Spis wykresów	134
	Spis schematów.....	136
	Spis rysunków.....	136
13.	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej	137
14.	Aneks	140
14.1.	Strategie wyszukiwania	140
14.1.1.	Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych	140
14.1.2.	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej.....	148
14.2.	Koszty powikłań kostnych – szczegółowe dane.....	155

SŁOWNICZEK I SPIS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Agency of Health Technology Assessment in Poland</i>)
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CEAC	Krzywa opłacalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI95%	95% przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dzienna (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Formularz do oceny jakości życia (<i>European Quality of Life – 5 Dimensions</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Agencja HTA w Wielkiej Brytanii (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ONJ	Martwica kości szczęki (<i>Osteonecrosis of the jaw</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)

QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RGK	Rak gruczołu krokowego
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (<i>Risk-sharing scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SRE	Powikłania kostne (<i>Skeletal Related Events</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (<i>Time Trade-off</i>)
VAS	Wizualna Skala Analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel


Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii kwasem zoledronowym (preparat Zomikos®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. W ramach analizy porównano kwas zoledronowy z innymi aktywnymi opcjami terapeutycznymi, tj. z kwasem klodronowym, kwasem pamidronowym, denosumabem, a także z najlepszą terapią podtrzymującą.


Metodyka

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, stosując metodę symulacji przebiegu choroby w oparciu o kohortowy model Markowa. Celem modelu jest symulacja występowania istotnych dla analizy zdarzeń (powikłań kostnych oraz zgonu) dla kohorty pacjentów o określonych charakterystykach wejściowych w 10-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji zaczerpnięto z analizy klinicznej Rogóż-Sitek 2013 [1]. Koszty jednostkowe uzyskano głównie z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, katalogu JGP oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy. Wyznaczono koszty stosowania poszczególnych terapii oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Dodatkowo zaprezentowano współczynniki kosztów-użyteczności dla ocenianej interwencji i komparatorów, ze względu na udowodnioną przewagę kliniczną denosumabu nad kwasem zoledronowym. Uwzględniono instrument podziału ryzyka zaproponowany przez Podmiot Odpowiedzialny.

Wyniki

Podsumowanie efektywności klinicznej

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności średnia długość życia skorygowana jakością wynosi 

Zastosowanie terapii kwasem zoledronowym 

Podsumowanie efektywności ekonomicznej

Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego wynoszą [REDACTED]

[REDACTED]

Wysokość współczynnika ICUR wynosi dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

[REDACTED]

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, [REDACTED]

[REDACTED]

Współczynniki CUR wynoszą dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

[REDACTED]

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

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów wynoszą [REDACTED]

[REDACTED]

Wysokość współczynnika ICUR wynosi dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

[REDACTED]

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Współczynniki CUR wynoszą dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego wynoszą [REDACTED]

Wysokość współczynnika ICUR wynosi dla kwasu zoledronowego 335 087 zł w przypadku porównania z kwasem klodronowym, 224 007 zł dla porównania z kwasem pamidronowym oraz 468 986 zł z brakiem leczenia. Terapia kwasem zoledronowym jest zdominowana przez terapię denosumabem (ze względu na brak fefundacji denosumabu).

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, [REDACTED]

Współczynniki CUR wynoszą dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

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

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów [REDACTED]

Wysokość współczynnika ICUR wynosi dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, wynosi średnio [REDACTED]

Współczynniki CUR wynoszą dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

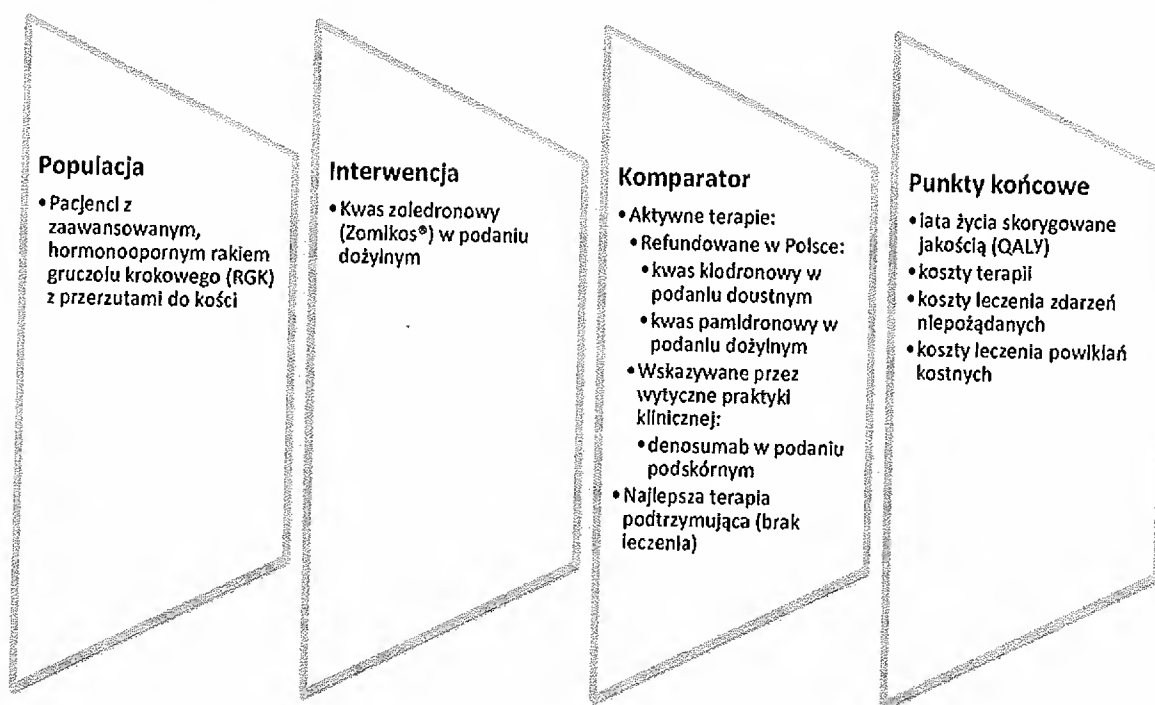
[Redacted text block]

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności kwasu zoledronowego (Zomikos®) w porównaniu z kwasem kłodronowym, kwasem pamidronowym, denosumabem i brakiem leczenia w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe) (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat PICO określający zakres analizy ekonomicznej



1.2. Problem zdrowotny

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w analizie klinicznej Rogóż-Sitek 2013 [1]. Poniżej przedstawiono wybrane informacje istotne z punktu widzenia niniejszej analizy ekonomicznej.

1.2.1. Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego (RGK) stanowi jeden z najczęstszych typów nowotworów złośliwych diagnozowanych wśród mężczyzn, oraz jest drugą co do częstości przyczyną zgonu z powodu chorób

nowotworowych w Polsce i na świecie. [2] W Europie na 1000 mężczyzn poddawanych badaniom przesiewowym RGK wykrywany jest w 214 przypadkach. [3] Zgodnie z danymi publikowanymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2010 roku odnotowano 9273 nowe przypadki RGK, co stanowiło 13,24% zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe. Standaryzowane współczynniki zapadalności i umieralności wynosiły w 2010 roku odpowiednio 32,3/100 tys. oraz 12,4/100 tys. mężczyzn.

W ostatnich latach obserwuje się tendencje wzrostowe w zakresie liczby diagnozowanych przypadków RGK. Wzrost wykrywalności tego nowotworu związany jest ze zwiększającą się świadomością prozdrowotną pacjentów, częściej poddających się rutynowym badaniom przesiewowym, a także z postępem nauki w zakresie udoskonalania technik diagnostycznych. Nie bez związku pozostaje również zjawisko stale starzejącej się populacji i wydłużania średniego przeżycia. Szacuje się, że w Polsce roczne tempo wzrostu zapadalności w ostatniej dekadzie XX wieku wynosiło 2,5%. [4]

W ostatnich latach w Polsce obserwowany jest wzrost liczby zgonów z powodu raka gruczołu krokowego. W 2010 roku był on przyczyną 3940 zgonów [5]. W 2015 roku spodziewany jest wzrost liczby zgonów do około 5000 (przy wzroście liczby zachorowań do ponad 13 500). [6]

1.2.2. Przerzuty kostne w raku gruczołu krokowego

Epidemiologia przerzutów nowotworu do kości opisana została w Duńskim Narodowym Rejestrze Pacjentów, uwzględniającym wszystkich pacjentów z RGK leczonych w Danii w latach 1999–2007. Łącznie populację docelową stanowiło 23 087 pacjentów, a średni okres obserwacji wynosił 2,2 roku. W momencie rozpoznania nowotworu przerzuty do kości były obecne u 3% (n = 569) pacjentów, z których 43,6% (n = 248) doświadczyło powikłań kostnych w okresie obserwacji. Spośród pozostałych 22 404 pacjentów u 11,5% (n = 2 578) zdiagnozowano przerzuty w okresie obserwacji, w tym u 5,9% (n = 1 329) wystąpiły powikłania kostne, będące następstwem przerzutów. [7]

W Polsce nie jest prowadzony rejestr chorych leczonych z powodu przerzutów do kości. Jednak na podstawie rejestru o zachorowalności na nowotwory można szacować, że przy ok. 110 000 nowych przypadków nowotworów złośliwych rocznie i przy uwzględnieniu częstości przerzutów kostnych w różnych nowotworach, przybliżona liczba nowych pacjentów z przerzutami w układzie kostnym wynosi ok. 30 000 rocznie.[4]

U pacjentów, u których stwierdzono przerzuty do kości, często obserwuje się wystąpienie powikłań kostnych, które są przyczyną znacznego pogorszenia jakości życia i stanu zdrowia chorych, a ponadto wywierają niekorzystny wpływ na przeżycie.[5] W niniejszej analizie uwzględniono powikłania kostne, które opisywano w badaniach RCT dla kwasu zoledronowego, mianowicie:

- złamania kręgowe,
- złamania pozakręgowe,
- kompresja rdzenia kręgowego,

- radioterapia,
- operacja chirurgiczna.

Pominięto jedynie powikłanie określone w badaniu Saad 2002 [6] jako zmiana w dotychczasowej terapii przeciwnowotworowej, ze względu na fakt, iż terapia przeciwnowotworowa nie była przedmiotem niniejszej analizy.

1.2.3. Powikłania kostne

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

- zdarzenia kostne spowodowane nowotworem (ang. *cancer-induced bone disease*),
- stany utraty tkanki kostnej wywołane leczeniem nowotworu (ang. *cancer treatment-induced bone loss*). [8]

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

- złamania patologiczne kręgow lub kości,
- ucisk na rdzeń kręgowy,
- konieczność leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach. [8, 9]

Dodatkowo część protokołów badań w skład tego punktu końcowego zalicza także występowanie hiperkalcemii [10], w innych badaniach natomiast hiperkalcemie nie są brane pod uwagę a do definicji SRE zaliczana jest z kolei zmiana leczenia przeciwnowotworowego [11, 12].

U pacjentów obserwuje się również występowanie bólu kostnego. [8, 9]

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

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

Zgodnie z danymi literaturowymi SRE znacząco pogarszają jakość życia pacjentów oraz negatywnie wpływają na przeżycie. [7]

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

Ucisk rdzenia kręgowego jest bardzo ciężkim powikłaniem przerzutów nowotworów do kości. Ponad 50% przypadków ucisku rdzenia kręgowego występuje u pacjentów z rakiem piersi, płuc i gruczołu krokowego. Do powikłania tego może dojść w wyniku złamania patologicznego kręgu lub na skutek rozrostu przerzutu w kości kręgu, co prowadzi do uszkodzenia neurologicznego, następowego niedowładu i najczęściej nieodwracalnego paraliżu. Powikłanie to jest obecne u 5-10% pacjentów umierających z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej. Najczęstszym, występującym u ponad 95% chorych, objawem ucisku rdzenia kręgowego jest ból pleców. Często występuje też osłabienie siły kończyn. W momencie stwierdzenia powikłania tylko około 18% pacjentów jest w stanie samodzielnie chodzić. Pozostałe objawy to parestezje, zaburzenia czucia oraz drętwienie palców rąk i nóg. Mediana przeżycia pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego wynosi 2 do 3 miesięcy. Po roku od diagnozy przeżywa 17%, natomiast po 18 miesiącach 10% chorych. [13]

Hiperkalcemia, czyli podwyższenie poziomu wapnia we krwi, jest jednym z najczęstszych zaburzeń metabolicznych w przebiegu chorób nowotworowych. Powstaje w wyniku rozrostu przerzutu nowotworowego i związanego z tym nadmiernego uwalniania wapnia z kości. W ogólnej populacji chorych na nowotwory problem hiperkalcemii dotyka 5–10% chorych, także tych bez przerzutów do kości. [14] Hiperkalcemia może być bezobjawowa lub objawowa. Najczęściej obserwuje się zaburzenia pragnienia, oligurie, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, arytmie, nudności. [14, 15]. W związku z brakiem danych dotyczących występowania hiperkalcemii w odnalezionych badaniach klinicznych na których oparto analizę ekonomiczną nie uwzględniono kosztów leczenia tego powikłania w kosztach poszczególnych terapii.

Ból: przerzuty do kości są najczęstszą przyczyną bólu nowotworowego i często wymagają podjęcia paliatywnej radioterapii. Nierzadko pierwszym objawem choroby są bóle związane z przerzutami do kości, często podawane przez pacjentów, jako bóle reumatyczne lędźwi, miednicy czy biodra. [16, 17] U pacjentów leczonych z powodu nowotworu z utrzymującym się długotrwałe bólem kości, należy podejrzewać przerzuty do kości. [16, 17]

1.2.4. Postępowanie terapeutyczne

Postępowanie terapeutyczne w przypadku RGK staje się coraz bardziej złożone z powodu różnych możliwości terapeutycznych o podobnej skuteczności onkologicznej. Jest ono uzależnione przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby, jak również od wieku chorego. [4]

Postępowanie przeciwnowotworowe w RGK

W leczeniu RGK zastosowanie mają następujące metody:

- **aktywny nadzór** (ang. *active surveillance*) – strategia polegająca na dokładnej obserwacji oraz wprowadzeniu aktywnego leczenia przy stwierdzeniu określonych wartości progowych definiujących progresję choroby (np. podwojenie PSA w krótkim czasie oraz pogorszenie obrazu histopatologicznego w powtórnej biopsji).
- **leczenie radykalne** – ma zastosowanie w przypadku chorych na raka ograniczonego do gruczołu krokowego, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego jest nie krótszy niż 10 lat.
- **prostatektomia radykalna** – usunięcie całego gruczołu krokowego, pomiędzy cewką i pęcherzem moczowym, oraz resekcję pęcherzyków nasiennych wraz z odpowiednią ilością otaczających tkanek,
- **radioterapia radykalna** – metoda alternatywna w leczeniu radykalnym chorych na zlokalizowanego RGK w stosunku do prostatektomii. Standardem jest podanie dawki 70 Gy
- **leczenie skojarzone ablacji i radioterapii** – może poprawić miejscową kontrolę zmian nowotworowych i ewentualnych przerzutów.
- **leczenie hormonalne** – zasadnicza metoda postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej u chorych, u których nie można zastosować leczenia radykalnego lub leczenie to nie przyniosło korzyści terapeutycznych. Polega na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych. W trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się raka od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie uniezależnienie się od jakiegokolwiek leczenia hormonalnego (rak hormonooporny). Do metod leczenia hormonalnego należą:
 - kastracja chirurgiczna (orchideektomia) – obustronne wycięcie jąder,
 - antyandrogeny,
 - farmakologiczna supresja wydzielna jądrowych androgenów – leki z grupy agonistów gonadoliberyny (aLHRH); stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z antyandrogenem (maksymalna blokada androgenów),
 - estrogeny,
 - estramustyna – połączenie estrogenu i cytostatyka o działaniu alkilującym.
- **baczna obserwacja** (ang. *watchful waiting*) – leczenie odroczone lub ukierunkowane na objawy; ma charakter leczenia paliatywnego.

U pacjentów, u których stwierdza się opornego na kastrację RGK (ang. *castration-refractory prostate cancer*, CRPC) dalsze leczenie ma charakter paliatywny i powinno być ukierunkowane na poprawę jakości życia i zmniejszenie bólu.

Postępowanie u pacjentów z przerzutami do kości

Leczenie pacjentów z przerzutami nowotworowymi w układzie kostnym jest postępowaniem wielokierunkowym. U pacjentów tych stosuje się leczenie systemowe, obejmujące chemioterapię, hormonoterapię, immunoterapię, jak również leki z grupy bisfosfonianów, oraz leczenie miejscowe, do którego zalicza się napromienianie i leczenie operacyjne. [18, 19] Jednym z głównych celów terapii w momencie wystąpienia rozsiewu do kości jest, poza oczywistym postępowaniem przeciwnowotworowym z zastosowaniem chemo/hormonoterapii, zapobieganie poważnym, zagrażającym życiu pacjenta powikłaniom kostnym, powstającym na skutek aktywności komórek nowotworowych obecnych w tkance kostnej, które rozregulowują homeostazę mikrośrodowiska kostnego poprzez indukcję zmian osteolitycznych i osteoblastycznych.

Pierwszymi lekami, jakie znalazły zastosowanie w terapii SRE były bisfosfoniany. Obecnie należą one do leków o ugruntowanej pozycji na rynku w zakresie postępowania terapeutycznego u pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu z rozsiewem do kości. Profil ich działania został dobrze poznany na przestrzeni wielu lat zastosowania w praktyce klinicznej. Podaje się je w leczeniu hiperkalcemii nowotworowej oraz w celu zmniejszenia powikłań kostnych w przypadku szpiczaka, raka piersi, gruczołu krokowego, płuc, nerki oraz innych guzów litych. [20] Jedne z pierwszych wytycznych odnoszących się stosowania tej właśnie grupy leków w terapii powikłań przerzutów do układu kostnego opublikowane zostały w latach 2000 i 2002 przez amerykańskie towarzystwo ds. onkologii (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO), które zalecały podawanie bisfosfonianów w terapii SRE. [21, 22]

Bisfosfoniany znajdują zastosowanie nie tylko w leczeniu chorych z nowotworami, obecnie rekomendowane są jako podstawowa terapia również w postępowaniu przeciwosteoporozy. Niemniej mechanizm działania bisfosfonianów jest szczególnie przydatny w leczeniu chorych z rozsiewem nowotworu do kości. Cechuje je bowiem wysokie powinowactwo do tkanki kostnej, gdzie wbudowują się do kości w miejscach wzmożonej przebudowy kostnej. Sposób oddziaływania na tkankę kostną jest różny w zależności od rodzaju bisfosfonianu. Wyróżniamy 2 rodzaje związków:

1. **Zawierające azot** w cząsteczce: pamidronian, aledronian, zoledronian, ibadronian, risedronian. Zahamowanie prenylacji białek wiążących GTP, takich jak Ras, Rho i Rac, poprzez zahamowanie syntezy dwufosforanu farnezylu,
2. **Niezawierające azotu** w cząsteczce: klodronian, etydronian, tiludronian. *In vivo* podlegają metabolizacji przez osteoklasty do cytotoksycznych analogów ATP hamujących procesy oddychania tlenowego.

Bisfosfoniany, w tym kwas zoledronowy, podaje się w celu zmniejszenia powikłań kostnych, wydłużenia czasu do wystąpienia SRE oraz w zapobieganiu ich wystąpieniu. Prewencja powikłań kostnych w stadium krańcowo zaawansowanym RGK ma charakter terapii paliatywnej, łagodzącej przebieg choroby, i służy poprawie komfortu życia pacjenta, redukcji dolegliwości bólowych i zminimalizowania narażenia pacjenta na kolejne złamania, w tym poważne złamania kręgowce

powodujące ucisk na rdzeń, oraz wymagające zabiegów chirurgicznych i/lub radioterapii. Bezpośrednim celem terapeutycznym przy stosowaniu bisfosfonianów nie jest osiągnięcie remisji zmian nowotworowych oraz wydłużenie przeżycia całkowitego lub przeżycia wolnego od progresji choroby, a złagodzenie objawów i ryzyka powikłań wynikających z obecności przerzutów nowotworowych w układzie kostnym w zaawansowanym, rozsiałym stadium choroby. [4]

2. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów

2.1. Kwas zoledronowy

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

Mechanizm działania: kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. Kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:

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

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

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

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

Działania niepożądane: częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 1). [23]

W ciągu trzech dni po podaniu kwasu zoledronowego może wystąpić reakcja ostrej fazy, którą określa się również terminem „objawów grypopodobnych” lub „objawów po podaniu dawki”. Reakcje ostrej fazy manifestują się bólem kości, gorączką, uczuciem zmęczenia, bólem stawów mięśni oraz dreszczami. Objawy te zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni. [23]

Tabela 1.
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu zoledronowego

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

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej kwas zoledronowy (Zometa) uzyskał w dniu 20 marca 2001 roku. [24] Preparat Zomikos został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski w lipcu 2012 r. [25]

Status refundacyjny: kwas zoledronowy nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK. [26]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: na terytorium Polski dostępny jest zarówno preparat oryginalny kwasu zoledronowego (Zometa), jak i produkty generyczne. Wszystkie produkty zestawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Preparaty kwasu zoledronowego dostępne w Polsce [27, 28]

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

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

2.2. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wyboru komparatorów dla kwasu zoledronowego w przedmiotowym wskazaniu dokonano w oparciu o wytyczne AOTM oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla raportów HTA. [29, 30] Zgodnie z tymi dokumentami wybór komparatora powinien w pierwszej kolejności uwzględniać technologie, które w praktyce mogą zostać zastąpione przez wprowadzenie na listę refundacyjną nowej alternatywy terapeutycznej. Selekcja opcji, z którymi należy porównać wnioskowaną technologię, musi spełniać warunek „dostosowania” do realiów praktyki klinicznej w Polsce.

Standardy postępowania terapeutycznego opracowane w Polsce i na świecie w grupie leków wskazanych w prewencji powikłań kostnych wymieniają zgodnie dwa preparaty: kwas zoledronowy oraz denosumab, część z nich wskazywała również na inne niż kwas zoledronowy bisfosfoniany, jednakże w ich opisie podkreślano, że dostępne dowody naukowe nie pozwalają potwierdzić ich skuteczności w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK i przerzutami do kości. Aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych są wyłącznie **doustny kłodronian oraz dożylny pamidronian**, a zatem są to opcje, które w chwili obecnej odpowiadają warunkom polskim i przy założeniu pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego dla kwasu zoledronowego, mogą w praktyce klinicznej zostać zastąpione przez ocenianą technologię. Oba leki stanowią zatem komparatory dla kwasu zoledronowego.

Denosumab nie znajduje się w wykazie leków refundowanych, uzyskał również negatywną rekomendację prezesa AOTM. Jednak obok kwasu zoledronowego jest aktualnie jedyną opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności. Zgodnie z wymogami wytycznych AOTM wybór komparatora powinien również uwzględniać terapię o potwierdzonej w danym wskazaniu skuteczności, a z uwagi na brak takich terapii w grupie aktualnie refundowanych terapii zasadnym wydaje się uwzględnienie denosumabu jako komparatora dla kwasu zoledronowego.

Poza wykazem leków refundowanych znajdują się również kwas kłodronowy w podaniu dożylnym oraz kwas ibandronowy, które nie są objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce, ponadto wytyczne zgodnie wskazują, że są to opcje nieskuteczne w przedmiotowym wskazaniu, w związku z tym nie stanowią komparatora dla kwasu zoledronowego.

Z uwagi na wysokie koszty leczenia denosumabem należy przyjąć, że w grupie pacjentów niekwalifikujących się do lub nietolerujących terapii refundowanymi bisfosfonianami, znajdują się chorzy, którzy nie będą otrzymywali żadnej aktywnej terapii w prewencji SRE. Z tego względu w ramach analiz HTA jako komparator dla kwasu zoledronowego wskazane zostało również **najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, best supportive care)**.

Podsumowanie wyboru komparatorów, które uwzględniono w niniejszej analizie zamieszczono poniżej w tabeli (Tabela 3).

Tabela 3.
Podsumowanie wyboru komparatora dla kwasu zoledronowego w ramach analiz HTA

Lek	Refundacja	Rekomendacja AOTM	Skuteczność w prewencji SRE ^a	Komparator	
KLO	Doustny	TAK	BRĄK	NIE	TAK
	Dożylny	NIE	BRĄK	NIE	NIE
PAM	TAK	BRĄK	NIE	TAK	
DNB	NIE	NEGATYWNA	TAK	TAK	
IBA	NIE	BRĄK	NIE	NIE	

a) na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

2.3. Komparatory

2.3.1. Denosumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach kości – inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (kod: ATC: M05BX04). [31]

Mechanizm działania: denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG2 skierowane przeciw RANKL (białko konieczne do tworzenia, przeżycia i funkcjonowania osteoklastów odpowiedzialnych za resorpcję kości). RANKL wywołuje nasiloną aktywność osteoklastów prowadzącą do niszczenia kości w szpiczaku mnogim oraz chorobach nowotworowych z przerzutami do kości. IgG2 charakteryzuje się dużym powinowactwem i swoistością do RANKL dzięki czemu, zapobiega interakcji RANKL/RANK. Brak tego typu interakcji hamuje powstawanie i funkcjonowanie osteoklastów doprowadzając do zmniejszenia resorpcji kości i ich niszczenia wywołanego chorobą nowotworową. [31]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne dla leku Xgeva (denosumab) obejmuje zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność przeprowadzania zabiegów chirurgicznych) w przypadku dorosłych pacjentów z przerzutami guzów litych. [31]

Dawkowanie i sposób podania: zalecana dawka leku wynosi 120 mg podawana raz na 4 tygodnie w postaci pojedynczego wstrzyknięcia podskórnego w udo, brzuch lub ramię. W przypadku pacjentów,

u których nie występuje hiperkalcemia konieczna jest suplementacja przynajmniej 500 mg wapnia i 400 j.m witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki leku w przypadku: pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Nie zaleca się stosowania leku w przypadku dzieci (< 18 lat). W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie badano skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu.[31]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań stosowania leku należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą oraz ciężka, nieleczona hipokalcemia. [31]

Działania niepożądane: częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 4). [31]

Tabela 4.
Najczęściej występujące działania niepożądane denosumabu

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Duszność, biegunka
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Hipokalcemia, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość oraz martwica kości szczęki
Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $1/100$)	Zapalenia tkanki łącznej, nadwrażliwość

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu denosumab (Xgeva) uzyskał 13 lipca 2011.[31]

Status refundacyjny: denosumab (preparat Xgeva) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK z przerzutami do kości. [27]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: Amgen Europe B.V. [27]

Tabela 5.
Preparaty denosumabu dostępne w Polsce [27, 31]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Xgeva	podskórne	Nier refundowany	Amgen Europe B.V.

2.3.2. Kwas klodronowy

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

Mechanizm działania: główny mechanizm działania kwasu klodronowego polega na hamowaniu resorpcji kości poprzez wpływ na osteoklasty. Kwas klodronowy hamuje resorpcję kości o różnej etiologii. W dawkach farmakologicznych kwas klodronowy zapobiega zmniejszeniu wytrzymałości kości. Stwierdzono, iż kwas klodronowy hamuje resorpcję kostną zależnie od dawki, bez

niekorzystnego wpływu na mineralizację oraz inne parametry jakościowe przemiany kostnej. Hamuje również resorpcję kości w doświadczalnych przypadkach osteodystrofii nerkowej. Działanie hamujące resorpcję kości u człowieka zostało potwierdzone badaniami histologicznymi, kinetycznymi oraz biochemicznymi. Jednakże dokładny jego mechanizm nie został dotychczas całkowicie poznany. Klodronian zmniejsza aktywność osteoklastów, zmniejsza stężenie wapnia we krwi oraz wydalanie wapnia i hydroksyproliny w moczu. [32, 33]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne kwasu klodronowego obejmuje hiperkalcemię w przebiegu nowotworów oraz osteolizę spowodowaną chorobą nowotworową. [32, 33]

Dawkowanie i sposób podania: kwas klodronowy podawany jest doustnie lub dożylnie. W przypadku roztworu do infuzji, kwas klodronowy podaje się we wlewie dożylnym w dawce 300 mg na dobę. [34] Doustnie jednorazową dawkę dobową lub pierwszą dawkę należy przyjmować rano na czczo, popijając wodą. Nie należy jeść, pić ani przyjmować innych leków doustnych przez godzinę po przyjęciu produktu leczniczego. W leczeniu osteolizy w przebiegu nowotworów dawkowanie ustala się indywidualnie. Zalecana dawka początkowa wynosi 1600 mg/dobę. W razie konieczności można ją zwiększyć, ale nie należy stosować dawki większej niż 3200 mg/dobę. Początkowa zalecana dawka w leczeniu hiperkalcemii w chorobie nowotworowej ustalana jest indywidualnie w zakresie 2400-3200 mg/dobę. W zależności od reakcji na leczenie dawkę można stopniowo zmniejszyć; po osiągnięciu prawidłowego stężenia wapnia dawkę należy zmniejszyć do 1600 mg/dobę. U pacjentów z niewydolnością nerek zalecane jest zmniejszenie dawkowania; nie zaleca się stosowania długotrwale dawki większej niż 1600 mg/dobę. [32, 33]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na klodronian disodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne podawanie innych bisfosfonianów, ciężka niewydolność nerek (klirens poniżej 10 ml/min.), ciąża i karmienie piersią. [32, 33]

Działania niepożądane: częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 6). [32, 33]

Tabela 6.
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu klodronowego

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Hipokalcemia, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz (zwykle w zakresie wartości prawidłowych)
Rzadko (≥ 1/1000 do 1/100)	Objawowa hipokalcemia, zwiększone stężenie hormonu przytarczyc we krwi związane ze zmniejszonym stężeniem wapnia we krwi, zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz dwukrotnie powyżej normy bez współistniejących zaburzeń czynności wątroby, reakcja nadwrażliwości (reakcja skórna)

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski w procedurze lokalnej kwas klodronowy (Bonefos) uzyskał 30 września 1992 r. [28, 32]

Status refundacyjny: w Polsce ze środków publicznych w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK z przerzutami do kości finansowane są wyłącznie preparaty doustne: Bonefos oraz Sindronat. [35]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: preparaty dostępne na terytorium Polski zestawiono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Preparaty kwasu kłodronowego dostępne w Polsce [1, 27]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Bonefos	Doustnie	Refundowany	Bayer Schering Pharma AG
Bonefos	Dożylnie	Nier refundowany	Bayer Schering Pharma AG
Clodrobon	Doustnie	Nier refundowany	Bayer Schering Pharma AG
Sindronat	Doustnie	Refundowany	Actavis Group PTC EHF, Islandia

2.3.3. Kwas pamidronowy

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

Mechanizm działania: kwas pamidronowy jest silnym inhibitorem osteoplastycznej resorpcji tkanki kostnej. Wiąże się silnie z kryształami hydraksoapatytu i hamuje tworzenie i rozpuszczanie się tych kryształów *in vitro*. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji kości *in vivo* prawdopodobnie odbywa się przynajmniej częściowo poprzez wiązanie się produktu ze składnikami mineralnymi tkanki kostnej. Kwas pamidronowy hamuje przedostawanie się prekursorów osteoklastów do kości i w związku z tym ich indukowane przekształcenie się w dojrzałe, resorbujące osteoklasty. Wydaje się, że głównym mechanizmem jest przeciwresorpcyjne działanie bisfosfoniarów związanych z kośćmi. [36–43]

Wskazania do stosowania: wskazanie rejestracyjne kwasu pamidronowego obejmuje leczenie chorób związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów: hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową, zmian osteolitycznych u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, szpiczaka mnogiego oraz choroby Pageta kości. [36–43]

Dawkowanie i sposób podania: kwas pamidronowy występuje w postaci koncentratu lub w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji; powinien być podawany powoli w infuzji dożylniej. Dawkę 90 mg należy zwykle podawać w postaci 2-godzinnej infuzji. W leczeniu hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych zalecana dawka całkowita (od 15-30 mg do 90 mg) w postaci pojedynczej infuzji lub w kilku infuzjach w ciągu 2-4 kolejnych dni, zależy od stężenia wapnia w osoczu pacjenta przed rozpoczęciem kuracji. W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości zalecane dawkowanie kwasu pamidronowego wynosi 90 mg co 4 tygodnie w postaci pojedynczej infuzji. [36–43]

Przeciwwskazania: zgodnie z ChPL do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na kwas pamidronowy lub inne bisfosfoniany, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża, karmienie piersią. [36–43]

Działania niepożądane: częstość poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono poniżej (Tabela 8). [36–43]

Tabela 8.
Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu pamidronowego

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

Rejestracja: pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski kwas pamidronowy (Pamifos) 17 maja 2002 r. [40]

Status refundacyjny: w Polsce w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z RGK z przerzutami do kości finansowane są w ramach wykazu leków refundowanych: Pamidronat medac, Pamifos, Pamitor. [35]

Wytwórcy i preparaty zarejestrowane w Polsce: preparaty dostępne na terytorium Polski zestawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Preparaty kwasu pamidronowego dostępne w Polsce [1, 27]

Nazwa preparatu	Droga podania	Status refundacyjny	Wytwórca
Aredla ^b	Dożylnie	Nier refundowany	Novartis Pharma GmbH
Clastodron	Dożylnie	Nier refundowany	Actavis Italy S.p. A.
Pamidla	Dożylnie	Nier refundowany	Pliva-Lachema a.s.
Pamidronat medac	Dożylnie	Refundowany	Medac GmbH
Pamidronat-ratiopharm	Dożylnie	Nier refundowany	Ratiopharm GmbH
Pamifos-15/30/60/90 ^b	Dożylnie	Refundowany a	Vipharm S.A.
Pamisoł 3 lub 6 mg/ml	Dożylnie	Nier refundowany	Hospira UK Limited
Pamistad	Dożylnie	Nier refundowany	STADA Arzneimittel AG
Pamitor	Dożylnie	Refundowany	Torrex Chiesi Pharma GmbH

a) z wyjątkiem preparatu Pamifos-15,

b) preparaty w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu.

3. METODYKA

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

3.2. Perspektywa analizy

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich. Z uwagi na stopień zaawansowania choroby koszty te należą do kategorii kosztów wspólnych, stąd ich pominięcie nie ma wpływu na inkrementalny wynik analizy.

3.3. Horyzont czasowy

Analizę opracowano przy założeniu 10-letniego horyzontu czasowego. Zgodnie z wytycznymi AOTM, w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia pacjenta, horyzont czasowy analizy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Przyjęty w niniejszej analizie 10-letni horyzont czasowy stanowi w praktyce horyzont dożywności w przypadku analizowanej jednostki chorobowej, ze względu na wysoką śmiertelność – według danych z badania opartego na rejestrze duńskim, mediana czasu przeżycia wśród pacjentów z RGK z przerzutami do kości wynosi niespełna rok [7].

3.4. Pomiar efektów zdrowotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych interwencji oceniono w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej Rogóż-Sitek 2013 [1].

W analizie ekonomicznej uwzględniono punkty końcowe związane z występującymi powikłaniami kostnymi (złamania kręgowo, złamania pozakręgowo, ucisk rdzenia kręgowego, radioterapia oraz chirurgia kości). Zdarzenia te wpływają na jakość życia oraz koszty związane z leczeniem pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Uwzględniono także punkty końcowe z zakresu profilu bezpieczeństwa związane z występowaniem następujących zdarzeń niepożądanych: anemii, martwicy kości szczęki/żuchwy oraz hipokalcemii.

Ze względu na brak danych dotyczących wpływu wymienionych działań niepożądanych na jakość życia, uwzględniono jedynie koszty związane z ich leczeniem.

3.5. Pomiar kosztów

W ramach analizy uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne związane z terapią, leczeniem SRE oraz działaniami niepożądanymi:

- koszty substancji czynnych,
- koszty podania leków i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia złamań,
- koszty leczenia działań niepożądanych, tj. anemii, martwicy kości szczęki i hipokalcemii.

Szczegółowy opis danych kosztowych, które zostały uwzględnione w modelu zaimplementowanym na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono w rozdziale 4.7.

3.6. Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania kwasu zoledronowego z innymi opcjami terapeutycznymi wykorzystywanymi w prewencji powikłań kostnych raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w wybranym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji, dany poniższą formułą:

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L – interwencja badana, K – komparator, $ICUR$ – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

3.7. Charakterystyka modelu

3.7.1. Założenia

Model zbudowano przyjmując następujące założenia:

- długość cyklu wynosi jeden miesiąc,
- uwzględniono 10-letni – w praktyce dożywni – horyzont czasowy,
- ustalono porzucanie terapii zgodnie z danymi zawartymi w badaniach klinicznych, na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych interwencji,
- prawdopodobieństwa przejść między stanami określono w oparciu o krzywe Weibulla, wprowadzając tym samym zależność prawdopodobieństw od czasu (numeru cyklu),
- uwzględniono spadki użyteczności stanów zdrowia związane z wystąpieniem powikłań kostnych poszczególnych rodzajów,
- wystąpienie działań niepożądanych związanych z poszczególnymi terapiami naliczono w pierwszym cyklu modelu, z uwagi na brak danych umożliwiających oszacowanie miesięcznego prawdopodobieństwa ich wystąpienia,
- zgodnie z wymogami AOTM ustalono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%,
- uwzględniono korektę połowy cyklu dla efektów zdrowotnych i kosztów.

3.7.2. Struktura modelu

Na potrzeby niniejszej analizy kosztów-użyteczności zaprojektowano kohortowy model Markowa z uwzględnieniem czasu.

W modelu wyróżniono następujące stany:

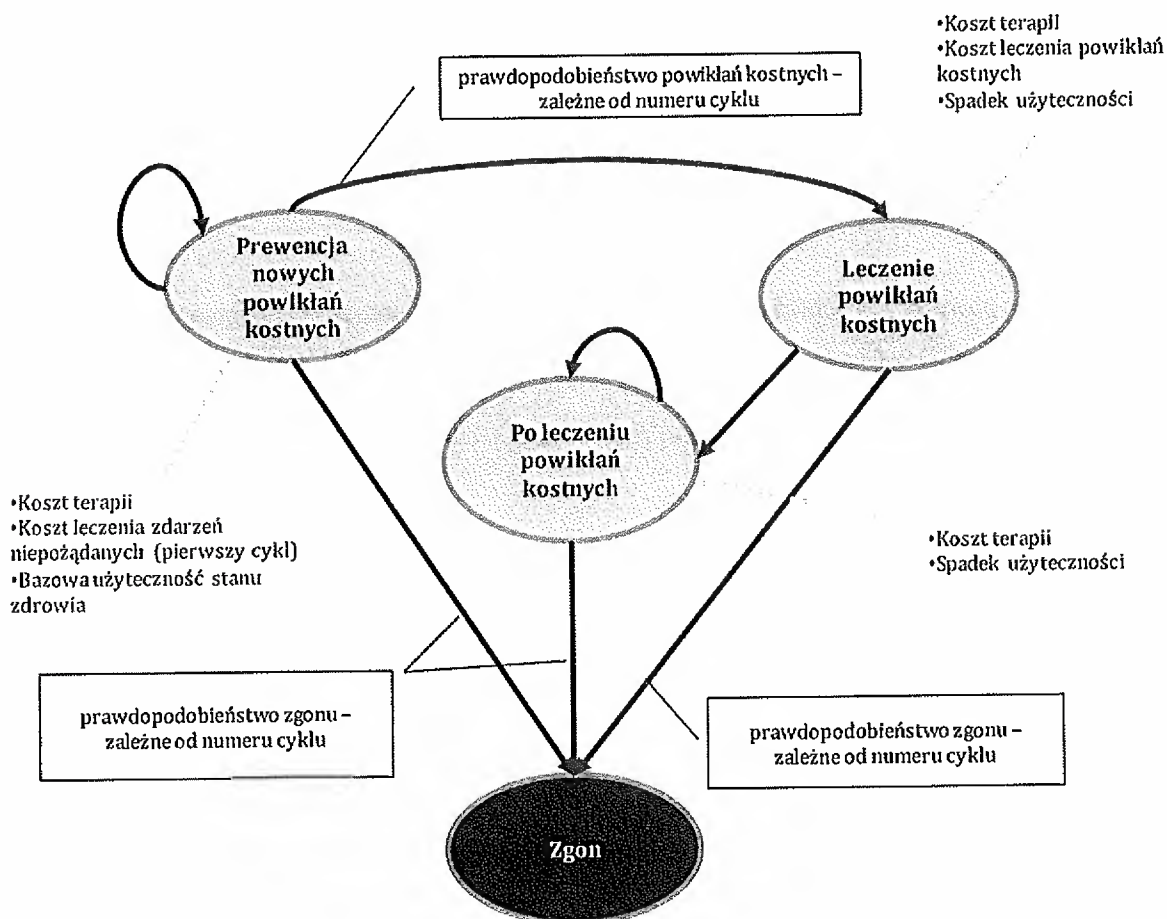
- prewencja nowych powikłań kostnych,
- leczenie powikłań kostnych,
- po leczeniu powikłań kostnych,
- zgon.

Do modelu zostaje wprowadzona wybrana liczba pacjentów, którzy rozpoczynają symulację w stanie *Prewencja nowych powikłań kostnych*. W kolejnych cyklach pacjenci przechodzą do kolejnych stanów

(bądź zostają w bieżącym) zgodnie z prawdopodobieństwami przejść opisanymi szczegółowo w rozdz. 3.7.3. Do każdego ze stanów przypisane są odpowiednie koszty oraz wartość użyteczności bazowej. Ze względu na charakter danych, jakimi dysponowano, pacjentom naliczane są skumulowane licznosci poszczególnych rodzajów powikłań kostnych w momencie wejścia do stanu *Leczenie powikłań kostnych*, zadane przez prawdopodobieństwa warunkowe wystąpienia powikłania kostnego danego rodzaju pod warunkiem, że wystąpiło dowolne SRE. Każde powikłanie kostne generuje utratę użyteczności w bieżącym cyklu oraz w cyklach kolejnych, aż do momentu przejścia pacjenta do stanu *Zgon*. Kalkulację spadków użyteczności oszacowano przyjmując założenie, że rodzaj SRE nie wpływa na śmiertelność w populacji pacjentów z powikłaniami kostnymi. Innymi słowy proporcje między pacjentami z poszczególnymi rodzajami powikłań kostnych są jednakowe zarówno dla stanu *Leczenie powikłań kostnych* jak i stanu *Po leczeniu powikłań kostnych*.

Schemat skonstruowanego modelu Markowa zaprezentowano na poniższym rysunku (Rysunek 2). Możliwe przejścia między stanami określono za pomocą strzałek.

Rysunek 2.
Schemat modelu Markowa



3.7.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

W modelu zaimplementowanym na potrzeby niniejszej analizy prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu oraz wystąpienia nowych powikłań kostnych estymowano w oparciu o odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera. Do krzywych zaczerpniętych z publikacji źródłowych dopasowano metodą regresji nieliniowej rozkładu Weibulla, stosowane w analizie przeżycia do modelowania zdarzeń o prawdopodobieństwie zmiennym w czasie.

Dystrybuanta oraz gęstość rozkładu Weibulla dane są odpowiednio wzorami $F(t) = 1 - e^{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^k}$ oraz $f(t) = kt^{k-1}\alpha^{-k}e^{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^k}$, gdzie k i α to odpowiednio parametr kształtu i skali.

Funkcja hazardu $h(t)$ określa chwilowy potencjał wystąpienia zdarzenia w chwili t pod warunkiem, że nie wystąpiło ono do czasu t . Innymi słowy funkcja hazardu zadana jest poniższą formułą (ostatnia równość zachodzi przy założeniu rozkładu Weibulla rozważanych zdarzeń):

$$h(t) = \frac{f(t)}{1 - F(t)} = kt^{k-1}\alpha^k.$$

Hazard w i -tym cyklu określony jest przez całkę:

$$h_i = \int_{i-1}^i h(t) dt = \frac{i^k - (i-1)^k}{\alpha^k}.$$

Na podstawie powyższych obliczeń wyznaczono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia T (o rozkładzie Weibulla) w i -tym cyklu pod warunkiem, że nie miało ono miejsca do $(i-1)$ -go cyklu:

$$\Pr(T \leq i | T > i-1) = 1 - e^{-h_i}.$$

3.8. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, zatem zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [44] uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM [29] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia [44].

Zgodnie z wytycznymi AOTM [29] w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

3.9. Korekta połowy cyklu

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu dla kosztów oraz efektów zdrowotnych.

3.10. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [45], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817) [46].

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 105 801 zł.[47]

Dodatkowo w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

3.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

3.11.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych opłacalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (105 801 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Poszczególnym parametrom modelu przypisano rozkłady odzwierciedlające w sposób najbardziej wiarygodny charakter danych parametrów.

Dla parametrów efektywności (hazardu względnego oraz ilorazu szans) przyjęto rozkład logarytmiczno-normalny. Wyboru rozkładu dokonano opierając się na definicji samych współczynników.

Dla liczby hospitalizacji związanych z leczeniem poszczególnych rodzajów powikłań kostnych przyjęto także rozkład logarytmiczno-normalny. Przy wyborze rozkładu kierowano się jego własnościami – zmienne o tym rozkładzie przyjmują wartości dodatnie. Rozkład logarytmiczno-normalny stosuje się często do modelowania parametrów kosztowych. Za pomocą parametrów określających liczby hospitalizacji (dla których dysponowano danymi umożliwiającymi oszacowanie wariacji) oszacowano pośrednio zmienność samych parametrów dotyczących kosztów leczenia powikłań kostnych.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń (takich jak działania niepożądane, poszczególne rodzaje powikłań kostnych, dyskontynuacja leczenia) modelowano przy pomocy rozkładu beta, stosowanego w przypadku parametrów przyjmujących wartości pomiędzy 0 a 1.

Dla parametrów kosztowych dotyczących leczenia działań niepożądanych przyjęto rozkład gamma, z odchyleniem standardowym odpowiadającym 10% wartości średniej parametru. Ustalenie odchylenia na takim poziomie podyktowane było brakiem możliwości oszacowania w jakikolwiek sposób tego parametru.

Dla parametru użyteczności bazowej przyjęto rozkład beta. Spadki użyteczności modelowano w oparciu o rozkład normalny, przyjęty z uwagi na sposób konstrukcji przedziałów ufności dla tych parametrów w publikacji źródłowej.

Dla parametrów krzywych Weibulla dotyczących przeżycia i czasu do wystąpienia SRE przyjęto rozkład normalny. Przyjęcie innego rozkładu wiązało się z ryzykiem zniekształcenia krzywej i uzyskania mało prawdopodobnych wyników.

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu wraz z przypisanymi rozkładami i przyjętymi wartościami znajduje się w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy na zakładkach *Parametry* i *ParametryTab*.

3.11.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- schematu dawkowania leków,
- wyłączenia kosztów: leczenia zdarzeń niepożądanych, suplementacji wapnia i witaminy D
- nieuwzględnienia przerywania terapii,
- danych źródłowych służących do kalkulacji prawdopodobieństwa wystąpienia SRE,
- parametrów efektywności analizowanych interwencji,
- wartości użyteczności stanów zdrowia,
- wysokości marży hurtowej w przypadku kosztu stosowania interwencji i komparatorów.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki zestawiono w rozdz. 5.3.2.

4. DANE ŹRÓDŁOWE

4.1. Dane dotyczące charakterystyk populacji wejściowej

Wejściowe charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania epidemiologicznego Nørgaard 2010 opartego na duńskim rejestrze. Celem badania było scharakteryzowanie śmiertelności u pacjentów z RGK w zależności od występowania powikłań kostnych będących konsekwencją przerzutów do kości. Zgodnie z wnioskami z publikacji źródłowej, kluczowymi parametrami wpływającymi na przeżycie pacjentów z RGK są czas od momentu diagnozy przerzutów kostnych oraz wystąpienie przerzutów do kości wraz z powikłaniami kostnymi przed diagnozą nowotworu.

Z powodu braku danych dotyczących polskiej populacji pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości, zdecydowano się na przeprowadzenie modelowania w oparciu o charakterystyki populacji duńskiej zaprezentowane w publikacji Nørgaard 2010. Do badania włączono 23 067 pacjentów ze zdiagnozowanym RGK w latach 1999–2007, przydzielając każdego z pacjentów do jednej z trzech grup: pacjentów bez przerzutów kostnych, pacjentów z przerzutami kostnymi oraz z przerzutami do kości i powikłaniami kostnymi. Na podstawie liczności dwóch ostatnich podgrup oszacowano odsetek pacjentów z zaobserwowanymi powikłaniami kostnymi w momencie diagnozy nowotworu.

Dodatkowo w badaniu Nørgaard 2010 wykazano silny związek między czasem od diagnozy przerzutów kostnych a wystąpieniem powikłań kostnych. Modelowanie częstości wystąpienia SRE oparto jednakże na danych, których charakter uniemożliwiał sparametryzowanie czasu od diagnozy przerzutów kostnych (szczegółowy opis i uzasadnienie – patrz rozdz.4.4).

Wartość parametru – odsetka pacjentów z powikłaniami kostnymi w momencie diagnozy przerzutów do kości – przyjętą w modelu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Charakterystyka populacji wejściowej

Parametr	Wartość	SE
Odsetek pacjentów z powikłaniami kostnymi w momencie diagnozy przerzutów do kości	16,69%	1,43%

4.2. Dane dotyczące dawkowania i przerywania terapii

Dawkowanie poszczególnych terapii uwzględnionych w niniejszej analizie oparto na odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych oraz na schematach zastosowanych w badaniach RCT

odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego Rogóż-Sitek 2013 [1], na podstawie których wyznaczono efektywność poszczególnych interwencji.

Charakterystyki produktu leczniczego dla kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego dopuszczają podawanie leku z różną częstotliwością (co trzy lub cztery tygodnie), natomiast charakterystyka produktu leczniczego dla kwasu klodronowego uwzględniała zmienną początkową dawkę substancji czynnej (od 1600 mg do 3200 mg). Z tego powodu wyodrębniono trzy warianty dawkowania dla tych preparatów w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych (wariant średni, minimalny i maksymalny).

Szczegółowe wartości uwzględnione dla poszczególnych schematów dawkowania zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Dawkowanie i częstotliwość podawania substancji czynnych

Interwencja	Badania RCT (scenariusz główny)	Charakterystyki produktów leczniczych (scenariusze analizy wrażliwości)		
		Wariant średni	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Dawka [mg]				
Kwas zoledronowy	4	4	4	4
Kwas klodronowy				
Dawka początkowa*	3 200	2 400	1 600	3 200
Kolejne dawki	1 600	1 600	1 600	1 600
Kwas pamidronowy	90	90	90	90
Denosumab	120	120	120	120
Częstotliwość podawania				
Kwas zoledronowy	co 3 tygodnie	co 3,5 tygodnia	co 4 tygodnie	co 3 tygodnie
Kwas klodronowy	codziennie	codziennie	codziennie	codziennie
Kwas pamidronowy	co 3 tygodnie	co 3,5 tygodnia	co 4 tygodnie	co 3 tygodnie
Denosumab	co 4 tygodnie	co 4 tygodnie	co 4 tygodnie	co 4 tygodnie

* w przypadku scenariusza opartego na badaniach RCT dotyczy dawkowania przez 1 miesiąc leczenia

W modelu uwzględniono przerywanie terapii zgodnie z danymi z badań RCT, na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo opcjonalnych interwencji, biorąc pod uwagę dyskontynuację leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, niesatysfakcjonującego efektu zdrowotnego lub złego samopoczucia. W przypadku publikacji Saad 2002 [11] oraz Saad 2004 [48] opartych na tej samej grupie pacjentów, ale różniących się horyzontem czasowym (odpowiednio 15 miesięcy oraz 24 miesiące), oszacowano prawdopodobieństwo porzucenia leczenia przez pacjenta w okresach do 15 miesiąca oraz od 16 do 24 miesiąca po włączeniu do badania. Zakładając stałe w czasie ryzyko utraty pacjentów z badania z wyżej wymienionych powodów, oszacowano miesięczne odsetki pacjentów przerywających leczenie w zależności od terapii, posługując się następującą formułą:

$$p = 1 - e^{-\frac{\ln(1-P)}{n}}$$

gdzie P oznacza prawdopodobieństwo porzucenia leczenia przez pacjenta w okresie n miesięcy. Wyniki obliczeń zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 12).

Tabela 12.
Odsetek pacjentów przerywających leczenie (miesięcznie)

Interwencja	Wartość	SE
Kwas zoledronowy	0,026	0,005
Kwas klodronowy	0,030	0,028
Kwas pamldronowy	0,027	0,012
Denosumab	0,023	0,005
Brak leczenia	0,000	0,000

4.3. Dane dotyczące czasu przeżycia

Krzywe przeżycia raportowano w rejestrze duńskim Nørgaard 2010 [7] oraz w dwóch badaniach RCT odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Rogóż-Sitek 2013 [1], na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji: Fizazi 2011 [49] i Elomaa 1992 [50]. W ramach niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie krzywe z publikacji Nørgaard 2010 ze względu na fakt, iż opisują one ogólną populację pacjentów ze zdiagnozowanym RGK z przerzutami do kości, stanowią zatem lepsze przybliżenie rzeczywistej sytuacji niż dane z badań klinicznych.

W publikacji Nørgaard 2010 [7] prezentowano dwie krzywe przeżycia pacjentów z RGK z przerzutami do kości: osobno dla podgrupy pacjentów z powikłaniami kostnymi oraz dla podgrupy pacjentów, którzy nie doświadczyli powikłań kostnych. W związku z powyższym wejściowa kohorta pacjentów została podzielona na dwie grupy – zależnie od występowania lub braku powikłań kostnych w momencie diagnozy raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Każdej z podgrup przypisano prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *Prewencja nowych powikłań kostnych* do stanu *Zgon* zgodnie z obliczeniami dla rozkładu Weibulla dopasowanego do odpowiedniej krzywej przeżycia opisanymi w rozdz. 3.7.3. Stosownego podziału kohorty dokonano w oparciu o charakterystykę wejściową populacji opisaną w rozdz. 4.1. Wyestymowane funkcje przeżycia dla obu podgrup zaprezentowano na rysunku poniżej (Rysunek 3), natomiast parametry odpowiednich rozkładów Weibulla zestawiono w formie tabelarycznej (Tabela 13).

Rysunek 3.
Funkcje przeżycia dla podgrupy pacjentów z powikłaniami kostnymi oraz pacjentów bez powikłań kostnych

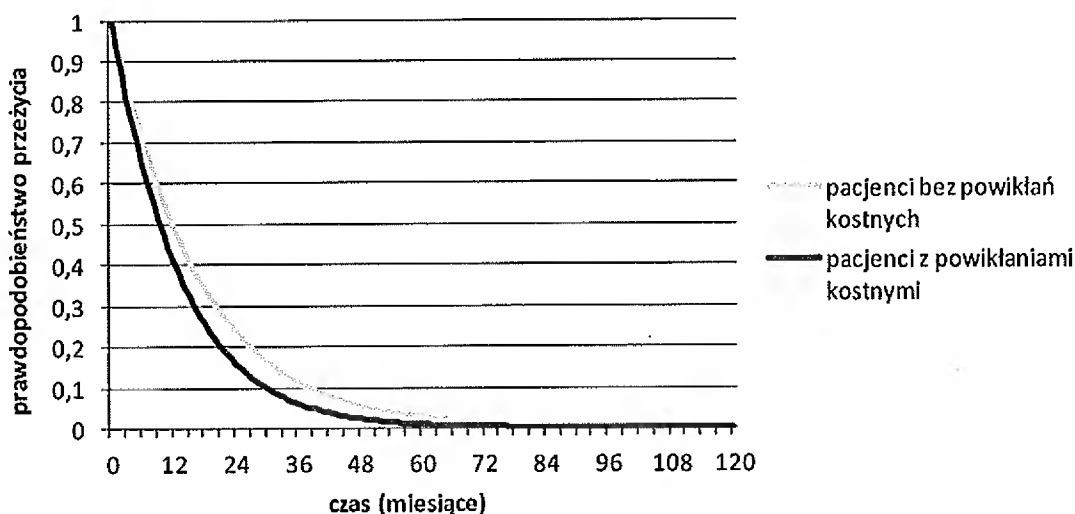


Tabela 13.
Parametry funkcji przeżycia pacjentów

Parametr rozkładu Weibulla	Wartość	SD
Pacjenci bez powikłań kostnych		
Skala	1,39	0,01
Kształt	1,03	0,01
Pacjenci z powikłaniami kostnymi		
Skala	1,11	0,01
Kształt	1,04	0,01

4.4. Dane dotyczące powikłań kostnych

4.4.1. Czas do wystąpienia powikłań kostnych

Krzywe czasu do wystąpienia powikłań kostnych opublikowano w rejestrze duńskim Nørgaard 2010 [7] oraz w dwóch badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej: Saad 2002 [11] i Fizazi 2011 [49]. We wszystkich wymienionych publikacjach prezentowano krzywe wyestymowane metodą Kaplana-Meiera opisujące prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań kostnych u pacjentów z RGK jako funkcję czasu. Punkt zero na osi czasu stanowiło włączenie do badania – w przypadku badań klinicznych, lub diagnoza przerzutów kostnych – w przypadku rejestru duńskiego.

W publikacji Nørgaard 2010 nie raportowano terapii lekowych stosowanych u analizowanych pacjentów ani nie wyróżniono krzywych zależnych od stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Podgrupie pacjentów, u których stwierdzono w momencie diagnozy nowotworu

występowanie przerzutów do kości wraz z powikłaniami kostnymi, przypisano czas od diagnozy przerzutów kostnych do wystąpienia powikłań kostnych na poziomie zera. Krzywa z badania Nørgaard 2010 obejmowała w konsekwencji nowo zdiagnozowanych pacjentów z RGK z przerzutami do kości. Może to skutkować zaniżeniem częstości występowania SRE w stosunku do populacji docelowej niniejszej analizy. Z tego względu w głównym scenariuszu analizy zdecydowano się wykorzystać krzywe z badania klinicznego. Dane z rejestru duńskiego uwzględniono natomiast w ramach scenariusza analizy wrażliwości. Z uwagi na rozbieżności w czasie od diagnozy przerzutów do kości między populacjami w badaniach RCT, model oparto na krzywej odpowiadającej populacji pacjentów nieleczonych (grupa otrzymująca placebo – publikacja Saad 2002), przekształconej w zależności od stosowanej terapii o odpowiedni współczynnik efektywności (patrz rozdz. 4.5.1).

Dopasowane funkcje Weibulla czasu do wystąpienia powikłania kostnego dla obu źródeł przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 4). Parametry odpowiednich rozkładów Weibulla zestawiono natomiast w tabeli poniżej (Tabela 14).

Rysunek 4.
Funkcje czasu do wystąpienia powikłania kostnego

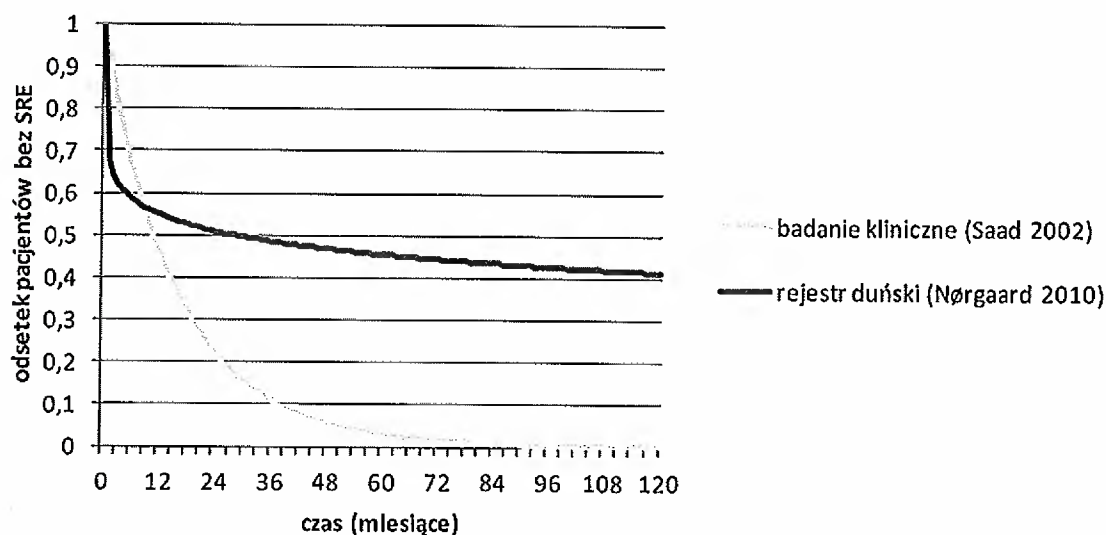


Tabela 14.
Parametry funkcji czasu do wystąpienia powikłania kostnego

Parametr rozkładu Weibulla	Wartość	SD
Badanie kliniczne (scenariusz główny analizy)		
Skala	1,30	0,01
Kształt	0,94	0,01
Rejestr duński (wariant analizy wrażliwości)		
Skala	21,18	2,05
Kształt	0,17	0,01

4.4.2. Liczba poszczególnych powikłań kostnych

Struktura modelu i charakter danych źródłowych, którymi dysponowano, wymagały oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych rodzajów powikłań kostnych pod warunkiem, że wystąpiło SRE. Liczbę poszczególnych powikłań kostnych zaobserwowanych u pacjentów w trakcie trwania badania raportowano w publikacji Saad 2002 [11], Small 2003 [10] oraz Fizazi 2011 [49].

Prawdopodobieństwa bazowe oszacowano na podstawie danych dotyczących grupy placebo. Zarówno w badaniu Saad 2002 jak i w Small 2003 wyróżniono podgrupę pacjentów otrzymującą placebo, jednak ze względu na spójność z danymi źródłowymi dotyczącymi krzywej czasu do wystąpienia SRE wybrano publikację Saad 2002. Oszacowane wartości prawdopodobieństw warunkowych zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Prawdopodobieństwa warunkowe wystąpienia powikłań kostnych – wartości bazowe

Zdarzenie	Wartość	SE
Złamanie kręgowe	18,5%	2,7%
Złamanie pozakręgowe	35,9%	3,3%
Ułsk rdzenia kręgowego	15,2%	2,5%
Radloterapia kości	66,3%	3,3%
Zabieg chirurgiczny kości	7,6%	1,8%

4.5. Dane dotyczące efektów zdrowotnych

4.5.1. Powikłania kostne

W celu uwzględnienia skuteczności poszczególnych interwencji bazową krzywą czasu do wystąpienia powikłania kostnego, opisaną w rozdz. 4.4.1, przekształcono o odpowiednie parametry efektywności. Z uwagi na brak udowodnionej skuteczności kwasu kłodronowego oraz kwasu pamidronowego [1], efektywność tych preparatów ustalono na poziomie braku leczenia.

W dwóch badaniach spośród włączonych do analizy klinicznej Rogóż-Sitek 2013 [1] (Saad 2004 [48], Fizazi 2011 [49]), w których opublikowano krzywe czasu do wystąpienia powikłań kostnych, raportowano również współczynniki proporcjonalnego hazardu (ang. *hazard ratio*, HR) dla rozważanych terapii. Wartości współczynników wraz z przedziałami ufności zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Współczynniki HR prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego powikłania kostnego

Porównanie	Wartość	CI 95%	Źródło
Kwas zoledronowy vs placebo	0,68	[0,51; 0,91]	Saad 2004
Denosumab vs kwas zoledronowy	0,82	[0,71; 0,95]	Fizazi 2011

Funkcje hazardu dla poszczególnych interwencji wykorzystane w kalkulacji prawdopodobieństw przejść między stanami (por. rozdz. 3.7.3) określono następującą formułą:

$$h(t) = h_B(t) \cdot \prod_{n=1}^N HR_n$$

gdzie h_B oznacza funkcję hazardu dla bazowej interwencji, HR_n oznacza współczynnik hazardu dla n -tego porównania, natomiast N oznacza liczbę potrzebnych przejść między interwencją bazową a docelową.

Dodatkowo na podstawie badań RCT wyznaczono ilorazy szans (ang. *odds ratio*, OR) dla liczby powikłań kostnych, jakich doświadczył pacjent w trakcie trwania badania. Uzyskane oszacowania parametrów wraz z przedziałami ufności zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Współczynniki OR prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań kostnych

Rodzaj SRE	Kwas zoledronowy vs placebo				Kwas pamidronowy vs placebo		Kwas zoledronowy vs denosumab	
	Wartość	CI 95%	Wartość	CI 95%	Wartość	CI 95%	Wartość	CI 95%
SRE ogółem	0,63	[0,42; 0,93]	0,65	[0,44; 0,95]	0,97	[0,6; 1,57]	1,22	[1,01; 1,47]
Złamanie patologiczne	0,53	[0,32; 0,89]	bd	bd	bd	bd	1,05	[0,81; 1,35]
Złamanie kręgowo	0,44	[0,18; 1,03]	bd	bd	1,19	[0,49; 2,88]	bd	bd
Złamanie pozakręgowo	0,61	[0,34; 1,08]	bd	bd	1,27	[0,57; 2,83]	bd	bd
Uciśk rdzenia kręgowo	0,61	[0,26; 1,44]	bd	bd	1,81	[0,43; 7,69]	1,40	[0,84; 2,33]
Radioterapia kości	0,72	[0,46; 1,11]	bd	bd	0,91	[0,51; 1,63]	1,19	[0,95; 1,48]
Zabieg chirurgiczny kości	0,69	[0,21; 2,2]	bd	bd	0,89	[0,27; 2,97]	4,01	[0,45; 35,93]
Publikacja źródłowa	Saad 2002 [11]		Saad 2004 [48]		Small 2003 [10]		Fizazi 2011 [49]	

bd – brak danych

Korzystając z definicji ilorazu szans, otrzymano wzór na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia u pacjentów leczonych daną terapią:

$$p_B = p_A \cdot \frac{OR_{B \text{ vs } A}}{1 + p_A(OR_{B \text{ vs } A} - 1)}$$

gdzie p_A oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia u pacjentów leczonych terapią A , $OR_{B \text{ vs } A}$ oznacza iloraz szans dla interwencji B względem interwencji A .

Z uwagi na fakt, że definicja SRE w badaniach RCT obejmowała więcej zdarzeń niż uwzględniono w niniejszej analizie (np. w badaniu Saad 2002 do powikłań kostnych włączono zmianę terapii przeciwnowotworowej stosowanej w leczeniu bólu kości, natomiast w badaniu Small 2003 uwzględniono m.in. hiperkalcemię), zastosowano dwa możliwe podejścia do wykorzystania współczynników OR w modelowaniu. W pierwszej opcji przekształcono prawdopodobieństwo wystąpienia SRE (zadane krzywą Weibulla) o odpowiedni iloraz szans oszacowany dla powikłań kostnych ogółem. W drugim przypadku prawdopodobieństwo przejścia do stanu *Leczenie powikłań kostnych* modelowano w oparciu o bazową krzywą, po czym przekształcono prawdopodobieństwa warunkowe dotyczące wystąpienia poszczególnych rodzajów SRE przez odpowiedni współczynnik OR. W badaniu Fizazi 2011 nie raportowano liczby złamań kręgowych i pozakręgowych, podano jednak liczbę złamań patologicznych, o której założono w niniejszej analizie, że odpowiada brakującym danym.

W scenariuszu głównym analizy efektywność poszczególnych interwencji oparto na współczynnikach HR (zestawienie wartości – Tabela 16), ponieważ przy zastosowaniu tego podejścia współczynniki ICUR dla porównania kwasu zoledronowego z komparatorami kształtowały się na najwyższym poziomie, co stanowi podejście konserwatywne. W ramach scenariuszy analizy wrażliwości testowano wpływ obliczeń opartych na współczynnikach OR na otrzymane wyniki. W opcji opartej na współczynnikach OR ogółem, zgodnie z przyjętym założeniem, iloraz szans dla kwasu pamidronowego ustalono na poziomie 1 z powodu braku istotności statystycznej wyestymowanej wartości parametru. Ponadto uwzględniono dwa warianty scenariusza – zależnie od danych źródłowych dla kwasu zoledronowego (Saad 2002 lub Saad 2004). W kolejnym scenariuszu analizy wrażliwości, opartym na współczynnikach OR z wyszczególnieniem rodzajów SRE, przyjęto wartości parametrów na poziomie wyestymowanych na podstawie danych z badań dla wszystkich interwencji, gdyż żaden z oszacowanych współczynników OR (w tym także dla kwasu zoledronowego) nie był istotny statystycznie. Stąd wyniki uzyskane w tym scenariuszu mogą być obarczone znacznym błędem. Zestawienie wartości współczynników OR wykorzystanych w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości zaprezentowano poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Współczynniki OR – poszczególne warlanty analizy wrażliwości

Porównanie	SRE ogółem		Rodzaj powikłania kostnego				
	Saad 2002	Saad 2004	Złamanie kręgowo	Złamanie pozakręgo	Uciśk rdzenia kręgowego	Radioterapia kości	Zabieg chirurgiczny kości
Kwas zoledronowy vs placebo	0,63	0,65	0,44	0,61	0,61	0,72	0,69
Kwas klodronowy vs placebo	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Kwas pamidronowy vs placebo*	1,00	1,00	1,19	1,27	1,81	0,91	0,89
Denosumab vs kwas zoledronowy	0,82	0,82	0,95	0,95	0,72	0,84	0,25
Warlant analizy wrażliwości	warlant 7a	warlant 7b			warlant 7c		

4.5.2. Działania niepożądane

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: anemię, martwicę kości szczęki/żuchwy oraz hipokalcemię. Częstość ich występowania oszacowano w oparciu o badania RCT włączone do analizy klinicznej Rogóż-Sitek 2013 [1]. Z powodu braku danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych dla kwasu klodronowego oraz dotyczących martwicy kości szczęki lub hipokalcemii dla kwasu pamidronowego i braku leczenia, przyjęto następujące założenia:

3. Prawdopodobieństwo wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy oraz hipokalcemii dla wszystkich bisfosfonianów przyjęto na poziomie prawdopodobieństw dla kwasu zoledronowego.
4. W przypadku kwasu klodronowego częstość występowania anemii ustalono jako minimum z prawdopodobieństw tego zdarzenia odpowiadających pozostałym bisfosfonianom.
5. Pacjentom nieleczonym przypisano niezerowe prawdopodobieństwo jedynie w przypadku anemii, oszacowane na podstawie danych dotyczących grupy placebo.

Wyniki oszacowań zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 19).

Tabela 19.
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Interwencja	Anemia		Martwica kości szczęki/żuchwy		Hipokalcemia	
	Wartość	SE	Wartość	SE	Wartość	SE
Kwas zoledronowy	31,4%	1,4%	1,3%	0,4%	5,8%	0,8%
Kwas klodronowy	21,1%	3,0%	1,3%	0,4%	5,8%	0,8%
Kwas pamidronowy	21,1%	3,0%	1,3%	0,4%	5,8%	0,8%

Interwencja	Anemia		Martwica kości szczęk/zuchwy		Hipokalcemia	
	Wartość	SE	Wartość	SE	Wartość	SE
Denosumab	35,7%	1,6%	2,3%	0,5%	12,8%	1,1%
Brak leczenia	18,9%	2,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Z uwagi na brak danych dotyczących kształtowania się w czasie częstości wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zostały one naliczone w pierwszym cyklu modelu. Występowanie zdarzeń niepożądanych ma niewielki wpływ na końcowe wyniki (parametr testowany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości – rozdz. 5.3.2), zatem przyjęte założenie generuje nieznaczący błąd oceny ekonomicznej.

4.6. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia

Doboru użyteczności dla poszczególnych stanów wyróżnionych w zaimplementowanym modelu dokonano w oparciu o wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W analizie uwzględniono dwie publikacje dotyczące pacjentów z RGK z przerzutami do kości (Weinfurt 2005 [51] i Reed 2004 [52]) oraz badanie obejmujące dodatkowo pacjentki z rakiem piersi z przerzutami kostnymi (Matza 2013 [53]). Szczegółowy opis badań zamieszczono w aneksie (rozdz. 14.1.2).

Ze względu na charakter modelu konieczne było wyznaczenie użyteczności bazowej, przypisanej pacjentom bez nowych powikłań kostnych, oraz spadków użyteczności związanych z wystąpieniem nowych powikłań kostnych. Na podstawie danych z publikacji Reed 2004 możliwe było wyznaczenie średniej użyteczności w przypadku braku SRE oraz spadku użyteczności w przypadku wystąpienia powikłania kostnego ogółem. W badaniu Weinfurt 2005 raportowano spadki użyteczności z wyszczególnieniem następujących SRE: złamanie patologiczne, radioterapia i inne (zdefiniowane jako ucisk rdzenia kręgowego, chirurgia kości, zmiana terapii przeciwnowotworowej).

W scenariuszu głównym niniejszej analizy zdecydowano się wykorzystać dane z badania Weinfurt 2005, ze względu na zbieżność z populacją docelową niniejszej analizy oraz większy stopień szczegółowości w stosunku do drugiej publikacji dotyczącej populacji pacjentów z RGK z przerzutami do kości (Reed 2004). Z powodu niezgodności między typami powikłań kostnych wyszczególnionymi w badaniu Weinfurt 2005 a uwzględnionymi w niniejszej analizie, przyjęto założenie, że spadek użyteczności przypisany do złamania patologicznego odpowiada spadkowi użyteczności związanemu ze złamaniem kręgowym lub pozakręgowym, natomiast spadek użyteczności związany ze zdarzeniami określonymi w badaniu jako inne przypisano do wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego oraz chirurgii kości.

W ramach scenariuszy analizy wrażliwości testowano dodatkowo wpływ na wyniki wartości użyteczności oszacowanych na podstawie publikacji Reed 2004 oraz Matza 2013. W przypadku scenariusza opartego na badaniu Reed 2004 przyjęto wartość użyteczności bazowej na poziomie

4.7.2. Koszty leków

Cenę preparatu Zomikos® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, ceny refundowanych preparatów kwasu kłodronowego i kwasu pamidronowego uzyskano z Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. [54]

Urzędową marżę hurtową dla kosztu interwencji i komparatorów przyjęto, zgodnie z art. 7 ust.1 ustawy refundacyjnej, na poziomie 5%. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartość marży hurtowej na poziomie przejściowej wartości 6% obowiązującej w 2013 roku (art. 75 ustawy refundacyjnej).

Koszt 1 mg kwasu kłodronowego i kwasu pamidronowego oszacowano jako średnią z cen za 1 mg poszczególnych preparatów danej substancji ważoną udziałem preparatu w sprzedaży całej substancji w okresie od stycznia do listopada 2012 roku (dane sprzedażowe NFZ [55]).

Problematycznym zagadnieniem było ustalenie ceny denosumabu, nie podlegającego refundacji ze środków publicznych. Nie odnaleziono danych na ten temat w portalu Medycyna Praktyczna, największym polskim centrum informacji medycznej (www.mp.pl), oraz na stronach firmy Prosper S.A., będącej jednym z liderów dystrybucji farmaceutycznej na polskim rynku (www.prosper.pl). Cenę preparatu Xgeva® odnaleziono jedynie w aptece internetowej aptekawaw.pl.

W tabeli poniżej zestawiono koszty substancji czynnych uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 21).

Tabela 21.
Koszt poszczególnych substancji czynnych

Interwencja	Koszt 1 mg substancji	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Scenariusz główny analizy (marża hurtowa 5%)		
Kwas kłodronowy	0,01 zł	0,01 zł
Kwas pamidronowy	4,98 zł	5,04 zł
Denosumab*	-	12,92 zł

Interwencja	Koszt 1 mg substancji	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Wariant analizy wrażliwości (marża hurtowa 6%)		
Kwas zoledronowy	██████	██████
Kwas kłodronowy	0,01 zł	0,01 zł
Kwas pamidronowy	5,02 zł	5,09 zł
Denosumab*	-	12,92 zł

* ze względu na brak refundacji preparatu Xgeva[®] w obu scenariuszach przyjęto cenę 1 mg jako iloraz aktualnej ceny detalicznej i liczby miligramów w opakowaniu.

Dodatkowo w analizie uwzględniono koszty suplementacji wapnia i witaminy D (Tabela 22), niezbędne w przypadku podania kwasu zoledronowego lub denosumabu (zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych). W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym koszty te są pominięte.

Tabela 22.
Miesięczny koszt suplementacji wapnia i witaminy D

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

4.7.3. Koszty podania leków

Koszt administracji ocenianych interwencji uzależniony jest od ich drogi podawania. Przyjęto, że podanie leku w postaci infuzji dożylniej (kwas zoledronowy i kwas pamidronowy) oraz w postaci wstrzyknięcia podskórnego (denosumab) ma miejsce w czasie wizyty specjalistycznej. Częstotliwość wizyt ustalono zależnie od wyboru opcji schematu dawkowania preparatu, jak opisano w rozdz. 4.2. W przypadku leku podawanego w formie doustnej (kwas kłodronowy) przyjęto konserwatywnie, że pacjent zgłasza się z częstotliwością raz na trzy miesiące na wizytę specjalistyczną w celu preskrypcji leku oraz kontroli procesu leczenia.

Pacjent z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości może być prowadzony przez lekarza onkologa lub urologa, przyjęto zatem założenie, że pacjenci są leczeni przez każdego ze specjalistów w równych proporcjach. Wycenę punktową odpowiednich świadczeń uzyskano z odpowiedniego zarządzenia Prezesa NFZ [56], natomiast cenę jednego punktu oszacowano na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ z 2012 roku [57]. Wyniki oszacowań zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

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

4.7.4. Koszty leczenia powikłań kostnych

Oszacowanie średniego rocznego kosztu leczenia powikłań kostnych na jednego pacjenta przeprowadzono następująco:

1. Dokonano podziału powikłań kostnych ze względu na rodzaj powikłania i/lub wybrane leczenie odpowiednio na:
 - złamanie patologiczne,
 - kompresja kręgu,
 - radioterapia,
 - chirurgia zmian nowotworowych w kości.
2. Na podstawie danych odnalezionych w badaniach obserwacyjnych założono średnią liczbę hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych z uwzględnieniem rodzaju powikłania.
3. Wyznaczono udziały poszczególnych złamań patologicznych kręgowych oraz pozakręgowych według miejsca złamania na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych oraz oszacowano średnie koszty hospitalizacji w zależności od miejsca złamania na podstawie danych z odpowiednich grup JGP ze sprawozdań NFZ (2011 rok). [58]
4. Oszacowano średni koszt wystąpienia kompresji kręgu na podstawie danych odpowiednich grup JGP ze sprawozdań NFZ (2011 rok). [58]
5. Koszt radioterapii przyjęto na podstawie wyceny punktowej procedur związanych z leczeniem radioterapią bólów kostnych w przebiegu zmian przerzutowych do kości wraz z uwzględnieniem wyceny osobodnia hospitalizacji.
6. Koszt chirurgii zmian nowotworowych kości oszacowano na podstawie średniego kosztu hospitalizacji uwzględnionej dla odpowiednich grup JGP (według klasyfikacji ICD 10)
7. Wyznaczono średni koszt wystąpienia powikłań kostnych w populacji pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości z uwzględnieniem rodzaju powikłania.
8. W poniższych podrozdziałach przedstawiono otrzymane wartości i szczegółowy sposób ich wyznaczenia dla analizowanych powikłań kostnych.

4.7.4.1. Koszt leczenia złamania patologicznego kręgowego i pozakręgowego

Aby wyznaczyć udziały pacjentów ze względu na umiejscowienie złamania patologicznego w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przeprowadzono wyszukanie badań obserwacyjnych oraz rejestrów. Odnaleziono dwa badania retrospektywne dotyczące złamań patologicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości (Melton 2007 [59], Sathiakumar 2011 [60]). Dane dotyczące udziału poszczególnych złamań w odnalezionych badaniach pochodzą z rejestrów z lat 1990-1999 oraz 1999-2005 zebranych w populacji USA. Wyznaczone odsetki złamań z uwzględnieniem miejsca złamania przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Udział poszczególnych rodzajów złamań w populacji docelowej analizy ze względu na ich umiejscowienie

Parametr	Melton 2007 [59]	Sathlakumar 2011 [60]	Średnia ważona liczbą złamań
Liczba pacjentów ze złamaniami w badaniu	393	522	915
Złamania w obrębie czaszki/twarzy	2,00%	0,17%	1,10%
Złamania w obrębie rąk/palców	1,00%	0,17%	0,72%
Złamania w obrębie dystalnym przedramienia	4,00%	0,17%	1,86%
Złamania w obrębie ramienia (Inne)	2,00%	7,09%	4,69%
Złamania w obrębie obojczyka/barku/mostka	2,00%	0,17%	1,10%
Złamania w obrębie żebra	17,00%	0,17%	8,61%
Złamania w obrębie kręgosłupa (odc. lędźwłowy)	50,00%	65,13%	57,76%
Złamania w obrębie kręgów szyjnych	2,00%	0,17%	1,10%
Złamania w obrębie miednicy	3,00%	0,17%	1,74%
Złamania w obrębie bliższego końca kości udowej	9,00%	18,77%	13,84%
Złamania w obrębie nogi	6,00%	7,66%	6,63%
Złamania w obrębie stopy	2,00%	0,17%	0,85%

Następnie oszacowano średnie (ważone liczbą wykonanych procedur w 2011 roku) koszty hospitalizacji w zależności od miejsca złamania na podstawie danych z grup JGP odpowiadających odpowiedniemu złamaniu ze sprawozdań NFZ (2011 rok). [58] Szczegółowy wykaz uwzględnionych grup JPG oraz schemat obliczeń, ze względu na jego obszerność, przedstawiono w aneksie do dokumentu (rozdz. 14.2). Oszacowany średni koszt jednej hospitalizacji w przypadku leczenia złamania patologicznego to 4 299,54 zł dla złamania pozakręgowego oraz 11 978,40 zł dla złamania kręgowego. Założono, że koszt wizyty ambulatoryjnej w przypadku leczenia zachowawczego złamań

patologicznych powinien uwzględniać badania RTG miejsca złamania. Tego typu badanie wchodzi w zakres porady specjalistycznej II rodzaju i jest wycenione na 7 punktów [56]. Wycenę punktu, ze względu na rodzaj uwzględnionej populacji, określono na podstawie informatora o umowach NFZ z 2012 roku w oddziałach [57] (wykorzystano dane o wszystkich umowach zawartych w pierwszym kwartale, obejmujące większość świadczeń w całym 2012 roku):

- onkologii,
- reumatologii,
- chirurgii ogólnej,
- chirurgii klatki piersiowej,
- chirurgii onkologicznej,
- ortopedii i traumatologii narządu ruchu,
- chirurgii szczękowo – twarzowej.

Liczbę punktów oraz wycenę świadczeń ambulatoryjnych leczenia złamań patologicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Wycena świadczeń w przypadku zachowawczego leczenia złamań patologicznych - ambulatorium

Rodzaj świadczeń ambulatoryjnych	W2 – liczba punktów	Wycena [zł]
Świadczenia w zakresie onkologii	7	9,97 zł
Świadczenia w zakresie reumatologii	7	9,11 zł
Świadczenia w zakresie chirurgii ogólnej	7	8,88 zł
Świadczenia w zakresie chirurgii klatki piersiowej	7	9,37 zł
Świadczenia w zakresie chirurgii onkologicznej	7	9,28 zł
Świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu	7	8,97 zł
Świadczenia w zakresie chirurgii szczękowo-twarzowej	7	9,31 zł

Oszacowany średni koszt jednej wizyty ambulatoryjnej wynosi 64,89 zł. Średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych oraz średnią liczbę hospitalizacji określono uwzględniając informacje odnalezione w publikacji Gunther 2011 [61]. Dane z publikacji Gunther 2011 uwzględnione w wyznaczeniu średniego kosztu złamań pochodzą z części badania przeprowadzonego w warunkach polskich. W tabeli poniżej przedstawiono wyznaczone średnie liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji (Tabela 26).

Tabela 26.
Dane dotyczące liczby wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji wśród pacjentów ze złamaniami

Rodzaj SRE	Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych	Średnia liczba hospitalizacji
Złamanie patologiczne (pozakręgowie)*	0,77	1,00
Złamanie patologiczne (kręgowie)**	0,66	0,67

*średnia z wartości wyznaczonych w publikacji dla złamań kości długich i pozostałych,
**dane z publikacji dla złamań kości innych niż długie.

Wyznaczony średni koszt ambulatorium na pacjenta – po uwzględnieniu danych ilościowych przedstawionych powyżej – wynosi w przypadku wystąpienia złamania kręgowego 42,83 zł, natomiast w przypadku złamania pozakręgowego 49,97 zł. Średni koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia złamania kręgowego oraz pozakręgowego to odpowiednio 7 985,60 zł oraz 4 299,53 zł.

4.7.4.2. Koszt leczenia kompresji kręgu

W celu oszacowania średniego kosztu hospitalizacji w przypadku kompresji kręgu ze złamaniem kręgowym lub bez oparto się na odpowiednich procedurach z katalogu JGP z uwzględnieniem kodów ICD 9 ze sprawozdań NFZ (2011 rok) [58]. Poniżej w tabeli (Tabela 27) przedstawiono grupy JGP wybrane do oszacowania kosztu kompresji kręgu. Wyznaczono koszt średni ważony liczbą wykonanych procedur w 2011 roku. Uwzględniono koszt punktu w wysokości 52 zł. Średni koszt hospitalizacji w przypadku wystąpienia kompresji kręgu (ze złamaniem lub bez) skalkulowano na kwotę 11 978,40 zł.

Tabela 27.
Wykaz procedur uwzględnionych do oszacowania średniego kosztu leczenia kompresji kręgu

Procedura	Kod	Liczba wystąpień	Liczba punktów	Wartość świadczenia
H51 Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa	5.51.01.0008051	3 703	504	26 208 zł
H52 Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	5.51.01.0008052	13 746	270	14 040 zł
H53 Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów	5.51.01.0008053	1 836	180	9 360 zł
H54 Zabiegi artroskopowe i przezskórne w zakresie kręgosłupa	5.51.01.0008055	1 193	67	3 484 zł
H11 zabiegi resekcyjne zmian nowotworowych lub guzowatych z endoprotezoplastyką lub zabieg rewizyjny z użyciem protez poresekcyjnych	5.51.01.0008011	274	246	12 792 zł
H81 kompleksowe zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej > 10 dni	5.51.01.0008081	2 720	198	10 296 zł

Procedura	Kod	Liczba wystąpień	Liczba punktów	Wartość świadczenia
H82 duże zabiegi w chorobach Infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej	5.51.01.0008082	7 074,00	64	3 328 zł

Koszt wizyty ambulatoryjnej wyznaczono analogicznie do kosztu wyznaczonego dla leczenia złamań patologicznych opisanych powyżej (rozdział 4.7.4.1). Średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji określono na podstawie informacji odnalezionych w publikacji Gunther 2011 [61] (Tabela 28).

Tabela 28.
Dane dotyczące liczby wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji wśród pacjentów z kompresją kręgu

Rodzaj SRE	Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych	Średnia liczba hospitalizacji
Kompresja kręgu (z lub bez złamania kręgowego)	2,21	2,11

Wyznaczony średni koszt wizyt w ambulatorium na pacjenta w przypadku wystąpienia kompresji kręgu to 143,41 zł. Koszt hospitalizacji w przypadku kompresji kręgu oszacowano na 25 586,12 zł.

4.7.4.3. Koszt radioterapii

Koszt zabiegu radioterapii oszacowano na podstawie informacji dotyczących wyceny następujących świadczeń z katalogu radioterapii [62] przedstawionych w Zarządzeniu Nr 90/2012/DSOZ Prezesa NFZ [62]:

- Teleradioterapia paliatywna,
- Brachyterapia guza wewnątrzgałkowego 106Ru,
- Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości - 89Sr.

Wycenę poszczególnych świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Wycena zabiegu radioterapii (za cały cykl leczenia)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wycena punktu	Średnia wartość świadczenia
5.07.01.0000021	Teleradioterapia paliatywna	52	52 zł	2 704 zł
5.10.00.0000028	Brachyterapia guza wewnątrzgałkowego 106Ru	127	52 zł	6 604 zł
5.07.01.0000030	Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości - 89Sr	48		2 496 zł

Średni koszt zabiegu radioterapii oszacowano na podstawie średniej arytmetycznej liczby punktów dla powyższych świadczeń. Dodatkowo na podstawie danych przedstawionych w publikacji Gunther 2011 [61] określono średnią liczbę dni hospitalizacji w przypadku radioterapii na 6,63 dnia. Na podstawie powyższych danych wyznaczono odrębnie koszt hospitalizacji związanej z radioterapią mnożąc średnią liczbę dni hospitalizacji przez wycenę osobodni dla procedur: *Hospitalizacja do brachyterapii i terapii izotopowej - w oddziale radioterapii/onkologii klinicznej*, wynoszącą 7 punktów oraz *Hospitalizacja do teleradioterapii - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej*, wynoszącą 8 punktów (52 zł za punkt). Średni koszt wyceny poszczególnych uwzględnionych procedur przedstawiono poniżej w tabelach (Tabela 30).

Tabela 30.
Wycena hospitalizacji do radioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wycena punktu	Liczba wystąpień	Liczba osobodni (Gunther 2011)	Średnia wartość świadczenia
5.52.01.0001470	Hospitalizacja do brachyterapii i terapii izotopowej - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	7	52 zł	6926	6,63	2 413,26 zł
5.52.01.0001471	Hospitalizacja do teleradioterapii - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	8	52 zł	33169	6,63	2 758,01 zł

Średnią liczbę wizyt hospitalizacji określono na podstawie informacji odnalezionych w publikacji Gunther 2011 [61] (Tabela 31).

Tabela 31.
Dane dotyczące liczby hospitalizacji wśród pacjentów poddanych radioterapii

Rodzaj SRE	Średnia liczba hospitalizacji
Radioterapia	0,44

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ nr 90/2012/DSOZ [62] w przypadku radioterapii w warunkach ambulatoryjnych rozliczany jest tylko koszt całego cyklu leczenia (bez dodatkowych kosztów związanych z wizytą ambulatoryjną). Koszt hospitalizacji związanej z terapią w przypadku radioterapii oszacowano na 2 698,46 zł. Średni koszt zabiegu radioterapii wyznaczony z uwzględnieniem danych liczbowych z publikacji Gunther 2011 [61] to 5 133,98 zł.

4.7.4.4. Koszt chirurgii zmian nowotworowych w kości

Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych wyznaczono w oparciu o odpowiednie procedury z katalogu JGP z uwzględnieniem kodów ICD 9 ze sprawozdań NFZ (2011 rok) [58]. Poniżej w tabeli (Tabela 32) przedstawiono procedury wybrane do oszacowania kosztu chirurgii zmian

nowotworowych. Koszt średni ważony liczbą wykonanych procedur w 2011 roku wyniósł 5 468,06 zł (52 zł za punkt).

Tabela 32.
Wykaz procedur uwzględnionych do oszacowania średniego kosztu chirurgii zmian nowotworowych

Procedura	Kod	Liczba wystąpień	Wartość punktowa hospitalizacji	Koszt średni
H11 Zabiegi resekcyjne zmian nowotworowych lub guzowatych z endoprotezoplastyką lub zabieg rewizyjny z użyciem protez poresekcyjnych	5.51.01.0008011	274	246	12 792 zł
H81 Kompleksowe zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej > 10 dni	5.51.01.0008081	2 720,00	198	10 296 zł
H82 Duże zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej	5.51.01.0008082	7 074,00	64	3 328 zł
Średnia wartość hospitalizacji – chirurgia zmian nowotworowych				5 468,06 zł

Koszt wizyty ambulatoryjnej wyznaczono analogicznie do kosztu wyznaczonego dla leczenia złamań patologicznych opisanych powyżej (rozdział 4.7.4.1). Średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych określono na podstawie informacji odnalezionych w publikacji Gunther 2011 [61] na 0,77 na pacjenta.

Tabela 33.
Dane dotyczące liczby wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji wśród pacjentów poddanych chirurgii kości związanej ze zmianami nowotworowymi

Rodzaj SRE	Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych	Średnia liczba hospitalizacji
Chirurgia kości	0,77	1,83

Wyznaczony średni koszt wizyt w ambulatorium na pacjenta w przypadku chirurgii zmian nowotworowych to 49,97 zł. Koszt hospitalizacji oszacowano na 10 024,75 zł.

Koszt sprzętu ortopedycznego

Powikłania kostne takie jak: złamanie patologiczne, kompresja kręgu leczone w warunkach ambulatoryjnych mogą wymagać dodatkowej stabilizacji przy pomocy sprzętów ortopedycznych. Nie odnaleziono informacji o częstotliwości ich stosowania. Dlatego średnią wartość refundacji przedmiotów ortopedycznych wyznaczono jako średnią arytmetyczną refundacji wszystkich przedmiotów ortopedycznych, które mogą być wykorzystane w przypadku stabilizacji złamań oraz kompresji kręgow. Wykaz sprzętów ortopedycznych wraz z wysokością refundacji na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środkami

pomocniczymi (Dz. U. z 2009r. Nr 139 poz. 1141) [63] z późniejszymi zmianami. przedstawiono w aneksie do dokumentu. W przypadku leczenia złamań patologicznych uwzględniono wszystkie ortezy stosowane doraźnie w trakcie leczenia danego schorzenia. W przypadku złamań kręgowych w zestawieniu przedmiotów ortopedycznych uwzględniono orteza tułowia i szyi. Średni koszt przedmiotów ortopedycznych w zależności od rodzaju powikłania przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 34). Na potrzeby niniejszej analizy założono, że u każdego pacjenta w przypadku złamań patologicznych oraz kompresji kręgu stosowany jest sprzęt ortopedyczny.

Tabela 34.
Średni koszt przedmiotów ortopedycznych stosowanych w przypadku leczenia ambulatoryjnego powikłań kostnych.

Rodzaj SRE	Średni koszt - NFZ	Średni koszt - pacjent
Złamanie patologiczne pozakręgowe	103,38 zł	241,22 zł
Złamanie patologiczne kręgowe	46,50 zł	108,50 zł
Kompresja kręgu (z lub bez złamania kręgowego)	46,50 zł	108,50 zł

4.7.4.5. Podsumowanie – koszty leczenia powikłań kostnych (SRE)

Poniżej w tabeli (Tabela 35) przedstawiono wyznaczone koszty z podziałem na kategorie z uwzględnieniem rodzaju powikłania.

Tabela 35.
Wyznaczenie średnich kosztów leczenia powikłań kostnych w populacji docelowej analizy

Rodzaj SRE	Złamanie pozakręgowe	Złamanie kręgowe	Kompresja kręgu	Radloterapia	Chirurgia kości
Średni koszt pojedynczej hospitalizacji w przypadku SRE	4 299,54 zł	11 978,40 zł	11 978,40 zł	2 698,46 zł	5 468,06 zł
Średni koszt wizyty ambulatoryjnej w przypadku SRE	64,89 zł	64,89 zł	64,89 zł	0,00 zł	64,89 zł
Ambulatorium – liczba wizyt (Gunther 2011)	0,77	0,66	2,21	1,1	0,77
Hospitalizacja - ilczba (Gunther 2011)	1,00	0,67	2,11	0,44	1,83
Ambulatorium - koszt wizyt	49,97 zł	42,83 zł	143,41 zł	0,00 zł	49,97 zł
Hospitalizacja - średni koszt SRE	4 299,53 zł	7 985,60 zł	25 287,71 zł	1 199,31 zł	10 024,75 zł
Sprzęty ortopedyczne (średni koszt) - NFZ	103,38 zł	46,50 zł	46,50 zł	0,00 zł	0,00 zł
Sprzęty ortopedyczne (średni koszt) - Pacjent	241,22 zł	108,50 zł	108,50 zł	0,00 zł	0,00 zł

Rodzaj SRE	Złamanie pozakręgowo	Złamanie kręgowo	Kompresja kręgu	Radioterapia	Chirurgia kości
Radioterapia koszt stały (hospitalizacja i amb.)	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	3 934,67 zł	0,00 zł
Średni koszt na zdarzenie	4 694,09 zł	8 183,43 zł	25 586,12 zł	5 133,98 zł	10 074,72 zł

4.7.5. Koszty leczenia działań niepożądanych

4.7.5.1. Koszt leczenia martwicy kości szczęki

Martwica (osteonekroza) kości szczęki, w tym również postać związana ze stosowaniem bisfosfonianów to ubytek błony śluzowej jamy ustnej z odsłonięciem obszaru kości żuchwy, szczęki lub podniebienia, niegojące się lub ciężko gojące w ciągu 6-8 tygodni. Martwica kości szczęki ma 3 stopnie zaawansowania które różnią się sposobem leczenia:

- Stopień 1 : ubytek błony śluzowej z odsłonięciem kości bez cech infekcji.
- Stopień 2: powyższa zmiana chorobowa jest bolesna i ma kliniczne cechy infekcji.
- Stopień 3: oprócz powyższych cech występuje dodatkowo złamanie patologiczne, przetoka lub rozległa osteoliza.

W przypadku wystąpienia stopnia 1 lub 2 pacjenta leczy się zachowawczo, natomiast stopień 3 wymaga leczenia operacyjnego. Leczenie zachowawcze polega na płukaniu jamy ustnej z zastosowaniem 0,12% roztworu chlorheksydyny oraz stosowaniu antybiotykoterapii w przypadku infekcji. [64]

W celu oszacowania średniego kosztu leczenia osteonekrozy kości szczęki niezależnego od stopnia zaawansowania choroby wydzielono dwie grupy ze względu na stosowane leczenie:

- Leczenie zachowawcze stanu zapalnego kości szczęki,
- Leczenie chirurgiczne powikłań stanu zapalnego kości szczęki (złamania patologiczne, przetoka, rozległa osteoliza)

Następnie, na podstawie danych z odnalezionego badania epidemiologicznego przeprowadzonego na populacji pacjentów z rakiem leczonych bisfosfonianami – Wilkinson 2007 [65], określono udział względny leczenia chirurgicznego w populacji pacjentów, u których wystąpiła martwica kości szczęki. W tabeli poniżej (Tabela 36) przedstawiono wyznaczone w analizie odsetki.

Tabela 36.
Odsetek przeprowadzanych operacji chirurgicznych wśród pacjentów z osteonekrozą kości szczęki – Wilkinson 2007

Podgrupa	n	N	%
Pacjenci z ONJ bez względu na rodzaj leczenia	122	14349	0,85%
Pacjenci z ONJ leczeni chirurgicznie	41	14349	0,29%
Pacjenci z ONJ - stany zapalne lub zapalenie szpiku kostnego żuchwy	81	14349	0,56%
Odsetek leczonych chirurgicznie wśród pacjentów z ONJ	41	14349	33,61%

Odsetki wyznaczone na podstawie publikacji Wilkinson 2007 [65] zastosowano do wyznaczenia średniego kosztu ONJ na pacjenta. Koszty wydzielonych grup (leczenie zachowawcze, leczenie chirurgiczne) otrzymano na podstawie zaleceń przedstawionych w odnalezionych publikacjach dotyczących ONJ. Koszty stosowanych preparatów określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2013 r. [54] oraz w przypadku leków nierefundowanych na podstawie informacji o cenach przedstawionych na stronach informatora o lekach MZ [66] oraz indeksie leków MP [67].

Leczenie zachowawcze stanu zapalnego kości szczęki

W celu wyznaczenia kosztu leczenia stanu zapalnego kości szczęki założono, zgodnie z wytycznymi leczenia stanów zapalnych, że pacjenci będą leczeni antybiotykami. Na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Sporniak-Tutak 2006 [68] przyjęto, że pacjenci mogą być leczeni preparatami z grup penicylin oraz cefalosporyn. W celu oszacowania kosztów terapii antybiotykowej wyznaczono średnią cenę dawki dziennej ważoną liczbą sprzedanych dawek preparatów z grup limitowych:

- 88.1, Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne,
- 89.1, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postacie farmaceutyczne,
- 89.2, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - płynne postacie farmaceutyczne,
- 90.3, Antybiotyki cefalosporynowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne,
- 90.1, Antybiotyki cefalosporynowe do stosowania pozajelitowego,
- 90.2, Antybiotyki cefalosporynowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne.

Koszt preparatów z powyższych grup określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na dzień 1 marca 2013 r. [54]

Na podstawie publikacji Sporniak-Tutak 2006 [68] uwzględniono, że czas leczenia antybiotykiem w przypadku wystąpienia ONJ powinien wynosić od 4 do 6 tygodni. W obliczeniach uwzględniono średni czas stosowania antybiotykoterapii – 5 tygodni. Wyznaczony średni koszt z uwzględnieniem perspektyw płatnika i pacjenta przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 37). Stosowane są również

preparaty zawierające chlorowoderek benzydminy do zastosowania miejscowego. Dla tych preparatów, ze względu na sposób podawania (płukanie jamy ustnej), w obliczeniach uwzględniono średnią cenę za opakowanie. Preparaty te nie są refundowane, więc wchodzi jedynie w skład kosztu terapii ONJ z perspektywy pacjenta.

Tabela 37.
Średnie koszty leczenia farmakologicznego pacjentów z ONJ

Lek	Dawkowanie na dzień	Długość podawania (średnia)	NFZ - koszt DDD	Pacjent - koszt DDD	Koszt na Incydent (NFZ)**	Koszt na Incydent (Pacjent)**
Penicyliny, Cefalosporyny	wg.DDD	5 tyg	1,32 zł	1,37 zł	46,34 zł	69,67 zł
Benzydaminii hydrochloridum*	wg.DDD	5 tyg	-	21,82 zł		

*Dentosept; Mucosil; Salumin; Tantum verde; Solcoseryl dental adhesive

**leczenie 4-8 tygodni

Leczenie chirurgiczne stanu zapalnego kości szczęki

Leczenie chirurgiczne w przypadku powikłań ONJ przeprowadza się w przypadku wystąpienia złamań, przetok oraz rozległej osteolizy. Na potrzeby oszacowania kosztów takiego leczenia założono, że będzie się ono odbywać w ramach hospitalizacji na podstawie grup JGP:

- C21 - Kompleksowe zabiegi szczękowo-twarzowe,
- C22 - Duże zabiegi szczękowo-twarzowe.

Wycenę poszczególnych grup przyjęto na podstawie zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ [62]. W celu wyznaczenia średniego kosztu postępowania chirurgicznego w przypadku ONJ posłużono się liczbą wystąpień poszczególnych procedur opublikowanych w statystykach NFZ z roku 2011. [58] Poniżej w tabeli (Tabela 38) przedstawiono dane przyjęte do oszacowania średniego kosztu leczenia chirurgicznego ONJ. Wartość punktu w przypadku hospitalizacji dla wyszczególnionych grup przyjęto na poziomie 52 zł.

Tabela 38.
Wycena świadczeń uwzględnionych w oszacowaniach kosztów chirurgicznego leczenia ONJ

Symbol	Kod produktu	Nazwa	Liczba wystąpień	Liczba punktów	Średnia wartość hospitalizacji (zł)
C21	5.51.01.0003021	Kompleksowe zabiegi szczękowo-twarzowe	787	339	17 628,00 zł
C22	5.51.01.0003022	Duże zabiegi szczękowo-twarzowe	8723	158	8 216,00 zł
Średnia wartość hospitalizacji w przypadku zabiegów chirurgicznych w obrębie szczęki i twarzy					8 994,89 zł

Dodatkowo obok kosztów leczenia chirurgicznego uwzględniono koszt antybiotykoterapii oraz leczenia miejscowego preparatami zawierającymi chlorowoderek benzydminy przedstawione powyżej w tabeli

(Tabela 37). Założono, że przeprowadzona operacja nie ma wpływu na sposób dawkowania oraz długość terapii antybiotykowej.

Podsumowanie

Oszacowany średni koszt leczenia pacjenta, u którego wystąpiła osteonekroza kości szczęki bez względu na stopień choroby to 3 069,21 zł z perspektywy płatnika oraz 3 138,88 zł z perspektywy poszerzonej (Tabela 39).

Tabela 39.
Średni koszt leczenia ONJ

Terapia	Występowanie (na podstawie Wilkinson 2007)	Koszt na Incydent (NFZ)	Koszt na Incydent (Pacjent)
Leczenie zachowawcze stanu zapalnego kości szczęki	66,39%	46,34 zł	69,67 zł
Leczenie chirurgiczne powikłań stanu zapalnego kości szczęki	33,61%	9 041,23 zł	69,67 zł
Średni koszt leczenia osteonekrozy kości szczęki	100%	3 069,21 zł	69,67 zł

4.7.5.2. Koszt leczenia hipokalcemii

Hipokalcemia charakteryzuje się zmniejszeniem poziomu wapnia całkowitego w surowicy krwi do poziomu poniżej 2,25 mmol/l i/lub wapnia zjonizowanego poniżej 0,95 mmol/l. Typowym objawem klinicznym hipokalcemii jest tężyczka. [69] Ze względu na poważny stan choroby w populacji docelowej (nowotwór i przerzuty do kości), założono, że leczenie hipokalcemii odbywać się powinno w warunkach hospitalizacji. Przyjęto, że niedobór wapnia obejmują dwa rozpoznania z katalogu JGP (kody ICD-10):

- E58: Niedobór pokarmowy wapnia.
- E64: Następstwa niedożywienia i innych niedoborów pokarmowych.

Powyższe rozpoznania wchodzą w zakres grup JGP odpowiednio K27 oraz K59. Wycenę tych grup określono na podstawie katalogu JGP. W celu wyznaczenia średniego kosztu procedur w ramach hospitalizacji wykorzystano liczbę wystąpień poszczególnych grup opublikowaną w statystykach NFZ z roku 2011. [58] Poniżej w tabeli (Tabela 40) przedstawiono dane przyjęte do oszacowania średniego kosztu hospitalizacji w terapii hipokalcemii. Wartość punktu w przypadku hospitalizacji dla wyszczególnionych grup przyjęto na poziomie 52 zł. Ze względu na to, że nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat leczenia farmakologicznego nie uwzględniono dodatkowych kosztów płatnika i pacjenta związanych z leczeniem hipokalcemii.

Tabela 40.
Średni koszt leczenia hipokalcemii w ramach hospitalizacji

ICD-10	Symbol grupy JGP	Kod produktu	Nazwa grupy JGP	Liczba wystąpień	Liczba punktów	Średnia wartość hospitalizacji (NFZ)
E58	K27	5.51.01.0010027	Zaburzenia odżywienia	24 455	50	2 600,00 zł
E64	K59	5.51.01.0010059	Inne choroby układu wydzielnego wewnętrznego	3 917	37	1 924,00 zł
Średni* koszt hospitalizacji						2 506,67 zł

*ważony liczbą wykonanych procedur w 2011 roku

4.7.5.3. Koszt leczenia niedokrwistości

Niedokrwistość (potocznie anemia) to zespół objawów chorobowych, który wiąże się z obniżeniem zawartości hemoglobiny, erytrocytów we krwi do wartości poniżej normy. Stopień nasilenia niedokrwistości ocenia się na podstawie stężenia Hb. Niedokrwistość może pojawić się na różnym etapie rozwoju choroby nowotworowej oraz jako wynik zastosowanego leczenia. [70]

Objawy kliniczne niedokrwistości wiążą się ze zmniejszeniem masy krwinek czerwonych, które są nośnikami tlenu, co powoduje pogorszenie utlenowania tkanek i narządów. Leczenie niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej jest bardzo istotne ze względu na znaczne pogorszenie samopoczucia pacjentów, zwiększenie ryzyka przerzutów i progresji nowotworu [70] oraz podwyższenie względnego ryzyka zgonu [71]. W leczeniu niedokrwistości u pacjentów onkologicznych stosowane są:

- koncentrat krwinek czerwonych,
- cząsteczki pobudzające erytropoezę (ESP, *erythropoiesis-stimulating protein*) [72],
- suplementacja żelaza.

Dane dotyczące praktyki klinicznej leczenia niedokrwistości u pacjentów onkologicznych w Polsce odnaleziono w publikacji Wojtukiewicz 2009 [73]. Celem badania była ocena częstości występowania niedokrwistości wśród pacjentów onkologicznych oraz przedstawienie zastosowanych metod leczenia wśród pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów. Badanie oparto na historycznych danych pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór pomiędzy 1 września a 30 listopada 2004 roku w jednym z 13 ośrodków onkologicznych w Polsce. Analizowano dane z okresu sześciu miesięcy od diagnozy.

Z powyższego badania wynika, że jedynie ok. 2% pacjentów otrzymywało cząsteczki pobudzające erytropoezę, u ok. 20% leczenie obejmowało przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych, a ok. 11% leczono preparatami żelaza. Aż 68% pacjentów z anemią nie otrzymywało leczenia. Autorzy publikacji porównują również otrzymane wyniki z wynikami międzynarodowego badania ECAS opisanego w publikacji Ludwig 2004 [74]. Porównanie pokazuje, że w warunkach polskich dostęp pacjentów onkologicznych do leczenia anemii jest niski, bardzo duże różnice są w częstości

stosowania cząsteczek ESP w terapii. Autorzy sugerują, że może to być spowodowane niską wartością środków refundacyjnych przeznaczonych na leczenie pacjentów onkologicznych.

W celu wyznaczenia średnich kosztów leczenia anemii w populacji docelowej oparto się na analizie przeprowadzonej w warunkach polskich Wojtukiewicz 2009 [73]. Na podstawie badania przyjęto, że 68% pacjentów nie jest leczonych z powodu niedokrwistości. Wykorzystane w analizie kosztów udziały poszczególnych typów leczenia u pacjentów z niedokrwistością przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Uwzględnione udziały pacjentów z niedokrwistością ze względu na rodzaj stosowanego leczenia – Wojtukiewicz [73]

Terapia	Udział
Preparaty żelaza	10,56%
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	19,52%
Cząsteczki pobudzające erytropoezę (ESP)	1,92%
Nieleczeni	68,00%

Koszt leczenia niedokrwistości cząsteczkami pobudzającymi erytropoezę (ESP)

Dane przedstawione w badaniu Wojtukiewicz 2009 [73] oraz polskie wytyczne dotyczące stosowania cząsteczek pobudzających erytropoezę wskazują na możliwość stosowania ich u pacjentów onkologicznych, u których wystąpiła niedokrwistość. Dla pacjentów z rakiem prostaty nie są one refundowane w ramach wykazu leków refundowanych. Podawane są jedynie w ramach lecznictwa zamkniętego. Wobec powyższego na potrzeby analizy przyjęto, że będzie to związane z hospitalizacją. Na podstawie kodów listy kierunkowej ICD-10 (D63.0 Niedokrwistość w przebiegu choroby nowotworowej (C00-D48+)) założono, że koszt substancji ESP podawanych w ramach leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami odbywa się w ramach hospitalizacji z grup S05 oraz S06.

Wycenę oraz liczbę tych świadczeń w 2011 roku przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Wycena grup S05 oraz S06 oraz liczba wystąpień w 2011 roku

Symbol	Kod produktu	Nazwa	Liczba wystąpień	Liczba punktów w	Średnia wartość hospitalizacji (zł)	Średnia wartość hospitalizacji (zł)
S05	5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	274	65	3 380,00 zł	1 697,82 zł

Symbol	Kod produktu	Nazwa	Liczba wystąpień	Liczba punktów	Średnia wartość hospitalizacji (zł)	Średnia wartość hospitalizacji (zł)
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	409	11	572,00 zł	

Koszt leczenia niedokrwistości preparatami żelaza

W celu wyceny kosztu terapii preparatami żelaza (na podstawie danych w odnalezionych publikacjach dotyczących leczenia niedokrwistości) przyjęto, że:

- dzienna dawka żelaza to 200 mg elementarnego żelaza podawanego doustnie,
- leczenie powinno być prowadzone 3-6 miesięcy. [71]

Na potrzeby oszacowania kosztów leczenia niedokrwistości preparatami żelaza przyjęto, że leczenie potrwa średnio 4,5 miesiąca (średnia arytmetyczna z minimalnego i maksymalnego czasu leczenia). Preparaty żelaza nie są aktualnie refundowane. Cenę preparatów, na podstawie których wyznaczono średni koszt DDD przyjęto na podstawie danych przedstawionych na stronach informatora o lekach MZ [66] oraz indeksie leków MP [67]. Średnią cenę za mg przyjęto na podstawie cen opakowań czterech dostępnych w sprzedaży preparatów żelaza (Hemofer prolongatom, Tardyferon, Tardyferon-Fol, Sorbifer Durules) na poziomie 0,0074 zł. Poniżej w tabeli (Tabela 43) przedstawiono średni koszt leczenia niedokrwistości przy uwzględnieniu powyższych założeń.

Tabela 43.
Koszt leczenia preparatami żelaza

Substancja	Dawka dzienna [mg]	Długość podawania	Średnia cena/mg		Koszt dzienny		Koszt terapii	
			NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
Żelazo	200	4,50	-	0,0074 zł	-	1,48 zł	-	202,26 zł

Koszt leczenia niedokrwistości przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych (KKCZ)

Założono, że przetoczenie KKCZ odbywa się w ramach hospitalizacji, która jest wyceniona w katalogu świadczeń odrębnych na podstawie zarządzenia nr 90/2012/DSOZ. [62]. Założono, że przetaczana jest jedna jednostka na incydent niedokrwistości. Na potrzeby analizy założono, na podstawie kodów listy kierunkowej ICD – 10 (D63.0 Niedokrwistość w przebiegu choroby nowotworowej (C00-D48+)), że przetoczenie odbywa się w ramach hospitalizacji w grupach S05 oraz S06. Do kosztów przetoczenia krwi, obok kosztów hospitalizacji, należy również koszt procedury przetoczenia z katalogu świadczeń do sumowania zgodnie z zarządzeniem nr 90/2012/DSOZ. [62] Procedury, które przyjęto w celu oszacowania kosztów leczenia niedokrwistości przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Wycena hospitalizacji związanej z przetaczaniem koncentratu KKCZ – katalog świadczeń odrębnych

Symbol	Kod produktu	Nazwa	Liczba wystąpień	Liczba punktów	Wartość hospitalizacji (zł)	Średnia wartość hospitalizacji (zł)
S05	5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	274	65	3 380,00	1 697,82
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	409	11	572,00	
-	5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/ napromienianego koncentratu krwinek czerwonych	-	3,47	-	180,44

Koszt koncentratu KKCZ przyjęto na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 13 sierpnia 2012 roku. [75] Ze względu na to, że nie odnaleziono danych na temat rodzaju koncentratu stosowanego w niedokrwistości w populacji docelowej, do wyceny przyjęto średnią arytmetyczną cen poszczególnych jednostek. Poniżej w tabeli przedstawiono rodzaje KKCZ, ich wycenę oraz wyznaczony średni koszt jednostki KKCZ.

Tabela 45.
Koszt koncentratów KKCZ

Nazwa	Koszt za Jednostkę [zł]	Średni koszt za jednostkę [zł]
Koncentrat krwinek czerwonych z krwi pełnej	180,00 zł	221,50 zł
Koncentrat krwinek czerwonych z aferezy	263,00 zł	

Podsumowanie

Na podstawie danych dotyczących sposobów leczenia niedokrwistości, przyjętych na podstawie publikacji Wojtukiewicz 2009 [73], koszt leczenia niedokrwistości u pacjentów onkologicznych oszacowany został na 450,19 zł w perspektywie płatnika (NFZ) oraz 471,55 zł z perspektywy poszerzonej płatnika. Są to koszty średnie na pacjenta przy założeniu, przyjętym na podstawie powyższej publikacji, że 68% chorych na niedokrwistość w populacji pacjentów onkologicznych nie jest leczonych z powodu tej choroby.

Tabela 46.
Średni koszt leczenia niedokrwistości

Kategoria	Udziały	Koszt na Incydent (NFZ)	Koszt na incydent (Pacjent)
Preparaty żelaza	10,56%	-	202,26 zł
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	19,52%	2 099,76 zł	-

Kategoria	Udziały	Koszt na incydent (NFZ)	Koszt na Incydent (Pacjent)
Cząsteczki pobudzające erytropoezę (ESP)	1,92%	2 099,76 zł	-
Nieleczeni	68,00%	-	-
Średni koszt leczenia niedokrwistości na incydent na pacjenta*		450,19 zł	21,36 zł

*Koszt z uwzględnieniem udziałów zastosowania poszczególnych terapii/braku terapii

Podsumowanie – koszty działań niepożądanych

Poniżej w tabeli (Tabela 47) przedstawiono wyznaczone koszty leczenia działań niepożądanych.

Tabela 47.
Koszty leczenia działań niepożądanych

Rodzaj działania niepożądanego	Koszt za incydent (NFZ)	Koszt za incydent (Pacjent)	Perspektywa poszerzona
Niedokrwistość (Anemia)	450,19 zł	21,36 zł	471,55 zł
Hipokalcemia	2 506,67 zł	-	2 506,67 zł
Osteonekroza szczęk	3 069,21 zł	69,67 zł	3 138,88 zł

5. WYNIKI

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy przeprowadzonej w oparciu o zaimplementowany model Markowa. Poniżej, w formie tabelarycznej, zestawiono koszty i efekty zdrowotne poszczególnych interwencji. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dla analiz ekonomicznych [30] zaprezentowano również cenę zbytu netto preparatu Zomikos®, dla której inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania kwasu zoledronowego z poszczególnymi komparatorami nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w rozdz. 3.10. Dodatkowo w ramach analizy oszacowano współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), w myśl art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 r. (z późniejszymi zmianami) [45]. Współczynniki te przedstawiono ze względu na fakt, że denosumab jest lekiem o wyższej skuteczności klinicznej niż kwas zoledronowy. Ponieważ nie jest on jednak lekiem refundowanym, nie zachodzą okoliczności, o których mowa we wzmiankowanym artykule ustawy, nie jest zatem konieczne opieranie analizy ekonomicznej na współczynnikach kosztów-użyteczności.

5.1. Wyniki oceny klinicznej

Oszacowana w modelu średnia wartość QALY w 10-letnim horyzoncie czasowym [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Szczegółowe wartości wraz z 95% przedziałem ufności zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Wyniki oceny klinicznej

Interwencja	QALY	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwas klodronowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwas pamidronowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Denosumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zastosowanie terapii kwasem zoledronowym [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W ramach analizy oszacowano dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych interwencji zaprezentowane poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 53).

Tabela 53.
Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Interwencja	CUR			Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)		
	Średnia	95%CI-	95%CI+	Średnia	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	████████	████████	████████			
Kwas kłodronowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Kwas pamldronowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Denosumab	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Brak leczenia	████████	████████	████████	████████	████████	████████

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

Wydatki całkowite w przypadku poszerzonej perspektywy płatnika wynoszą średnio ██████████ ██████████ ██████████ przypadku braku leczenia. Szczegółowe rezultaty (wraz z 95% przedziałem ufności) z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich podania, koszt leczenia powikłań kostnych oraz działań niepożądanych), zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 54, Tabela 55).

Tabela 54.
Wyniki oceny ekonomicznej – koszty całkowite – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Interwencja	Koszty całkowite	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	████████	████████	████████
Kwas kłodronowy	████████	████████	████████
Kwas pamldronowy	████████	████████	████████
Denosumab	████████	████████	████████
Brak leczenia	████████	████████	████████

Tabela 56.
Inkrementalne wyniki oceny ekonomicznej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Koszty całkowite			ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)		
	Średnia	95%CI-	95%CI+		Średnia	95%CI-	95%CI+
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych interwencji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 57.
Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Interwencja	CUR			Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)		
	Średnia	95%CI-	95%CI+	Średnia	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
Kwas kłodronowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwas pamidronowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Denosumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Brak leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.2.2. Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego wynoszą 19 355 zł dla terapii kwasem zoledronowym, [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe rezultaty (wraz z 95% przedziałem ufności) z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich podania, koszt leczenia powikłań kostnych oraz działań niepożądanych), zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 58, Tabela 59).

Tabela 58.
Wyniki oceny ekonomicznej – koszty całkowite – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Interwencja	Koszty całkowite	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	██████████	██████████	██████████
Kwas kłodronowy	██████████	██████████	██████████
Kwas pamidronowy	██████████	██████████	██████████
Denosumab	██████████	██████████	██████████
Brak leczenia	██████████	██████████	██████████

Tabela 59.
Wyniki oceny ekonomicznej – koszty z podziałem na kategorie – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Interwencja	Koszt substancji czynnej		Koszt podania leku i suplementów		Koszt leczenia powikłań kostnych		Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	
	95%CI-	95%CI+	95%CI-	95%CI+	95%CI-	95%CI+	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kwas kłodronowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Kwas pamidronowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Denosumab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Brak leczenia	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Koszt terapii kwasem zoledronowym jest wyższy od pozostałych bisfosfonianów i braku leczenia odpowiednio o ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, ██████████

██████████
 ██████████

Tabela 60.
Inkrementalne wyniki oceny ekonomicznej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Koszty całkowite			ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)		
	Średnia	95%CI-	95%CI+		Średnia	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwas zoledronowy vs denosumab	██████	██████	██████	±	██████	██████	██████
Kwas zoledronowy vs brak leczenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

W ramach analizy oszacowano dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych interwencji zaprezentowane poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 61).

Tabela 61.
Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Interwencja	CUR			Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)		
	Średnia	95%CI-	95%CI+	Średnia	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	██████	██████	██████			
Kwas kłodronowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwas pamidronowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Denosumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak leczenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████

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

Wydatki całkowite w przypadku poszerzonej perspektywy płatnika wynoszą średnio ██████████
██████████
██████████

██████████ Szczegółowe rezultaty (wraz z 95% przedziałem ufności) z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków i ich podania, koszt leczenia powikłań kostnych oraz działań niepożądanych), zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 62, Tabela 63).

Tabela 62.
Wyniki oceny ekonomicznej – koszty całkowite – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Interwencja	Koszty całkowite	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	██████████	██████████	██████████

Tabela 64.
Inkrementalne wyniki oceny ekonomicznej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Koszty całkowite			ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)		
	Średnia	95%CI-	95%CI+		Średnia	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwas zoledronowy vs denosumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwas zoledronowy vs brak leczenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych interwencji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Interwencja	CUR			Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)		
	Średnia	95%CI-	95%CI+	Średnia	95%CI-	95%CI+
Kwas zoledronowy	██████	██████	██████			
Kwas kłodronowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwas pamidronowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Denosumab	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak leczenia	██████	██████	██████	██████	██████	██████

5.3. Wyniki analizy wrażliwości

5.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przeprowadzono 1 000 symulacji. Wyniki symulacji dla porównania kwasu zoledronowego z poszczególnymi komparatorami przedstawiono w postaci krzywych opłacalności oraz płaszczyzn opłacalności (wykresów rozrzutu).

Uzyskanie wyniku z pierwszej ćwiartki płaszczyzny opłacalności oznacza, że zarówno koszt jak i uzyskana wartość QALY dla terapii badanej są wyższe niż dla terapii opcjonalnej, w konsekwencji wyznaczyć można koszt inkrementalny uzyskania dodatkowej jednostki QALY w przypadku zmiany terapii opcjonalnej na badaną. Uzyskanie wyniku z trzeciej ćwiartki oznacza, iż zarówno koszt jak i uzyskana wartość QALY dla terapii badanej są niższe niż dla terapii opcjonalnej, w konsekwencji

wyznaczyć można koszt inkrementalny uzyskania dodatkowej jednostki QALY w przypadku zmiany terapii badanej na opcjonalną. Uzyskanie wyniku z czwartej ćwiartki oznacza, iż koszt terapią badaną jest niższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym uzyskaniu dodatkowych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią dominującą. Uzyskanie wyniku z drugiej ćwiartki oznacza, iż koszt terapią badaną jest wyższy od kosztu terapii opcjonalnej przy jednoczesnym zmniejszeniu się liczby uzyskanych QALY, w konsekwencji terapia badana staje się terapią zdominowaną.

Wartości kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) oraz odpowiednich współczynników kosztów-żyteczności uzyskane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zaprezentowano w postaci ich 95% przedziałów ufności w rozdziałach 5.1 oraz 5.2.

5.3.1.1. Z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 text block]

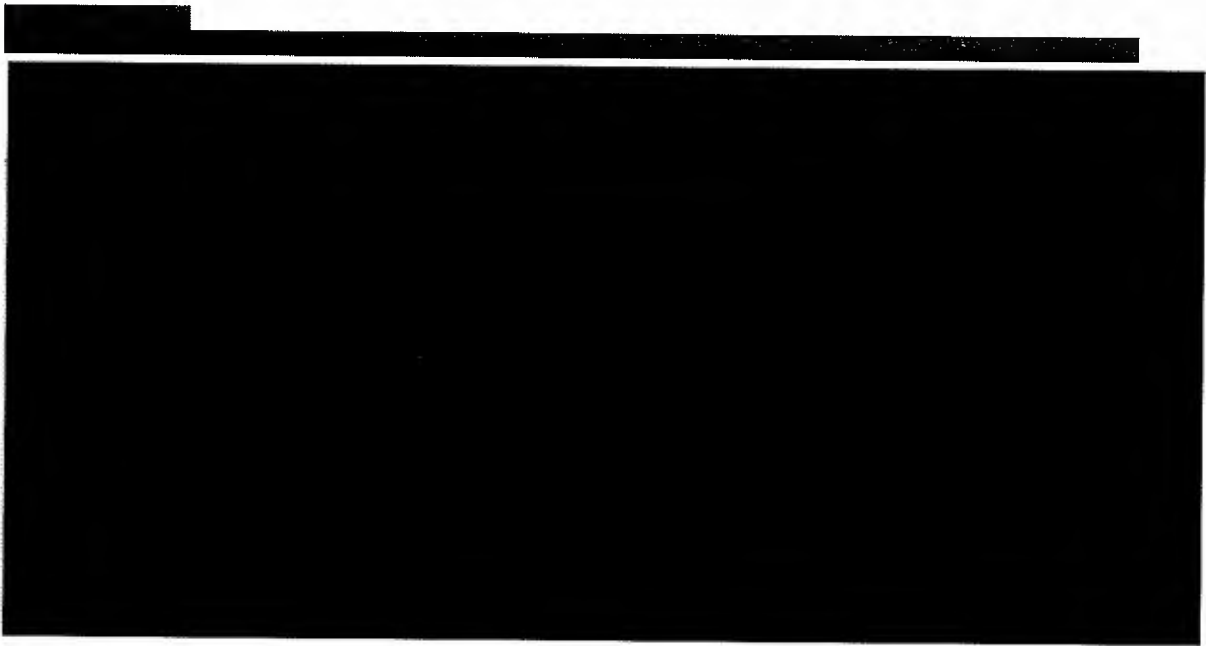
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

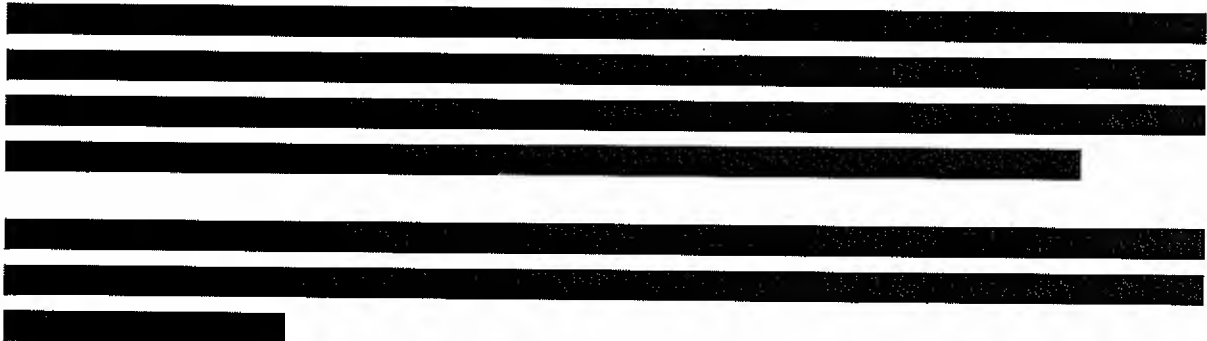
[Redacted text block]

[Redacted text block]



5.3.1.2. Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 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]

5.3.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

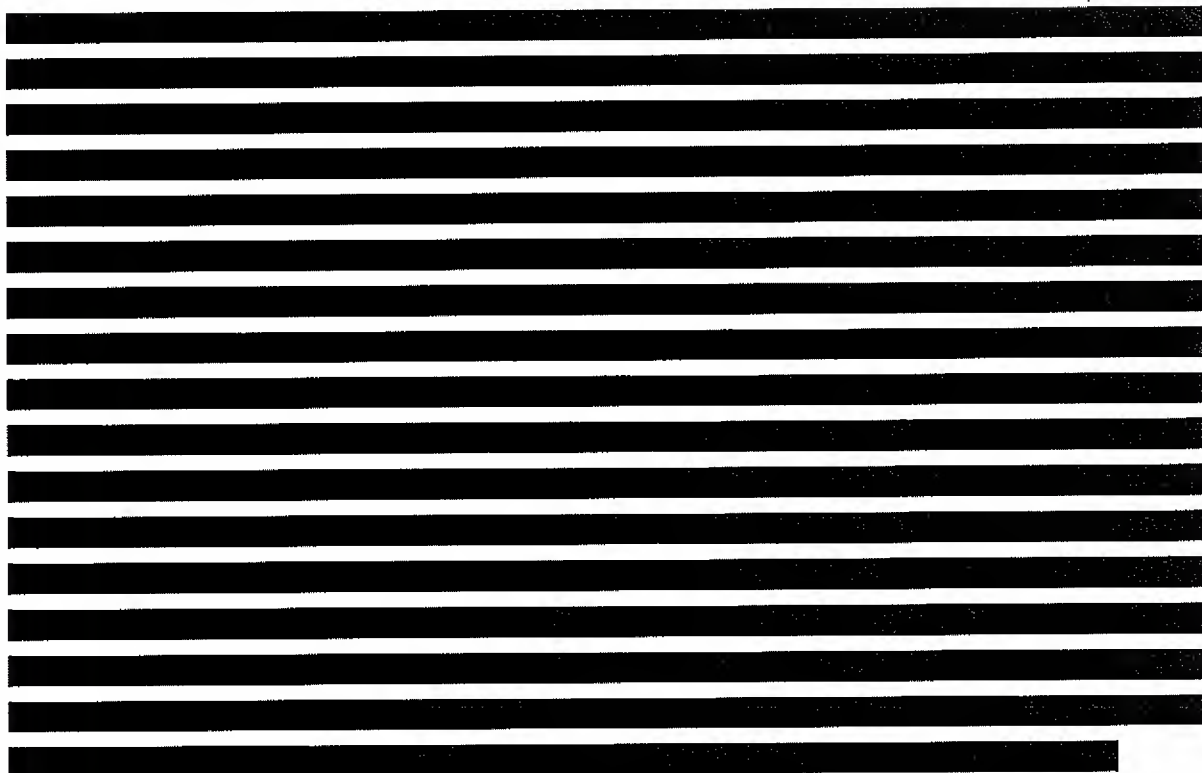
Celem przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości była ocena wpływu parametrów obarczonych największą niepewnością oszacowania na wyniki oceny ekonomicznej. Scenariusze analizowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Zestawienie wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wariant analizy wrażliwości	Opis	Uzasadnienie wariantu analizy wrażliwości
Wariant 1a	Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 5%	
Wariant 1b	Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 0%	Zgodnie z wytycznymi AOTM [29]
Wariant 1c	Roczna stopa dyskontowa na poziomie 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
Wariant 2a	Dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych – wariant średni (Tabela 11)	
Wariant 2b	Dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych – wariant minimalny (Tabela 11)	Alternatywne dane źródłowe (patrz rozdz. 4.2)
Wariant 2c	Dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych – wariant maksymalny (Tabela 11)	
Wariant 3	Pominięcie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych	
Wariant 4	Pominięcie przerywania leczenia	Testowanie wartości skrajnych
Wariant 5	Pominięcie kosztów suplementacji wapnia i witaminy D	
Wariant 6	Krzywe czasu do wystąpienia powikłań kostnych na podstawie rejestru duńskiego Nørgaard 2010 (Tabela 14)	Alternatywne dane źródłowe (patrz rozdz. 4.4.1)
Wariant 7a	Efektywność terapii w oparciu o współczynniki OR dla powikłań kostnych ogółem (dane dla kwasu zoledronowego na podstawie Saad 2002 – Tabela 18)	
Wariant 7b	Efektywność terapii w oparciu o współczynniki OR dla powikłań kostnych ogółem (dane dla kwasu zoledronowego na podstawie Saad 2004 – Tabela 18)	Alternatywne dane źródłowe (patrz rozdz. 4.5.1)
Wariant 7c	Efektywność terapii w oparciu o współczynniki OR dla poszczególnych rodzajów powikłań kostnych – Tabela 18	
Wariant 8a	Użyteczności stanów zdrowia w oparciu o publikację Reed 2004 (Tabela 20)	
Wariant 8b	Użyteczności stanów zdrowia w oparciu o publikację Matza 2013 (Tabela 20)	Alternatywne dane źródłowe (patrz rozdz. 4.6)
Wariant 9	Wysokość marży hurtowej dla interwencji i komparatorów na poziomie 6% (Tabela 21)	Wartość zgodna z przejściową marżą hurtową obowiązującą w roku 2013 (art. 75 ustawy refundacyjnej [76])

Szczegółowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS oraz bez jego uwzględnienia dla obu perspektyw analizy zestawiono w formie tabelarycznej odpowiednio w rozdz. 5.3.2.1 oraz w rozdz. 5.3.2.2.

5.3.2.1. Z uwzględnieniem Instrumentu dzielenia ryzyka



Poniżej, w formie tabelarycznej, zaprezentowano wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (Tabela 67, Tabela 68, Tabela 69, Tabela 70) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (Tabela 71, Tabela 72, Tabela 73, Tabela 74).

Tabela 68. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Scenariusz podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 1b	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 1c	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2a	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2b	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2c	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 3	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 4	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 5	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 6	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7a	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7b	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7c	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8a	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8b	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 9	████	████	████	████	████	████	████	████

Tabela 69.
Wyniki analizy wrażliwości – inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Scenariusz podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 1a	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 1b	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 1c	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 2a	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 2b	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 2c	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 4	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 5	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 6	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 7a	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 7b	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 70. Wyniki analizy wrażliwości – współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy		Kwas kłodronowy		Kwas pamidronowy		Denosumab		Brak leczenia	
	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 1a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 1b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 1c	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 2a	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Wariant 2b	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant analizy	Kwas zoledronowy		Kwas klodronowy		Kwas pamidronowy		Denosumab		Brak leczenia	
	CUR	QALY	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Wariant 2c										
Wariant 3										
Wariant 4										
Wariant 5										
Wariant 6										
Wariant 7a										
Wariant 7b										
Wariant 7c										
Wariant 8a										
Wariant 8b										
Wariant 9										

Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy		Kwas klodronowy		Kwas pamidronowy		Denosumab		Brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Scenariusz podstawowy										
Wariant 1a										
Wariant 1b										

Wariant analizy	Kwas zoledronowy		Kwas kłodronowy		Kwas pamidronowy		Denosumab		Brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Wariant 1c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 3	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 4	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 5	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 6	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 9	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

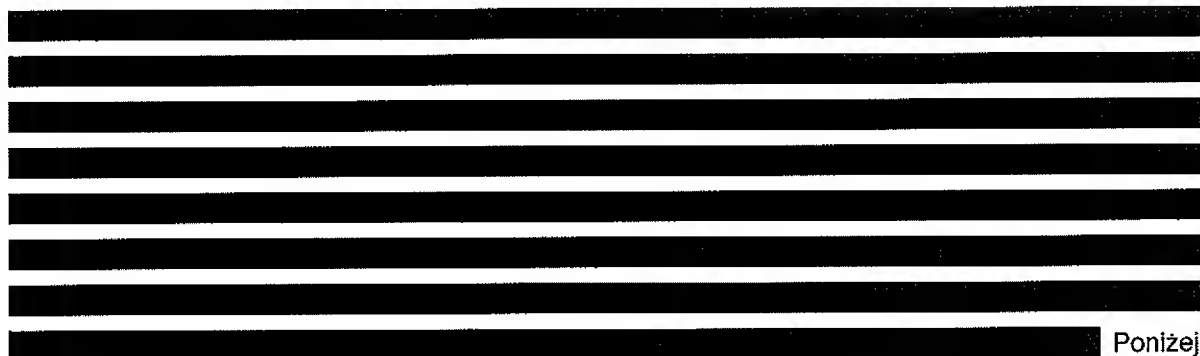
Tabela 72. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Scenariusz podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 1a	████	████	████	████	████	████	████	████

Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości – inkrementalne wskaźniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodonowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Scenariusz podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1c	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 2a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 2b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 2c	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 3	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 4	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 5	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 6	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 7a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 7b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 7c	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 8a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 8b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 9	█	█	█	█	█	█	█	█

5.3.2.2. Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka



Poniżej, w formie tabelarycznej, zaprezentowano wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (Tabela 75, Tabela 76, Tabela 77, Tabela 78) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (Tabela 79, Tabela 80, Tabela 81, Tabela 82).

Tabela 76.
 Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Scenariusz podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 1a	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 1b	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 1c	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2a	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2b	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2c	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 3	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 4	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 5	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 6	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7a	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7b	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7c	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8a	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8b	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 9	████	████	████	████	████	████	████	████

Tabela 77.
Wyniki analizy wrażliwości – inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodonowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Scenariusz podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 1a	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 1b	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 1c	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 2a	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 2b	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 2c	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 4	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 5	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 6	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 7a	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wariant 7b	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Wariant 7c	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 8a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 8b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 9	█	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 78. Wyniki analizy wrażliwości – współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy		Kwas kłodronowy		Kwas pamidronowy		Denosumab		Brak leczenia	
	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Scenariusz podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1c	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 2a	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 2b	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

Wariant analizy	Kwas zoledronowy		Kwas klodronowy		Kwas pamidronowy		Denosumab		Brak leczenia	
	CUR	CUR	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	CUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Wariant 2c										
Wariant 3										
Wariant 4										
Wariant 5										
Wariant 6										
Wariant 7a										
Wariant 7b										
Wariant 7c										
Wariant 8a										
Wariant 8b										
Wariant 9										

Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy		Kwas klodronowy		Kwas pamidronowy		Denosumab		Brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Scenariusz podstawowy										
Wariant 1a										
Wariant 1b										

Wariant analizy	Kwas zoledronowy		Kwas kłodronowy		Kwas pamidronowy		Denosumab		Brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Wariant 1c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 2c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 3	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 4	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 5	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 6	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 7c	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8a	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 8b	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 9	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

Tabela 80. Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Scenariusz podstawowy	████	████	████	████	████	████	████	████
Wariant 1a	████	████	████	████	████	████	████	████

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas klodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY	Koszty całkowite	QALY
Wariant 1b								
Wariant 1c								
Wariant 2a								
Wariant 2b								
Wariant 2c								
Wariant 3								
Wariant 4								
Wariant 5								
Wariant 6								
Wariant 7a								
Wariant 7b								
Wariant 7c								
Wariant 8a								
Wariant 8b								
Wariant 9								

Tabela 81. Wyniki analizy wrażliwości – inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy	Kwas zoledronowy vs kwas klodronowy		Kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy		Kwas zoledronowy vs denosumab		Kwas zoledronowy vs brak leczenia	
	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)	ICUR	Cena progowa kwasu zoledronowego (cena zbytu netto)
Scenariusz podstawowy	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 1c	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 2a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 2b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 2c	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 3	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 4	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 5	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 6	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 7a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 7b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 7c	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 8a	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 8b	█	█	█	█	█	█	█	█
Wariant 9	█	█	█	█	█	█	█	█

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji ma na celu porównanie otrzymanych wyników modelowania z wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych dotyczących analizowanej interwencji i problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego, opisanego szerzej w aneksie do dokumentu (rozdział 14.1.1), wyodrębniono 8 publikacji, w których przedstawiono analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania kwasu zoledronowego w populacji docelowej niniejszej analizy.

Wyniki kosztów i efektów zdrowotnych uzyskanych w odnalezionych analizach ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 83). Ze względu na to, że w prezentowanych analizach koszty wyrażone są w różnych walutach oraz mogą występować różnice w finansowaniu poszczególnych świadczeń, w celu walidacji niniejszego modelu oparto się na danych dotyczących liczby SRE oraz QALY.

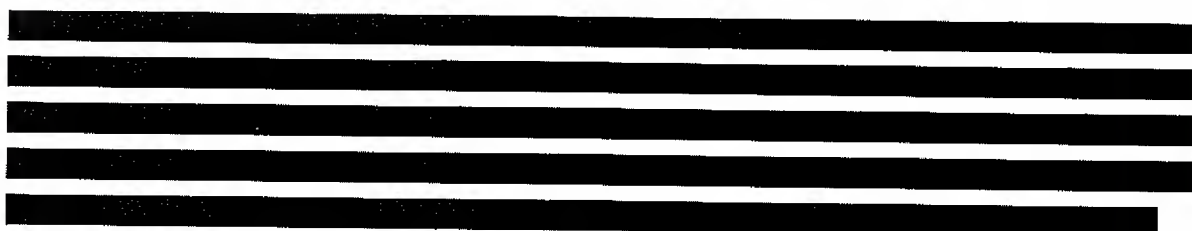
Tabela 83.
Dane dotyczące liczby SRE oraz QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych dot. kwasu zoledronowego

Autor	Horyzont czasowy	Powikłania kostne			QALY		
		Denosumab	Kwas Zoledronowy	Placebo	Denosumab	Kwas Zoledronowy	Placebo
Snedecor 2012 [77]	27 miesięcy	1,04	1,28	-	0,93	0,92	-
Stopeck A 2012 [78]	dożywotni	3,23	4,04	-	0,97	0,83	-
Xie 2011 [79]	12 miesięcy	0,49	0,60	-	b.d.	b.d.	-
Reed 2004 [52]	15 miesięcy	b.d.	0,78	1,24	b.d.	-	-
Carter 2011*[80]	15 miesięcy	b.d.	0,76*	-	b.d.	0,04**	-
Botteman 2010*[81]	15 miesięcy	b.d.	0,83	1,66	b.d.	0,04**	-

Autor	Horyzont czasowy	Powikłania kostne			QALY		
		Denosum ab	Kwas Zoledronowy	Placebo	Denosum ab	Kwas Zoledronowy	Placebo
Botteman 2006 [82]	dożywotni	b.d	1,76	2,69	b.d	-	-
Wyniki niniejszej analizy	12 miesięcy	■	■	■	■	■	■
Wyniki niniejszej analizy	15 miesięcy	■	■	■	■	■	■
Wyniki niniejszej analizy	dożywotni (10 lat)	■	■	■	■	■	■

*mniej na pacjenta,

**więcej na pacjenta względem placebo (BSC).



6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z danymi empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Odnaleziono 5 badań obserwacyjnych dotyczących wyników stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z rakiem prostaty oraz zdiagnozowanymi przerzutami do kości: Henk 2012 [83], Spence 2010 [84], Galvez 2008 [85], Sherer 2007 [86], Vordos 2004 [87]. Jednakże ze względu na rodzaj zdefiniowanych punktów końcowych, czas trwania obserwacji oraz małą liczebność badanej próby w pozostałych badaniach, walidację zewnętrzną zdecydowano się oprzeć wyłącznie na publikacji Henk 2012 [83].

Badanie Henk 2012 opierało się na retrospektywnej analizie danych zbieranych w latach 2000-2007 w ramach dwóch dużych, ogólnonarodowych baz programów zdrowotnych na terenie USA. Korzystając również z innych źródeł danych (archiwa apteczne oraz ubezpieczeniowe), ostatecznie uzyskano wyniki dla 6 347 pacjentów z nowotworami układu moczowo-płciowego. W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów ≥ 18 r.ż. z potwierdzonymi przerzutami do kości. Grupę badaną stanowili pacjenci stosujący kwas zoledronowy (ZOL) w prewencji powikłań kostnych, natomiast grupę kontrolną – chorzy nieotrzymujący terapii dożylnymi bisfosfonianami. Z badania wykluczono pacjentów, którzy w dowolnym punkcie czasowym analizy (obejmującej 7-letni okres obserwacji) stosowali również inne niż ZOL dożylnie bisfosfoniany. Łącznie spośród włączonej do badania kohorty, RGK stwierdzono u 4 979 mężczyzn, wśród nich ZOL stosowało 1 314 (26,3%) chorych, natomiast nieleczoną bisfosfonianami grupę kontrolną stanowiło 3 691 (73,7%) mężczyzn. Porównanie charakterystyk wyjściowych obu grup wskazało, że grupa leczona ZOL była młodsza ($p = 0,009$) i miała niższy współczynnik chorobowości Charlsona ($p < 0,001$) niż grupa kontrolna, różnice

zaznaczały się także w zakresie wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej i stosowania doustnych bisfosfonianów. Niemniej grupy nie różniły się w zakresie wcześniejszych powikłań kostnych w wywiadzie ($p = 0,547$). Analiza wszystkich niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE) bez uwzględniania zmiennej jaką jest czas trwania terapii wskazała, że pacjenci otrzymujący ZOL w porównaniu z grupą kontrolną byli istotnie statystycznie mniej narażeni na ryzyko dowolnego złamania, a także złamań kręgowych, pozakręgowych oraz złamań o lokalizacji okołobiodrowej. Dla złamań bez podziału na umiejscowienie raportowano 31% redukcję częstości złamań w grupie otrzymującej ZOL. [83]

Ze względu na rodzaj przedstawionych w publikacji danych w walidacji możliwe było jedynie uwzględnienie wyznaczonej wartości redukcji powikłań kostnych u pacjentów stosujących kwas zoledronowy w porównaniu do pacjentów nieleczonych bisfosfonianami. Na potrzeby porównania założono, że grupa pacjentów niestosujących bisfosfonianów jest grupą określoną w analizie jako „brak leczenia”.

Tabela 84.
Różnica w liczbie powikłań kostnych u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do braku leczenia

Autor	Powikłania kostne
	Różnica [%]
Henk 2012	31%
Wyniki niniejszej analizy	■

Redukcja liczby powikłań kostnych wyznaczona w prezentowanym badaniu wynosi 31% dla kwasu zoledronowego w porównaniu do braku leczenia. ■

7. PODSUMOWANIE

Podsumowanie efektywności klinicznej

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności średnia długość życia skorygowana jakością wynosi [REDACTED]

Zastosowanie terapii kwasem zoledronowym [REDACTED]

Podsumowanie efektywności ekonomicznej

Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego wynoszą [REDACTED]

Wysokość współczynnika ICUR wynosi dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, [REDACTED]

Współczynniki CUR wynoszą dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

[REDACTED]

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

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów wynoszą [REDACTED]

[REDACTED]

Wysokość współczynnika ICUR wynosi dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

[REDACTED]

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, wynosi średnio [REDACTED]

[REDACTED]

Współczynniki CUR wynoszą dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego wynoszą [REDACTED]

[REDACTED]

Wysokość współczynnika ICUR wynosi dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

[REDACTED]

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, [REDACTED]

Współczynniki CUR wynoszą dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

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

Całkowite koszty związane z prewencją powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów wynoszą [REDACTED]

Wysokość współczynnika ICUR wynosi dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

Progowa cena zbytu netto kwasu zoledronowego, przy której współczynnik ICUR nie przekracza progu opłacalności, wynosi [REDACTED]

Współczynniki CUR wynoszą dla kwasu zoledronowego [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted content]

8. WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

- Charakterystyki populacji wejściowej oparto na danych zaczerpniętych z rejestru duńskiego. Polska populacja pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym RGK z przerzutami do kości może różnić się od populacji duńskiej, powodując rozbieżności między oszacowaniami niniejszej analizy a rzeczywistymi kosztami.
- Okres badań RCT, na podstawie których oceniano skuteczność poszczególnych interwencji, nie przekraczał 24 miesięcy. Ekstrapolacja wyników badań na dożywni horyzont czasowy może nie odpowiadać rzeczywistemu przebiegowi choroby.
- Z powodu braku danych dotyczących kształtowania się w czasie prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych, koszt ich leczenia oszacowano na początku symulacji. W rzeczywistości częstość występowania działań niepożądanych jest prawdopodobnie ściśle uzależniona od czasu ekspozycji na lek.
- Nie odnaleziono danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, w związku z czym pominięto zmiany użyteczności związane z tymi zdarzeniami.
- Efektywność analizowanych interwencji oparto na danych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, w których w sposób bezpośredni porównywano jedynie kwas zoledronowy z denosumabem.
- W badaniach klinicznych, na których oparto ocenę skuteczności analizowanych interwencji, występowały różnice w definicji SRE (np. w przypadku pamidronianu wśród powikłań kostnych wyróżniono hiperkalcemię).
- Koszty leczenia powikłań oraz działań niepożądanych zostały oszacowane na podstawie przyjętych założeń oraz odnalezionych publikacji na temat postępowania z pacjentami w przypadku wystąpienia złamań i poszczególnych działań niepożądanych.
- Przyjęto wartość punktową wynoszącą 7 punktów dla wizyty ambulatoryjnej w przypadku leczenia SRE, założono, że w przypadku ambulatoryjnego leczenia SRE zakres wizyty powinien uwzględniać badania RTG. Tego typu badanie wchodzi w zakres porady specjalistycznej II rodzaju wycenionej na 7 punktów.
- Założono, że każdy pacjent u którego wystąpi złamanie będzie korzystał ze sprzętu ortopedycznego.
- Udział leczenia chirurgicznego w przypadku leczenia martwicy (osteonekrozy) kości szczęki oparto na danych z badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych (mogą występować różnice w dostępie do poszczególnego leczenia w porównaniu do warunków polskich).

- Przyjęto, że koszt cząsteczek pobudzających erytropoezę podawanych w ramach leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworami uwzględniony jest w ramach hospitalizacji z grup S05 oraz S06.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej było porównanie opłacalności kwasu zoledronowego z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. W ramach analizy dokonano porównań z brakiem leczenia, refundowanymi komparatorami: kwasem pamidronowym i kłodronowym oraz nierefundowanym denosumabem. Wykonano analizę kosztów-użyteczności. Na potrzeby analizy zaprojektowano kohortowy model Markowa z uwzględnieniem czasu.

Głównymi źródłami danych dotyczących przeżycia oraz efektywności leczenia w modelu był rejestr duński Nørgaard 2010 [7] oraz badania randomizowane Saad 2002 [11], Saad 2004 [48] oraz Fizazi 2011 [49]. Należy zwrócić uwagę, iż charakterystyki populacji oraz dane dotyczące śmiertelności oparto na rejestrze duńskim. Nie odnaleziono wiarygodnych źródeł informacji dotyczących pacjentów polskich. Zaznaczyć trzeba, że sposób postępowania z pacjentem w Polsce, gdzie nie są refundowane terapie o potwierdzonej skuteczności może się znacząco różnić, co sprawia, iż dane duńskie mogą nie oddawać w pełni przebiegu choroby pacjentów polskich. Rejestr ten okazał się jednak najbardziej szczegółowym z odnalezionych źródeł danych dotyczących praktyki leczenia pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

W analizie klinicznej Rogóż-Sitek 2013 [1] nie wykazano istotnej statystycznie przewagi kwasu pamidronowego ani kwasu kłodronowego w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących występowania powikłań kostnych, wykazano natomiast istotną statystycznie redukcję liczby powikłań kostnych w przypadku porównaniu kwasu zoledronowego z placebo. Z tego powodu zdecydowano przyjąć w modelu efektywność na poziomie placebo dla kwasu kłodronowego oraz pamidronowego. Wykorzystano dane z badań Saad 2002 oraz Saad 2004. W przypadku porównania kwasu zoledronowego z denosumabem wykorzystano dane z badania Fizazi 2011.

W celu przypisania użyteczności poszczególnym stanom modelu wykonano przegląd systematyczny. Ostatecznie wykorzystano dane z badania Weinfurt 2005 [51] jako najbardziej adekwatne ze względu na populację badania oraz szczegółowość zamieszczonych danych.

W wyniku przeprowadzonego modelowania otrzymano różnicę w latach życia skorygowanych jego jakością wynoszącą [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy podkreślić, że w dwóch z odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analizach (Botteman 2010 [81], Carter 2011 [80]) uzyskano różnicę w

QALY w przypadku porównania z [REDACTED] wynoszącą 0,03566

QALY. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. BIBLIOGRAFIA

1. Rogóż-Sitek A, Olewińska E, Michalska M, et al. Kwas zoledronowy (Zomikos®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.
2. Stasiewicz D, Et al. Epidemiologia oraz czynniki ryzyka rozwoju raka gruczołu krokowego. *Pol Merk Lek.* 2012; 195:163–167.
3. Heidenreich A, Et al. Guidelines on prostate Cancer. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf.
4. Krzakowski M, Et al. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2009 r.* 2009.
5. Krajowy rejestr nowotworów. <http://85.128.14.124/krm/>.
6. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatonski W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2009.pdf>.
7. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology.* 2010; 184(1):162–167.
8. Drosik K, Krzakowski M, Jarosz J, et al. Bisfosfoniary w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej.* 2006; 2(4):152–164.
9. Jensen A, Jacobsen J, Nørgaard M, et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer.* 2011; 11(1):29.
10. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2003; 21(0732-183X (Print)):4277–4284.
11. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002; 94(19):1458–1468.
12. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer [abstract no. LBA4507]. *Journal of Clinical Oncology.* 2010; 28:951.
13. NICE. Metastatic spinal cord compression. Guidance/Clinical Guidelines, <http://www.nice.org.uk/> (5.12.2012).
14. Buss T, Et al. Hiperkalcemia a kontrola objawów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Polska Medycyna Paliatywna.* 2006; 5:34–38.
15. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research.* 2006; 12(20):6243s–6249s.
16. Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdansk <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>.
17. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.* W. Warszawa 2011.
18. Theriault RL, Theriault RL. Biology of bone metastases. *Cancer Control.* 2012; 19:92–101.
19. Rolski J, Pawlicki M. Błędy przy rozpoznawaniu i leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. *Wspolcz. Onkologia.* 2004; (8):25–28.
20. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2008; 19(6):733–759.
21. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000; 18(6):1378–1391.
22. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002; 20(17):3719–3736.
23. Charakterystyka produktu leczniczego Zomikos. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-06-25_29%2005%2012_Zomikos_ChPL_PL-H-0191-001-DC%20clean.pdf.

24. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego Zometa.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf.
25. Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lipcu 2012r.
http://bip.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3577/original/Biuletyn_2012-07_EAN.pdf?1347883349.
26. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_4_26102012.pdf.
27. Wykaz leków w Polsce. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=0>.
28. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 31 marca 2011 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_cza_10052011.pdf.
29. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Kraków-Warszawa kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (2.2.2010).
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
31. Charakterystyka produktu leczniczego (Xgeva) denozumab.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf (12.12.2012).
32. Charakterystyka produktu leczniczego Bonefos. http://leki.urpl.gov.pl/files/Bonefos_kaps_400.pdf.
33. Charakterystyka produktu leczniczego Sindronat. http://leki.urpl.gov.pl/files/Sindronat_400_mg.pdf.
34. bonefos_koncentrat_ulozka.pdf (Obiekt application/pdf).
http://www.szpiczak.bialystok.pl/bonefos_koncentrat_ulozka.pdf (8.11.2012).
35. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_28062012.pdf.
36. Charakterystyka produktu leczniczego (Aredia) pamidronian. http://onkologia-online.pl/upload/1/29/Aredia_60.php.pdf (8.11.2012).
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego (Pamidia).
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-02-16_pamidia%203%20ch.pdf (8.11.2012).
38. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamidronat medac) pamidronian.
http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamidronat_medac.pdf (8.11.2012).
39. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamidronat-ratiopharm) pamidronian. http://onkologia-online.pl/upload/1/295/Pamidronat_ratiopharm.PDF (8.11.2012).
40. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamifos) pamidronian. http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamifos_30.pdf (8.11.2012).
41. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamisol) pamidronian.
[http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lB/charakterystyka/2012-10-16_SPC_Pamisol\(9mg-m\)_VarlB029_Fianl-clean.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lB/charakterystyka/2012-10-16_SPC_Pamisol(9mg-m)_VarlB029_Fianl-clean.pdf) (8.11.2012).
42. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamistad) pamidronian.
[http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lB/charakterystyka/2012-10-02_SPC_Pamistad_3mg-m\)_VarlB024_2012-09-07.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/lB/charakterystyka/2012-10-02_SPC_Pamistad_3mg-m)_VarlB024_2012-09-07.pdf) (8.11.2012).
43. Charakterystyka produktu leczniczego (Pamitor) pamidronian. <http://leki.urpl.gov.pl/files/Pamitor.pdf> (8.11.2012).
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://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=p&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (10.1.2013).
45. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/uorl_20110696.pdf (20.2.2013).
46. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto.
<http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20001141188+art.+5&type=3> (20.2.2013).
47. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13488_PLK_HTML.htm (12.2.2013).

48. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96(11):879–882.
49. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011; 377(9768):813–822.
50. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *International Urology and Nephrology*. 1992; 24(0301-1623 (Print)):159–166.
51. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2005; 16(0923-7534 (Print)):579–584.
52. Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *The Journal of urology*. 2004; 171(4):1537–1542.
53. Matza LS, Chung K, Van Brunt K, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2013;
54. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=0&ma=031579> (7.3.2013).
55. Komunikat NFZ - wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lisopad 2012). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5331> (7.3.2013).
56. Zarządzenie Nr 71/2012/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5164> (22.2.2013).
57. Informator o umowach - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (22.2.2013).
58. Statystyki JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgpl> (12.2.2013).
59. Melton LJ 3rd, Lieber MM, Atkinson EJ, et al. Fracture risk in men with prostate cancer: a population-based study. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011; 26(8):1808–1815.
60. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Breast cancer research and treatment*. 2012; 131(1):231–238.
61. Gunther O, Body JJ, Sleeboom H, et al. Health Resource Utilisation Associated with skeletal-related events in patients with bone metastases: Results from a retrospective, multinational european study. *ISPOR 14th Annual European Congress*; 5 listopad 2011; Madrid, Spain. .
62. Zarządzenie Nr 90/2012/DSOZ - Zarządzenia Prezesa - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5232> (12.2.2013).
63. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=635&ma=013519> (12.2.2013).
64. Drozdowska. Martwica zuchwy. *Endokrynologia Polska*. 2011; 62(III):
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. BIL - Strona główna. <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start> (12.2.2013).
67. Indeks leków MP. <http://indeks.mp.pl/> (12.2.2013).
68. Sporniak - Tutak K, Myśliwiec L. Zapalenia kości szczęk – stały problem kliniczny. *JOURNAL OF STOMATOLOGY* <http://czas.stomat.net/?nr=21&id=259> (14.2.2013).
69. Jakubas-Kwiatkowska. Hipokalcemia w praktyce klinicznej — przyczyny, objawy i leczenie. <http://czasopisma.viamedica.pl/chsin/article/view/12189/10067>.
70. Maria Podolak-Dawidziak. Kliniczne znaczenie niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej | Podolak-Dawidziak | Onkologia w Praktyce Klinicznej. <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/view/9394> (5.2.2013).
71. Pawlak. Niedokrwistość w przebiegu choroby nowotworowej – diagnostyka i leczenie. <http://www.termedia.pl/Niedokrwistosc-w-przebiegu-choroby-nowotworowej-8211-diagnostyka-i-leczenie,3,7130,0,0.html> (5.2.2013).
72. Winczura. Rekombinowana ludzka erytropoetyna w leczeniu niedokrwistości u chorych na nowotwory: nadzieje i zagrożenia | Winczura | Onkologia w Praktyce Klinicznej. <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/view/9336/7954> (5.2.2013).

73. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Rybaltowski M, et al. The Polish Cancer Anemia Survey (POLCAS): a retrospective multicenter study of 999 cases. *International journal of hematology*. 2009; 89(3):276–284.
74. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2004; 40(15):2293–2306.
75. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie określenia wysokości opłat za krew i jej składniki w 2013 r. <http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2012/958/1> (12.2.2013).
76. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹, Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (11.6.2012).
77. Snedecor SJ, Carter JA, Kaura S, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal of medical economics*. 2013; 16(1):19–29.
78. Stopeck A, Rader M, Henry D, et al. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *Journal of medical economics*. 2012; 15(4):712–723.
79. Xie J, Namjoshi M, Wu EQ, et al. Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*. 2011; 17(8):621–643.
80. Carter JA, Joshi A, Kaura S, et al. Cost effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in hormone-refractory prostate cancer patients in France, Germany, Portugal, and the Netherlands. *Journal of medical economics*. 2011; 14(3):288–298.
81. Botteman. Analysis of the cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in patients with prostate cancer and bone metastases: A comparison across four European countries. - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=51901 (21.2.2013).
82. Botteman. Cost-effectiveness of zoledronic acid vs. pamidronate in the management of hormone refractory prostate cancer (HRPC) patients with bone metastases. - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=40&abstractID=34391 (21.2.2013).
83. Henk HJ, Kaura S. Assessment of zoledronic acid treatment patterns and clinical outcomes in patients with bone metastases from genitourinary cancers. *Journal of medical economics*. 2012; 15(1):185–194.
84. Spence MM, Hui RL, Chan J, et al. Risk of skeletal-related events in patients with advanced prostate cancer treated with pamidronate or zoledronic acid. *The Annals of pharmacotherapy*. 2010; 44(9):1384–1388.
85. Gálvez R, Ribera V, González-Escalada JR, et al. Analgesic efficacy of zoledronic acid and its effect on functional status of prostate cancer patients with metastasis. *Patient preference and adherence*. 2008; 2:215–224.
86. Sherer JT, Adamus AT. Outcomes of patients with prostate cancer receiving zoledronic acid or pamidronate for prevention of skeletal-related events. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(2):207–217.
87. Vordos D, Paule B, Vacherot F, et al. Docetaxel and zoledronic acid in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU International*. 2004; 94(4):524–527.
88. Carter JA, Botteman MF. Health-economic review of zoledronic acid for the management of skeletal-related events in bone-metastatic prostate cancer. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2012; 12(4):425–437.
89. Cunio Machado Fonseca M, Tannus Branco de Araújo G, Etto H, et al. Economic Evaluation of Clodronate and Zoledronate in Patients Diagnosed With Metastatic Bone Disease From the Perspective of Public and Third Party Payors in Brazil. *Clinical Therapeutics*. 2011; 33(11):1769–1780.e2.
90. Dranitsaris G, Hsu T. Cost utility analysis of prophylactic pamidronate for the prevention of skeletal related events in patients with advanced breast cancer. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 1999; 7(4):271–279.
91. Matza. Health state utilities for skeletal-related events associated with bone metastases. - ASCO. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=84283 (21.2.2013).
92. Broder M, Gutierrez B, Linhares Y, et al. Systematic review of skeletal related events in prostate cancer. *Value in Health*. 2011; 14(7):A437.
93. Fassler P, Holmstrom S, Van Engen A. PCN130 Utility Weights for Skeletal Related Events in Castration Resistant Prostate Cancer. *Value in Health*. 2011; 14(7):A458.
94. Botteman MF, Meijboom M, Foley I, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to

- France, Germany, and the United Kingdom. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care*. 2011; 12(6):575–588.
95. Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, et al. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; 18(1):72–79.

12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu zoledronowego	20
Tabela 2.	Preparaty kwasu zoledronowego dostępne w Polsce [27, 28]	21
Tabela 3.	Podsumowanie wyboru komparatora dla kwasu zoledronowego w ramach analiz HTA	22
Tabela 4.	Najczęściej występujące działania niepożądane denosumabu	23
Tabela 5.	Preparaty denosumabu dostępne w Polsce [27, 31]	23
Tabela 6.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu kłodronowego	24
Tabela 7.	Preparaty kwasu kłodronowego dostępne w Polsce [1, 27]	25
Tabela 8.	Najczęściej występujące działania niepożądane kwasu pamidronowego	26
Tabela 9.	Preparaty kwasu pamidronowego dostępne w Polsce [1, 27]	27
Tabela 10.	Charakterystyka populacji wejściowej	36
Tabela 11.	Dawkowanie i częstotliwość podawania substancji czynnych	37
Tabela 12.	Odsetek pacjentów przerywających leczenie (miesięcznie)	38
Tabela 13.	Parametry funkcji przeżycia pacjentów	39
Tabela 14.	Parametry funkcji czasu do wystąpienia powikłania kostnego	40
Tabela 15.	Prawdopodobieństwa warunkowe wystąpienia powikłań kostnych – wartości bazowe	41
Tabela 16.	Współczynniki HR prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego powikłania kostnego	42
Tabela 17.	Współczynniki OR prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań kostnych	42
Tabela 18.	Współczynniki OR – poszczególne warianty analizy wrażliwości	44
Tabela 19.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	44
Tabela 20.	Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie	46
Tabela 21.	Koszt poszczególnych substancji czynnych	47
Tabela 22.	Miesięczny koszt suplementacji wapnia i witaminy D	48
Tabela 23.	Koszt ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	49
Tabela 24.	Udział poszczególnych rodzajów złamań w populacji docelowej analizy ze względu na ich umiejscowienie	50
Tabela 25.	Wycena świadczeń w przypadku zachowawczego leczenia złamań patologicznych - ambulatorium	51
Tabela 26.	Dane dotyczące liczby wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji wśród pacjentów ze złamaniami	52
Tabela 27.	Wykaz procedur uwzględnionych do oszacowania średniego kosztu leczenia kompresji kręgu	52
Tabela 28.	Dane dotyczące liczby wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji wśród pacjentów z kompresją kręgu	53
Tabela 29.	Wycena zabiegu radioterapii (za cały cykl leczenia)	53
Tabela 30.	Wycena hospitalizacji do radioterapii	54
Tabela 31.	Dane dotyczące liczby hospitalizacji wśród pacjentów poddanych radioterapii	54
Tabela 32.	Wykaz procedur uwzględnionych do oszacowania średniego kosztu chirurgii zmian nowotworowych	55
Tabela 33.	Dane dotyczące liczby wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji wśród pacjentów poddanych chirurgii kości związanej ze zmianami nowotworowymi	55
Tabela 34.	Średni koszt przedmiotów ortopedycznych stosowanych w przypadku leczenia ambulatoryjnego powikłań kostnych	56
Tabela 35.	Wyznaczenie średnich kosztów leczenia powikłań kostnych w populacji docelowej analizy	56
Tabela 36.	Odsetek przeprowadzanych operacji chirurgicznych wśród pacjentów z osteonekrozą kości szczęki – Wilkinson 2007	58

Tabela 37.	Średnie koszty leczenia farmakologicznego pacjentów z ONJ.....	59
Tabela 38.	Wycena świadczeń uwzględnionych w oszacowaniach kosztów chirurgicznego leczenia ONJ.....	59
Tabela 39.	Średni koszt leczenia ONJ	60
Tabela 40.	Średni koszt leczenia hipokalcemii w ramach hospitalizacji.....	61
Tabela 41.	Uwzględnione udziały pacjentów z niedokrwistością ze względu na rodzaj stosowanego leczenia – Wojtukiewicz [73].....	62
Tabela 42.	Wycena grup S05 oraz S06 oraz liczba wystąpień w 2011 roku.....	62
Tabela 43.	Koszt leczenia preparatami żelaza.....	63
Tabela 44.	Wycena hospitalizacji związanej z przetaczaniem koncentratu KKCZ – katalog świadczeń odrębnych.....	64
Tabela 45.	Koszt koncentratów KKCZ	64
Tabela 46.	Średni koszt leczenia niedokrwistości.....	64
Tabela 47.	Koszty leczenia działań niepożądanych.....	65
Tabela 48.	Wyniki oceny klinicznej	66
Tabela 49.	Inkrementalne wyniki oceny klinicznej.....	67
Tabela 50.	Wyniki oceny ekonomicznej – koszty całkowite – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	67
Tabela 51.	Wyniki oceny ekonomicznej – koszty z podziałem na kategorie – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	68
Tabela 52.	Inkrementalne wyniki oceny ekonomicznej – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	68
Tabela 53.	Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	69
Tabela 54.	Wyniki oceny ekonomicznej – koszty całkowite – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	69
Tabela 55.	Wyniki oceny ekonomicznej – koszty z podziałem na kategorie – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	70
Tabela 56.	Inkrementalne wyniki oceny ekonomicznej – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	71
Tabela 57.	Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	71
Tabela 58.	Wyniki oceny ekonomicznej – koszty całkowite – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	72
Tabela 59.	Wyniki oceny ekonomicznej – koszty z podziałem na kategorie – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	72
Tabela 60.	Inkrementalne wyniki oceny ekonomicznej – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	73
Tabela 61.	Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	73
Tabela 62.	Wyniki oceny ekonomicznej – koszty całkowite – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS.....	73
Tabela 63.	Wyniki oceny ekonomicznej – koszty z podziałem na kategorie – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS.....	74
Tabela 64.	Inkrementalne wyniki oceny ekonomicznej – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS.....	75
Tabela 65.	Współczynniki kosztów-użyteczności dla poszczególnych terapii – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS.....	75
Tabela 66.	Zestawienie wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości	94
Tabela 67.	Wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	96
Tabela 68.	Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	97
Tabela 69.	Wyniki analizy wrażliwości – inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	98
Tabela 70.	Wyniki analizy wrażliwości – współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	99
Tabela 71.	Wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	100

Tabela 72.	Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	101
Tabela 73.	Wyniki analizy wrażliwości – inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	103
Tabela 74.	Wyniki analizy wrażliwości – współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS.....	104
Tabela 75.	Wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	106
Tabela 76.	Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	107
Tabela 77.	Wyniki analizy wrażliwości – inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	108
Tabela 78.	Wyniki analizy wrażliwości – współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	109
Tabela 79.	Wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	110
Tabela 80.	Inkrementalne wyniki analizy wrażliwości – koszty i efekty zdrowotne – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	111
Tabela 81.	Wyniki analizy wrażliwości – inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS.....	113
Tabela 82.	Wyniki analizy wrażliwości – współczynniki kosztów-użyteczności – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS.....	114
Tabela 83.	Dane dotyczące liczby SRE oraz QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych dot. kwasu zoledronowego.....	115
Tabela 84.	Różnica w liczbie powikłań kostnych u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym w porównaniu do braku leczenia	117
Tabela 85.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej.....	137
Tabela 86.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – analizy ekonomiczne.....	140
Tabela 87.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących analiz ekonomicznych dotyczących prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w bazie Medline	140
Tabela 88.	Słowa kluczowe użyte w przeszukanych bazach	142
Tabela 89.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące prewencji SRE w populacji pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości – interwencja: kwas zoledronowy.....	145
Tabela 90.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności	148
Tabela 91.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród pacjentów z powikłaniami kostnymi występującymi w wyniku przerzutów kostnych u pacjentów z rakiem w bazie Medline	149
Tabela 92.	Użyteczności stanów zdrowia – przegląd systematyczny – publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów	152
Tabela 93.	Wartości użyteczności otrzymane na podstawie badania prospektywnego – Weinfurt 2005 [51].....	153
Tabela 94.	Wartości użyteczności otrzymane na podstawie badania prospektywnego (kwestionariusz EQ-5D) – Reed 2004 [52]	153
Tabela 95.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Matza 2013 [53].....	155
Tabela 96.	Procedury uwzględnione w wyznaczeniu kosztów dotyczących złamań patologicznych	156
Tabela 97.	Wykaz ortez wraz z wysokością refundacji	158

Spis wykresów

Wykres 1.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	77
Wykres 2.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs kwas kłodronowy – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	77
Wykres 3.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	78

Wykres 4.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	78
Wykres 5.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs denosumab – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	79
Wykres 6.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs denosumab – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	79
Wykres 7.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs brak leczenia – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	80
Wykres 8.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs brak leczenia – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS	80
Wykres 9.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs kwas klodronowy – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	81
Wykres 10.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs kwas klodronowy – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	81
Wykres 11.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	82
Wykres 12.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	83
Wykres 13.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs denosumab – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	83
Wykres 14.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs denosumab – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	84
Wykres 15.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs brak leczenia – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	84
Wykres 16.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs brak leczenia – perspektywa NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS	85
Wykres 17.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs kwas klodronowy – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	86
Wykres 18.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs kwas klodronowy – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	86
Wykres 19.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	87
Wykres 20.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	87
Wykres 21.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs denosumab – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	88
Wykres 22.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs. denosumab – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	88
Wykres 23.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs brak leczenia – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	89
Wykres 24.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs brak leczenia – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS	89
Wykres 25.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs kwas klodronowy – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	90
Wykres 26.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs kwas klodronowy – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	90
Wykres 27.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	91
Wykres 28.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	91
Wykres 29.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs denosumab – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	92
Wykres 30.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs denosumab – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	92
Wykres 31.	Wyniki PSA – kwas zoledronowy vs brak leczenia – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	93
Wykres 32.	Krzywa opłacalności – kwas zoledronowy vs brak leczenia – perspektywa NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS	93

Spis schematów

Schemat 1. Schemat selekcji badań – przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	143
Schemat 2. Schemat selekcji badań – przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	151

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat PICO określający zakres analizy ekonomicznej.....	12
Rysunek 2. Schemat modelu Markowa.....	31
Rysunek 3. Funkcje przeżycia dla podgrupy pacjentów z powikłaniami kostnymi oraz pacjentów bez powikłań kostnych.....	39
Rysunek 4. Funkcje czasu do wystąpienia powikłania kostnego	40

13. ZGODNOŚĆ OPRACOWANIA Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI DLA ANALIZY EKONOMICZNEJ

Tabela 85.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy ekonomicznej

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków, poziom i rodzaj finansowania zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w lutym 2013 r. (por. rozdz. 4.7), skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych interwencji ocenione na podstawie analizy klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku [1]
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
analizę podstawową	Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 5.1, 5.2
analizę wrażliwości	Wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5.3
przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.1, 5.2
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5.1, 5.2
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4; arkusze Parametry i ParametryTab w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Główne założenia modelu: rozdz. 3.7.1, szczegółowe założenia dotyczące kalkulacji wartości: rozdz. 4
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawianie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.		Nie dotyczy
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<p>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p> <hr/> <p>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>	<p>Wyniki analizy podstawowej – rozdz. 5.1, 5.2;</p> <p>wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5.3</p>
§ 5.6		
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>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</p> <hr/> <p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <hr/> <p>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.</p>	<p>Nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy</p>
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 3.8
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 14.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		<p>Podsumowanie zakresów zmienności – rozdz. 3.11, arkusze Parametry i ParametryTab w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy; odwołania do miejsc w dokumencie z uzasadnieniem zakresów – Tabela 66; wyniki analizy wrażliwości – rozdz. 5.3</p>
uzasadnienie zakresów zmienności		
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Wyniki analizy z obu wymaganych perspektyw – rozdz. 5
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 3.3

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Spis kwerend – Tabela 87, Tabela 91 Diagramy - Schemat 1, Schemat 2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Wszystkie źródła danych zebrane w rozdziale Bibliografia
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

14. ANEKS

14.1. Strategie wyszukiwania

14.1.1. Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych

Aby zidentyfikować przeprowadzone dotychczas analizy ekonomiczne dotyczące populacji docelowej przeszukano systematycznie następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee),
- SMC (Scottish Medicines Consortium),
- CEAR (Cost-Effectiveness Analyses Registry),
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects).

Dodatkowo zdecydowano się przeszukać niesystematycznie zasoby Internetu. Zaprojektowaną strategię wyszukiwania w bazie MEDLINE, wraz z liczbą wyszukanych rekordów dla uwzględnionych słów kluczowych, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 87). Przeszukanie przeprowadzono dnia 11.02.2013 roku.

Poniżej w tabeli (Tabela 86) przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych publikacji dotyczących analiz ekonomicznych.

Tabela 86.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – analizy ekonomiczne

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja z rakiem gruczołu krokowego, Przerzuty do kości, Występowanie powikłań kostnych, Analiza ekonomiczna Wpływ podawania kwasu zoledronowego	Opracowania wtórne i pogładowe, Populacja nie obejmująca pacjentów z rakiem prostaty,

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących analiz ekonomicznych dotyczących prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych rekordów
#50	((#33) AND #37) AND #49	38

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych rekordów
#49	((((((((#38) OR #39) OR #40) OR #41) OR #42) OR #43) OR #44) OR #45) OR #46) OR #47) OR #48) OR #49) OR #50) OR #51) OR #52	664441
#48	economical	14210
#47	economics	571122
#46	economic	641321
#45	"cost-benefit"	58924
#43	cost-consequences	197
#41	"cost-minimization"	602
#40	"cost effectiveness"	31469
#38	"cost utility"	2159
#37	((#34) OR #35) OR #36	2725
#36	zoledronate	2723
#35	zoledronic	2493
#34	"zoledronic acid"	2491
#33	(#23) AND #32	507
#32	(((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31	1946
#31	"skeletal related event"	83
#30	SRE	1300
#29	Skeletal-Related Side Effect	10
#28	"Skeletal Related Side Effect"	144
#27	"skeletal related events"	505
#26	"skeletal-related event"	83
#25	SREs	409
#24	"Skeletal event"	20
#23	((#9) AND #15) AND #22	51343
#22	(((((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21	922980
#21	Bone*	697614
#20	Bone	908137

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba odnalezionych rekordów
#19	Tissue, Bone	533475
#18	"Bone Tissues"	954
#17	"Bone Tissue"	10484
#16	Bones	478428
#15	((((#10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	802691
#14	metastasis	224854
#13	metastases	236581
#12	metastatic	638965
#11	metastasized	168242
#10	metastasize	168462
#9	(((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8	3059055
#8	carcinoma	663741
#7	neoplasm	2457731
#6	cancer*	1167480
#5	tumor*	1058646
#4	cancers	2451922
#3	cancer	2733377
#2	tumors	2493175
#1	tumor	702750

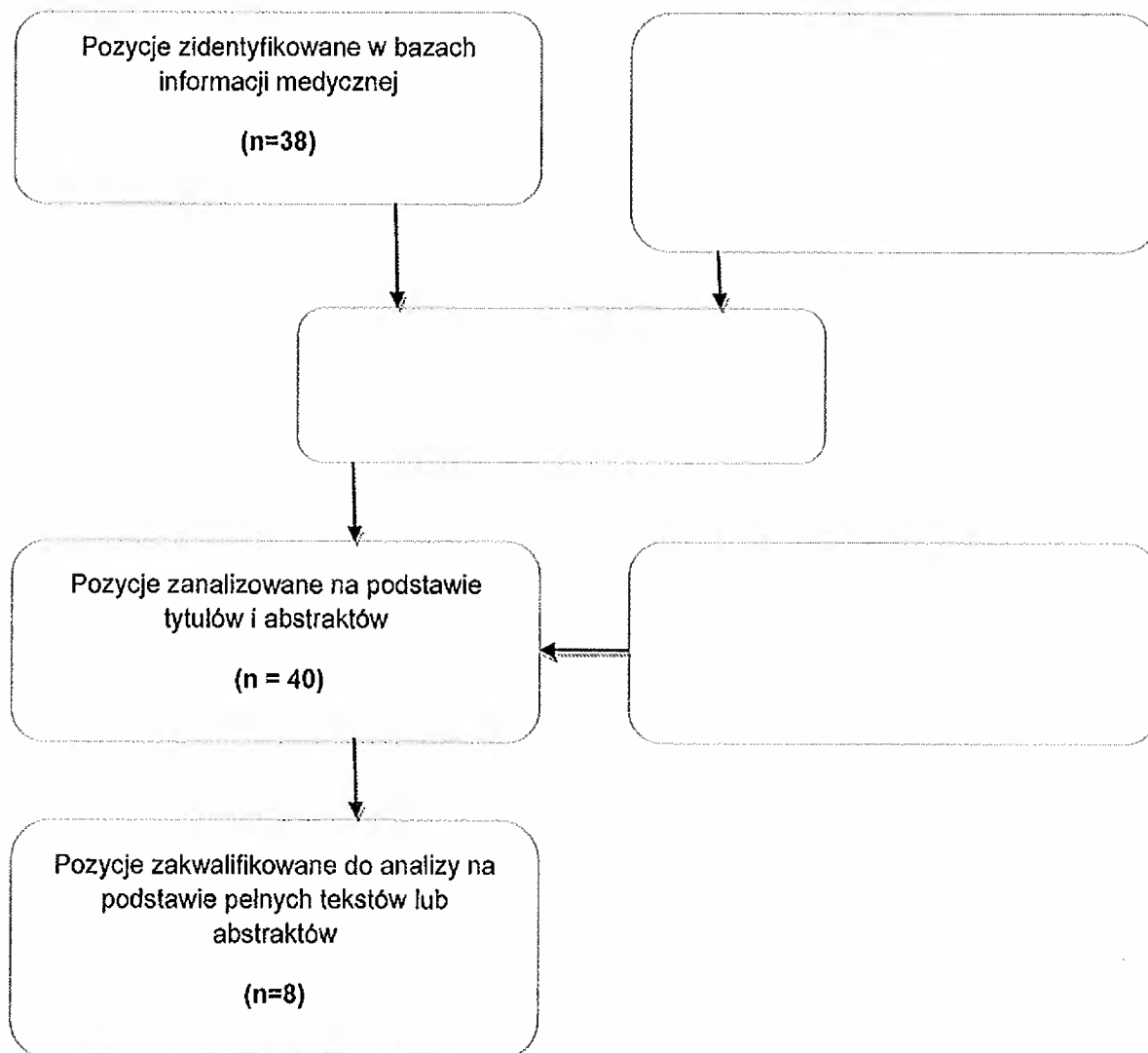
*zastosowane filtry: Abstract available; Humans; English; French; German; Italian; Polish

Tabela 88.
Słowa kluczowe użyte w przeszukanych bazach

Baza	Słowa kluczowe
CEAr	„SRE”
ISPOR	„SRE”
DARE/NICE	„zoledronate”, „zoledronic”
CADH/ PBAC/ SMC	„zoledronate”, „zoledronic”
AOTM	„kwas zoledronowy”

Schemat selekcji badań dotyczących odnalezionych analiz ekonomicznych w analizowanej populacji docelowej przedstawiono poniżej (Schemat 1).

Schemat 1.
Schemat selekcji badań – przegląd systematyczny analiz ekonomicznych



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych zasobów Internetu odnaleziono łącznie 40 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 8 publikacji spełniających kryteria włączenia i wykluczenia opisane w tabeli powyżej (Tabela 86. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – analizy ekonomiczne). Dodatkowo, oprócz pełnych tekstów odnalezionych analiz, uwzględniono również dane opisane w abstraktach. Ze względu na formę tych publikacji dane dotyczące opisanych badań przedstawiono jedynie w formie poglądowej.

W wyniku przeszukania zidentyfikowano jedną publikację obejmującą przegląd modeli ekonomicznych oceniających koszty i skuteczność leczenia kwasem zoledronowym i/lub denosumabem powikłań

kostnych u pacjentów z przerzutami kostnymi raka prostaty Carter 2012 [88]. Powyższy przegląd został wykorzystany w celu walidacji przeprowadzonego przeszukania analiz ekonomicznych przedstawionego w niniejszej analizie. Poniżej w tabeli (Tabela 89) przedstawiono wybrane parametry odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego.

Tabela 89. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące prewencji SRE w populacji pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości – interwencja: kwas zoledronowy

Autor	Tytuł	Intencje	Rodzaj modelowania	Horyzont czasowy/dyskontowanie	Perspektywa	Parametry badane	Wyniki	Populacja	Kraj	Źródła danych dot. użyteczności
Fonseca 2011 [89]	Economic Evaluation of Zoledronate in Patients Diagnosed With Metastatic Bone Disease From the Perspective of Public and Third Party Payers in Brazil	Klodronian , Kwas zoledronowy	Model Markowa - kohortowy	1,5,10 lat	Płatnik publiczny, prywatnych ubezpieczeniowców	koszty całkowite, QALY, koszty leków, koszty wizyt, koszty złamań, liczba SRE, ICER (QALY), ICER (uniknięte SRE)	ICER: Uniknięte SRE : Kwas zoledronowy - interwencją dominującą dla 1,5,10 lat dla obu perspektyw, QALY : Kwas zoledronowy - interwencją dominującą dla 1,5,10 roku z perspektywy płatnika prywatnego (ubezpieczyciela) oraz 5,10 roku z perspektywy płatnika publicznego, dla perspektywy płatnika - horyzont czasowy 1 rok - kwas zoledronowy interwencją opłacalną.	ogólnie przerzuty do kości	Brazylia	Dranitsaris 1999 [90]
Snedecor 2012 [77]	Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A cost-effectiveness analysis	Denosumab, Kwas zoledronowy	Model Markowa	27 miesięcy / 3% rocznie	Płatnik publiczny	Incydenty SRE, przeżycie, QALY, koszty SRE, koszty leków, ICUR	Powikłania kostne: Denosumab 1,036, Kwas zoledronowy 1,277; QALY: Denosumab:0,9306, Kwas zoledronowy: 0,9232; koszty związane z SRE: Denosumab: 8824 \$Kwas zoledronowy: 11,184 \$; koszty leków: Denosumab: 23,144 \$ Kwas zoledronowy: 12,963 \$; całkowite koszty: Denosumab: 31,968 \$,Kwas zoledronowy 24,127 \$). Koszt na uzyskanie 1 Qaly =1,058,741 \$ (denosumab)	rak prostaty	Stany Zjednoczone Ameryki	Weinfurt 2005 [51]

Autor	Tytuł	Interwencje	Rodzaj modelowania	Horizont czasowy/dyskontowanie	Perspektywa	Parametry badane	Wyniki	Populacja	Kraj	Źródła danych dot. użyteczności
Stopeck A 2012 [78]	Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States.	Denosumab, Kwas zoledronowy	model Markowa	dożywni / 3% w skali roku	Płatnik publiczny	Koszt całkowity, Liczba SRE, QALY, ICUR (QALY), ICER (liczba unikniętych SRE)	Koszty w przeliczeniu na QALY denosumab vs kwas zoledronowy w raku prostaty to: 49.405 \$. Koszt na uniknięte SRE to odpowiednio 8 567\$	rak prostaty, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca	Stany Zjednoczone Ameryki	Użyteczność bazowa- z 3 fazy badania pacjentów u których nie wystąpił SRE (brak danych dotyczących referencji do badania, spadek użyteczności na podstawie abstraktu : Matza 2011 [91]
Xie 2011 [79]	Economic Evaluation of Denosumab Compared with Zoledronic Acid in Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients with Bone Metastases	Denosumab, Kwas zoledronowy	Model Markowa - kohortowy	1 rok, 3 lata	Płatnik publiczny (jedynie bezpośrednie koszty)	liczba SREs, ICER (koszt całkowity na uniknięte SREs)	Koszty (1 rok) : Denosumab: 35,341\$ (19,230 \$ koszty leków, 16,11\$ pozostałe) Kwas zoledronowy: 27,528\$ (10,960 \$ koszty leków, 16,569 \$ pozostałe); Liczba SRE na pacjenta(1 rok): Denosumab: 0,49, Kwas zoledronowy: 0,60 ICER/uniknięte SRE: 71,027 \$ (1 rok) 51,319 \$ (3 lata)	rak prostaty	Stany Zjednoczone Ameryki	-
Reed 2004 [52]	Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer.	Placebo (PBO) vs Kwas zoledronowy (ZA) (badano jedynie działanie prewencyjne)	Analiza kosztowo-efektywności i (dane zbierane prospektywnie)	15 miesięcy	płatnik publiczny	ICERs (koszt na uniknięte SRE, koszt na pacjenta bez SRE, koszt na QALY), koszty bezpośrednio, liczba SRE	Koszty bezpośrednio: 5 365\$(ZA) i 5 689\$(PBO), ICERs: 159 200\$ (QALY); 12,300\$ (SRE uniknięte); 51,400\$ (na pacjenta bez SRE w trakcie badania) liczba SRE: 0,78 (ZA); 1,24 (PBO)	Pacjenci z zaawansowanym stadium raka gruczołu krokowego	wielkość odkwo / międzyarodowe	Wyniki z przeprowadzonego badania (EQ-5D) dla 30,60,90 dni przed i po wystąpieniu SRE u pacjentów z wczesniejszymi SRE oraz bez SRE (17% badanych)

Autor	Tytuł	Interwencje	Rodzaj modelowania	Horyzont czasowy/dyskontowanie	Perspektywa	Parametry badane	Wyniki	Populacja	Kraj	Źródła danych dot. użyteczności
Carter 2011 [80]	Cost effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in hormone-refractory prostate cancer patients in France, Germany, Portugal, and the Netherlands	Kwas zoledronowy, placebo	Model decyzyjny	15 miesięcy	Płatnik publiczny	ICER (QALY), koszt całkowity, liczba SRE	Kwas zoledronowy - o 0,759 mniej SREs na pacjenta, 0,03566 więcej QALY, obniżenie kosztów zlamań o 2396 \$ (Francja), 2606 \$ (Niemcy), 3326 \$ (Portugalia), 3617 \$ (Dania), Koszt na QALY: 2430 \$ (Niderlandy) - 36007 \$ (Francja)	rak prostaty	Francja, Niemcy, Portugalia, Dania	Reed 2004 [52]
Botteman 2010 [81]	Analysis of the cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in patients with prostate cancer and bone metastases: A comparison across four European countries.	Kwas zoledronowy, placebo	Model decyzyjny	15 miesięcy	b.d	ICER (QALY), koszt całkowity, liczba SRE	Kwas zoledronowy - SREs na pacjenta: 0,83 dla ZOL vs 1,66 dla placebo, 0,03566 więcej QALY dla ZOL, inkrementalne koszty to €15,770 (Niemcy) oraz €28,648 (Francja)	rak prostaty	Francja, Niemcy, Portugalia, Dania	b.d
Botteman 2006 [82]	Cost-effectiveness of zoledronic acid vs. pamidronate in the management of hormone refractory prostate cancer (HRPC) patients with bone metastases.	Kwas zoledronowy (ZA) vs Pamidronian (PA)	Analiza kosztów-efektywności (model decyzyjny)	dożywni (1,9 lata)	płatnik publiczny	Liczba zlamań, ICER, całkowity koszt leczenia, QALY	Średnia ilość zlamań: u pacjentów leczonych ZA: 2,69, u pacjentów leczonych ZA 1,76. Koszty całkowite to 17 593\$ dla leczenia ZA oraz 19 312\$ dla ZA. ICER: ZA uzyskało 18 343\$ na QALY w porównaniu do PA. QALY: 0,094 [koszty wyrażone w dolarach kanadyjskich]	Pacjenci z opornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.	Kanada	b.d

*Ze względu na duże podobieństwo wyników oraz parametrów prawdopodobnie wyniki w publikacjach Carter 2011 oraz Botteman 2010 oparto na tym samym modelu

14.1.2. Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej

Aby zidentyfikować wartości użyteczności wśród pacjentów z powikłaniami kostnymi w przebiegu raka gruczołu krokowego w sposób systematyczny przeszukano następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee),
- SMC (Scottish Medicines Consortium),
- CEAR (Cost-Effectiveness Analyses Registry),
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects).

Dodatkowo zdecydowano się przeszukać zasoby Internetu. Informacji dotyczących wartości użyteczności u pacjentów z populacji docelowej analizy poszukiwano również w referencjach do publikacji odnalezionych modeli ekonomicznych dotyczących pacjentów z populacji docelowej.

W celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z powikłaniami kostnymi występującymi w wyniku przerzutów kostnych u pacjentów z rakiem w pierwszej kolejności zidentyfikowano główne terminy związane z analizowaną jednostką chorobową, oraz pojęcia stosowane w ocenie jakości życia. Kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 90.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja z powikłaniami kostnymi występującymi w wyniku przerzutów kostnych u pacjentów z rakiem Jakość życia dla stanów w zależności od stanu klinicznego pacjentów	Opracowania wtórne i pogładowe (w przypadku dostępu do danych źródłowych), Publikacja dostępna jedynie w formie abstraktu Brak danych dotyczących jakości życia Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej Niewielka liczebność próby w badaniu (poniżej 30 osób) Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu

Dodatkowo, aby przeszukiwanie uwzględniało publikacje w których ocena jakości życia jest istotnym punktem końcowym przeprowadzonych badań lub przeglądów, zdecydowano się zawęzić obszar poszukiwań do tytułów i abstraktów. Zaprojektowaną strategię wyszukiwania, wraz z liczbą wyszukanych rekordów dla uwzględnionych słów kluczowych przedstawiono w tabeli poniżej. Przeszukanie przeprowadzono dnia 12.02.2013 roku.

Tabela 91.

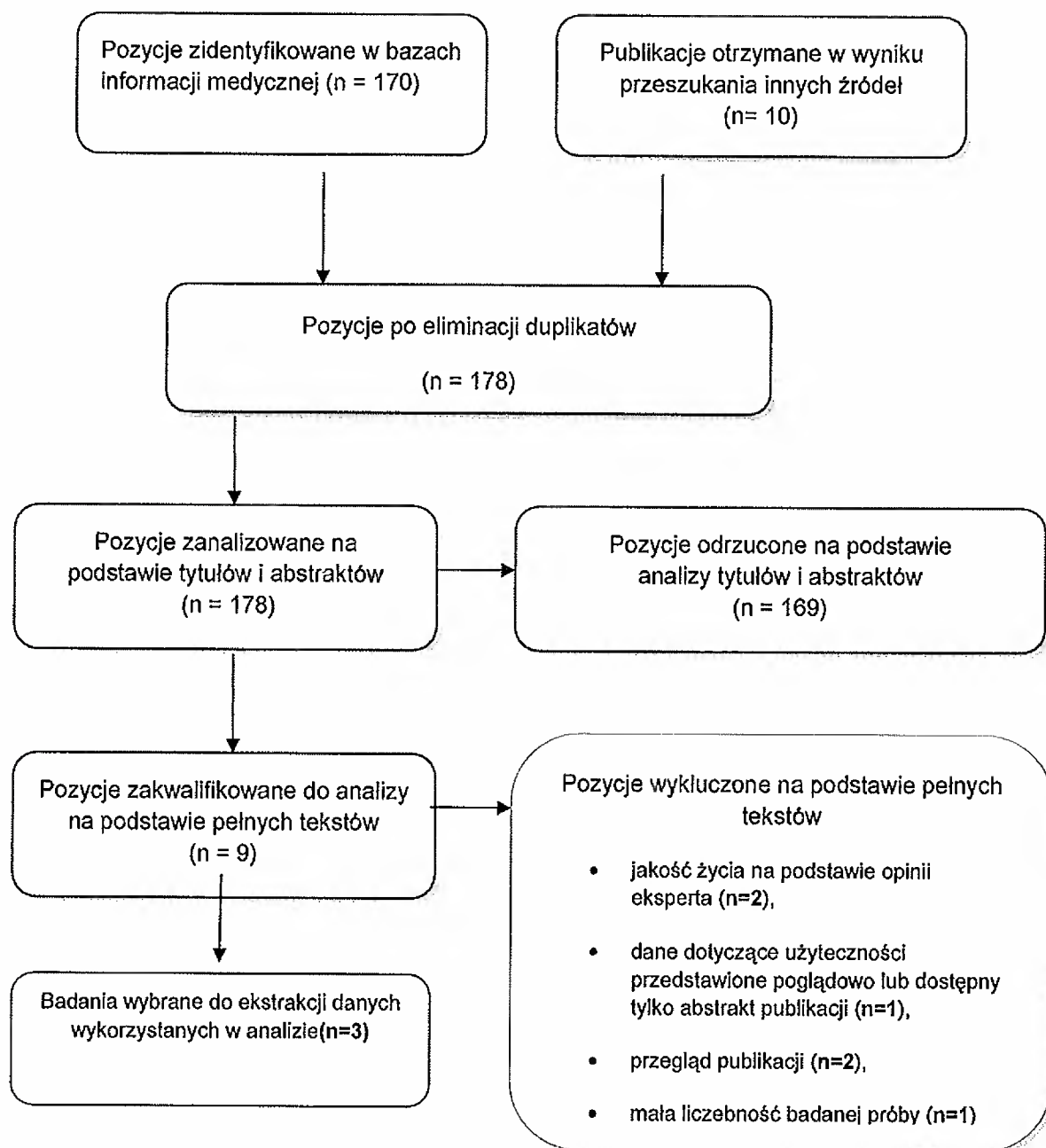
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród pacjentów z powikłaniami kostnymi występującymi w wyniku przerzutów kostnych u pacjentów z rakiem w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#42	((#23) AND #32) AND #41	170
#41	(((((#33) OR #34) OR #35) OR #36) OR #37) OR #38) OR #39) OR #40	1947
#40	"skeletal related event"	83
#39	SRE	1300
#38	Skeletal-Related Side Effect	10
#37	"Skeletal Related Side Effect"	144
#36	"skeletal related events"	505
#35	"skeletal-related event"	83
#34	SREs	410
#33	"Skeletal event"	20
#32	(((((#24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31	273890
#31	HRqol	6275
#30	"health-related quality of life"	19152
#29	" health related quality of life"	19152
#28	qol	16843
#27	QALY	8433
#26	"quality of life"	166870
#25	utilities	3643
#24	utility	103879
#23	((#9) AND #15) AND #22	51432
#22	(((((#16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21	922726
#21	Bone*	697441
#20	Bone	907887
#19	Tissue, Bone	533280
#18	"Bone Tissues"	953

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#17	"Bone Tissue"	10481
#16	Bones	478242
#15	((((#10) OR #11) OR #12) OR #13) OR #14	802434
#14	metastasis	224787
#13	metastases	236527
#12	metastatic	638750
#11	metastasized	168208
#10	metastasize	168426
#9	(((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8	3073083
#8	carcinoma	663594
#7	neoplasm	2457188
#6	cancer*	1167086
#5	tumor*	1058317
#4	cancers	2451389
#3	cancer	2732686
#2	tumors	2492604
#1	tumor	2760777

Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w przypadku wystąpienia powikłań kostnych wśród pacjentów z rakiem i z przerzutami do kości przedstawiono poniżej na schemacie (Schemat 2).

Schemat 2.
Schemat selekcji badań – przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 178 publikacje. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 9 publikacji. W wyniku analizy pełnych tekstów 6 publikacji wykluczono z dalszej analizy. W tabeli poniżej (Tabela 92) przedstawiono publikacje wraz z powodem ich odrzucenia.

Tabela 92.
Użyteczności stanów zdrowia – przegląd systematyczny – publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Tytuł	Powód wykluczenia	Referencja
Matza 2011	Health state utilities for skeletal-related events associated with bone metastases	Dostępny jedynie abstrakt, nie odnaleziono publikacji ze szczegółowym opisem	[53]
Broder 2011	Systematic review of skeletal-related events in prostate cancer	Przegląd publikacji dotyczących wartości użyteczności (wykorzystany w celu walidacji przeprowadzonego przeszukania systematycznego dotyczącego użyteczności)	[92]
Fassler 2011	Utility weights for skeletal related events in castration resistant prostate cancer	Przegląd publikacji dotyczących wartości użyteczności (wykorzystany w celu walidacji przeprowadzonego przeszukania systematycznego dotyczącego użyteczności)	[93]
Botteman 2011	Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom	Spadek użyteczności dla powikłań kostnych przyjęty na podstawie publikacji Hillner 2000, gdzie wykorzystano wartości użyteczności na podstawie opinii eksperta.	[94]
Hillner 2000	Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis	Wartości użyteczności uzyskane na podstawie opinii eksperta	[95]
Dranitsaris 1999	Cost-utility analysis of prophylactic pamidronate for the prevention of skeletal related events in patients with advanced breast cancer.	Dane dotyczące użyteczności – rak piersi, badanie TTO 25 badanych	[90]

W wyniku analizy pełnych tekstów dokonano wyboru 3 badań, których wyniki w zakresie wartości użyteczności mogą być wykorzystane w analizie.

Publikacja Weinfurt 2005 [51] jest oparta na analizie ekonomicznej przeprowadzonej w formie prospektywnego badania wielośrodkowego w którym oceniano koszty oraz efekty zdrowotne (QALY oraz uniknięte SRE) wśród pacjentów z zaawansowanym stadium raka gruczołu krokowego. W publikacji Weinfurt 2005 [51] autor skupił się na wartościach użyteczności wyznaczonych na podstawie danych z w/w wymienionego badania w zależności od rodzaju powikłania. Pomiar dokonany został dla następujących kwestionariuszy:

- FACT-G,
- EuroQol,
- BPI (*Brief Pain Inventory*).

Kwestionariusze zostały dobrane w taki sposób aby ich rzetelność, trafność i czułość była odpowiednia dla założonej populacji docelowej analizy. Średnie wartości bazowe dla poszczególnych kwestionariuszy zostały wyznaczone na podstawie danych zebranych od pacjentów w momencie ich wejścia do badania. Średnie spadki użyteczności w zależności od rodzaju wystąpienia powikłania SRE wyznaczone zostały na podstawie danych zebranych w cyklach miesięcznych przez okres 24 miesięcy. Wyznaczone w badaniu wartości przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 93).

Tabela 93.
Wartości użyteczności otrzymane na podstawie badania prospektywnego – Weinfurt 2005 [51]

Kwestionariusz	Wartość bazowa	Zmiana w przypadku wystąpienia SRE		
		Radloterapia	Złamanie patologiczne	Pozostałe SRE
FACT-G*	82,8	-6,98	-2,10	-2,37
EuroQol	0,70	-0,07	-0,13	-0,02
Brief Pain Inventory**	2,3	-0,39	0,28	-0,31

*Total score,

**Pain Intensity.

Badanie Reed 2004 [52] to analiza kosztów efektywności kwasu zoledronowego w prewencji powikłań kostnych wśród pacjentów z rakiem prostaty. Publikacja ta opiera się na tym samym badaniu, które zostało opisane w publikacji Weinfurt 2005. Wykorzystane w analizie wartości użyteczności zostały przyjęte na podstawie danych z prospektywnego badania wieloośrodkowego, obejmujących koszty i efekty zdrowotne stosowania kwasu zoledronowego. Dane dotyczące średniej wartości użyteczności były zbierane od badanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D co 3 miesiące. Uśrednienie otrzymanych danych otrzymanych z pomiarów (dla 30, 60 oraz 90 dni przed lub po złamaniu) zostało przeprowadzone poprzez zastosowanie modelu mieszanego regresji liniowej. Wartości użyteczności oceniono zarówno dla pacjentów, u których wystąpiło powikłanie kostne jak i dla pacjentów bez powikłań. W publikacji zaprezentowano średnie obliczone użyteczności, niezależnie od rodzaju powikłania. W opisie badania odniesiono się również do średnich wartości otrzymanych dla kompresji kręgu oraz interwencji chirurgicznej u pacjentów z SRE, jednak nie udało się dotrzeć do innych dokładnych danych dotyczących użyteczności z uwzględnieniem poszczególnych rodzajów SRE. Wyznaczone w badaniu średnie wartości użyteczności dla pacjentów z lub bez SRE oraz z uwzględnieniem przedziałów czasowych, z których uwzględniano dane pomiarów przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 94).

Tabela 94.
Wartości użyteczności otrzymane na podstawie badania prospektywnego (kwestionariusz EQ-5D) – Reed 2004 [52]

Przedział czasu*	Użyteczność w przypadku wystąpienia SRE	Użyteczność w przypadku braku SRE	Różnica
60 dni	0,615	0,689	0,074
120 dni	0,628	0,692	0,064
180 dni	0,644	0,694	0,05

*dla założenia, że incydent SRE znajduje się w środku przedziału

Ograniczenia dla wyznaczonych w publikacji Reed 2004 wartości użyteczności wiążą się z wystąpieniem obserwacji brakujących w zakresie tych danych, które dotyczą ok. 9%-16% populacji

badanej. Jednak ze względu na wielkość badanej próby (248 pacjentów) oraz sposób zebrania i obliczenia wartości średnich, dane dotyczące wyznaczonych wartości można uznać za wiarygodne.

Średnia wartość EuroQol wyznaczona w publikacji Reed 2004 w odniesieniu do pacjentów, u których wystąpiło SRE niezależnie od przedziału pomiarowego to 0,629. Natomiast odpowiednia średnia z badania Weinfurt 2005 niezależnie od rodzaju SRE to 0,63. Wartości z obu powyżej opisanych publikacji (Reed 2004; Weinfurt 2005) mogą być uwzględnione w analizie. Wybór powinien być dokonany w zależności od przyjętych założeń dotyczących zaprojektowanego modelu.

Celem badania Matza 2013 [53] była ocena użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z przerzutami kostnymi u których wystąpiły powikłania kostne :kompresja kręgu, złamanie patologiczne, radioterapia, chirurgia kości. Badanie przeprowadzono w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii oraz Kanady. Zastosowano formularz VAS oraz metodę TTO. Opis poszczególnych stanów oparto na danych z literatury medycznej oraz wywiadach przeprowadzonych ze specjalistami z zakresu onkologii oraz pacjentami. Przeprowadzono wywiady z 8 specjalistami oraz 11 pacjentami (5 ze zdiagnozowanym rakiem piersi, 6 z rakiem prostaty) ze zdiagnozowanymi przerzutami kostnymi, u których wystąpiły:

- kompresja kręgu (3 pacjentów),
- złamanie patologiczne (6 pacjentów),
- radioterapia (10 pacjent),
- chirurgia kości (3 pacjent)

w ciągu 4 miesięcy przed datą przeprowadzania wywiadu. Finalnie w badaniu uwzględniono 10 stanów zdrowia i wyznaczono wartości użyteczności dla:

- a. bazowego stanu zdrowia pacjentów z przerzutami do kości (bez wystąpienia SRE),
- b. bazowego stanu zdrowia wraz z wystąpieniem kompresji kręgu bez paraliżu,
- c. bazowego stanu zdrowia wraz z wystąpieniem kompresji kręgu z paraliżem,
- d. bazowego stanu zdrowia wraz z wystąpieniem złamania patologicznego nogi,
- e. bazowego stanu zdrowia wraz z wystąpieniem złamania patologicznego żeber,
- f. bazowego stanu zdrowia wraz z wystąpieniem złamania patologicznego ręki,
- g. bazowego stanu zdrowia wraz z zastosowaną radioterapią (2 tygodnie, 5 dawek tygodniowo),
- h. bazowego stanu zdrowia wraz z zastosowaną radioterapią (2 dawki),
- i. bazowego stanu zdrowia wraz z chirurgią kości,
- j. aktualny stan zdrowia populacji zdrowej.

W badaniu oceniono również, na podstawie otrzymanych wartości użyteczności, spadki użyteczności w zależności od wystąpienia powikłania kostnego (SRE). Wartości użyteczności wyznaczone w badaniu w skali VAS oraz metodą TTO wraz z odchyleniami wyznaczonych wartości przedstawiono poniżej w tabeli. Są to wartości z całej badanej populacji (Wielka Brytania i Kanada).

Tabela 95.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji Matza 2013 [53]

Stan zdrowia	Wartość użyteczności VAS	SD (VAS)	Wartość użyteczności TTO	SD (TTO)
Pacjenci z przerzutami do kości (bez wystąpienia SRE)	38,5	23,7	0,47	0,42
Pacjenci z przerzutami do kości oraz kompresją kręgu bez paralizu	7,9	21,4	0,25	0,51
Pacjenci z przerzutami do kości oraz kompresją kręgu z paraliżem	1	24,1	0,15	0,5
Pacjenci z przerzutami do kości oraz złamaniem patologicznym nóg	18,5	22	0,41	0,43
Pacjenci z przerzutami do kości oraz złamaniem patologicznym żeber	27	22,6	0,44	0,43
Pacjenci z przerzutami do kości oraz złamaniem patologicznym ręki	22,1	21,1	0,43	0,43
Pacjenci z przerzutami do kości oraz radioterapią (2 tygodnie, 5 dawek tygodniowo)	26,9	23,4	0,41	0,45
Pacjenci z przerzutami do kości oraz radioterapią (2 dawki)	31,7	22,9	0,45	0,42
Pacjenci z przerzutami do kości u których zastosowano chirurgię kości	19,3	24	0,4	0,46
Populacja ogólna	88,1	9,9	0,94	0,09

Ze względu na to, że ankietę opracowano wśród szerszej niż docelowa populacji pacjentów, wartości użyteczności wyznaczone w badaniu Matza 2013 zostały uwzględnione jedynie w analizie wrażliwości. Ze względu na to, że w modelu uwzględniono jedynie główne powikłania, zgrupowano powyższe użyteczności dla zastosowanych w modelu powikłań i wyznaczono średnią oraz odchylenia standardowe na podstawie liczebności próby (wszystkich zbadanych pacjentów) dla każdej grupy powikłań.

14.2. Koszty powikłań kostnych – szczegółowe dane

Tabela 96.
Procedury uwzględnione w wyznaczeniu kosztów dotyczących złamań patologicznych

Procedura	Kod	Liczba wystąpień	Koszt średni [zł]	Umiejscowienie	Czaszki/Twarz	Rąk/palców	Dystalnym przedramienia	Ramię (inne)	Obojczyk/bark	Zebra	Kręgosłup / odc lędźwowy	Kregi szyjne	Miednica	Bliższy koniec kości udowej	Noga	Stopa	Wszystkie
H11 zabieg resekcyjne zmian nowotworowych lub guzowatych z endoprotezoplastyką lub zabieg rewizyjny z użyciem protez porasekcyjnych	5.51.01.00 08011	274,00	12 651,79	wszystko (oprócz czaszki/twarzy)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
H31 kompleksowe zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy	5.51.01.00 08031	6 906,00	12 860,82	kończyna dolna / miednica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
H32 duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy	5.51.01.00 08032	15 556,00	4 761,90	kończyna dolna / miednica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
H33 średnie zabiegi na kończynie dolnej	5.51.01.00 08033	24 410,00	1 269,33	kończyna dolna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
H42 duże zabiegi na kończynie górnej	5.51.01.00 08042	13 779,00	4 223,97	kończyna górna	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
H43 średnie zabiegi na kończynie górnej	5.51.01.00 08043	26 623,00	1 266,39	kończyna górna	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
H51 kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa	5.51.01.00 08051	3 703	26448,09	kręgosłup	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
H52 zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	5.51.01.00 08052	13746,00	13873,82	kręgosłup	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
H53 zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów	5.51.01.00 08053	1836,00	9283,60	kręgosłup	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1

Procedura	Kod	Liczba wystąpień	Koszt średni [zł]	Umiejscowienie	Czaszki/Twarz	Rak/palców	Dystalnym przedramienia	Ramię (inne)	Obolczyk/bark /mostek	Zebra	Kręgosłup / odc. lędźwowy	Kręgi szyjne	Miednica	Blizny końce] kości udowej	Noga	Stopa	Wszystkie
H55 zabiegi artroskopowe i przeszło w zakresie kręgosłupa	5.51.01.00 08055	1193,00	3406,62	kręgosłup	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
H60 rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy z pw	5.51.01.00 08060	94,00	22238,30	miednica	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
H61 rekonstrukcja złamań w obrębie miednicy bez pw	5.51.01.00 08061	404,00	15724,24	miednica	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
H66 czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa > 10 dni	5.51.01.00 08066	2658,00	4951,84	Wszystko oprócz kręgosłupa i twarzy	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1
H67 czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa	5.51.01.00 08067	2160,00	2261,49	Wszystko oprócz kręgosłupa i twarzy	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1
H81 kompleksowe zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej > 10 dni	5.51.01.00 08081	2720,00	10346,05	Wszystko oprócz kręgosłupa i twarzy	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
H82 duże zabiegi w chorobach infekcyjnych, nowotworowych kości, stawów, tkanki łącznej	5.51.01.00 08082	7074,00	3467,44	Wszystko oprócz kręgosłupa i twarzy	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
A77 urazy głowy bez istotnego uszkodzenia mózgu leczone zachowawczo	5.51.01.00 01077	29444,00	830,95	czaszka/twarz	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Procedura	Kod	Liczba wystąpień	Koszt średni [zł]	Umiejscowienie	Czaszki/Twarz	Ręka/palców	Dystalnym przedramienia	Ramię (inne)	Oboczy/k bark /mostek	Zebra	Kregosłup / odc lędźwowy	Kregi szyjne	Miednica	Bliższy koniec kości udowej	Noga	Stopa	Wszystkie
A76 urazy głowy z istotnym uszkodzeniem mózgu leczone zachowawczo	5.51.01.00 01076	42062.00	1505.79	czaszka/twarz	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Średni koszt [tys. zł]																	
1,8 2,9 3,0 3,0 2,9 5,5 12,0 12,0 6,4 4,3 4,3 3,9																	

Wartości 1 w kolumnach oznaczają, że daną procedurę uwzględniono w obliczeniach średniego kosztu dla poszczególnych miejsc złamania.

Tabela 97.
Wykaz ortez wraz z wysokością refundacji

Kody	Wyszczególnienie	Opłatność	Limit ceny	Okres używalności
9150	Ortezy kończyny dolnej		395,075	
9150.03	Orteza stabilizująca staw skokowy	30% dysfunkcja czasowa	60	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.11	Aparat szynowo-opaskowy na podudzie ze strzemieniem do buta albo z sandałem	30% dysfunkcja czasowa	360	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.13	Orteza unieruchamiająca stopę i staw skokowy; skórzana albo z tworzywa sztucznego	30% dysfunkcja czasowa	350	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.15	Aparat szynowo-opaskowy na całą kończynę dolną; z tulejką uda lub bez, ze strzemieniem do buta albo z sandałem	30% dysfunkcja czasowa	1000	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.16	Łuska na goleń i stopę; z tworzywa sztucznego z przegubem skokowym albo bez	30% dysfunkcja czasowa	200	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.17	Orteza stawu kolanowego stabilizująca; z szynami (stalkami), sznurowana lub na rzepy	30% dysfunkcja czasowa	250	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.18	Orteza stawu kolanowego stabilizująco-korygująca z regulatorem ustawienia zgięcia stawu	30% dysfunkcja czasowa	400	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.19	Orteza na goleń i udo; szynowo-opaskowa lub tulejkowa, skórzana albo z tworzywa sztucznego	30% dysfunkcja czasowa	650	raz w trakcie leczenia danego schorzenia

Kody	Wyszczególnienie	Odpłatność	Limit ceny	Okres używalności
9150.20	Łuska na całą kończynę dolną: z tworzywa sztucznego, z przegubem albo bez	30% dysfunkcja czasowa	250	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.22	Orteza redresująca staw kolanowy	30% dysfunkcja czasowa	1,05	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.23	Orteza rzepki stabilizująca	30% dysfunkcja czasowa	100	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.24	Orteza zapobiegająca przeprostowi kolana	30% dysfunkcja czasowa	110	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.25	Orteza jednoszynowa stabilizująca staw kolanowy	30% dysfunkcja czasowa	800	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9150.26	Aparat tulejkowy na całą kończynę dolną: skórzany albo z tworzywa sztucznego, ze strzemieniem do buta albo z sandałem	30% dysfunkcja czasowa	1000	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9160	Ortezy kończyny górnej		256,25	
9160.02	Orteza korygująca kciuk i wskaziciel	30% dysfunkcja czasowa	100	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9160.12	Łuska na dłoń i przedramię: pełna albo trójczęściowa	30% dysfunkcja czasowa	150	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9160.15	Orteza nadgarstka: skórzana albo z tworzywa sztucznego	30% dysfunkcja czasowa	150	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9160.17	Orteza na dłoń i przedramię korygująca zniekształcenia ręki: aluminiowa albo z tworzywa sztucznego	30% dysfunkcja czasowa	370	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9160.18	Orteza łokciowa: skórzana albo z tworzywa sztucznego	30% dysfunkcja czasowa	280	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9160.19	Aparat na przedramię i ramię: szynowo-opaskowy lub tulejkowy, skórzany albo z tworzywa sztucznego	30% dysfunkcja czasowa	360	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9160.21	Orteza na ramię i bark: ze stawem barkowym albo bez, skórzana albo z tworzywa sztucznego	30% dysfunkcja czasowa	600	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9160.26	Temblak kończyny górnej	30% dysfunkcja czasowa	40	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180	Ortezy tułowia i szyi		155	

Kody	Wyszczególnienie	Opłatność	Limit ceny	Okres używalności
9180.03	Gorset lędźwiowo - krzyżowy wg Williama	30% dysfunkcja czasowa	290	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.04	Prostotrzymacz wg Hohmanna	30% dysfunkcja czasowa	180	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.05	Prostotrzymacz wg Taylora	30% dysfunkcja czasowa	180	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.06	Wysoka sznurówka półsztywna z podpaszkami	30% dysfunkcja czasowa	500	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.07	Sznurówka półgorsetowa typu Hohmanna	30% dysfunkcja czasowa	140	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.08	Sznurówka lędźwiowo - krzyżowa	30% dysfunkcja czasowa	90	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.09	Pas stabilizujący kręgosłup lędźwiowo-krzyżowy	30% dysfunkcja czasowa	40	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.14	Kolnier stabilizujący: skórzany albo z tworzywa sztucznego	30% dysfunkcja czasowa	75	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.15	Kolnier "Florida"	30% dysfunkcja czasowa	35	raz w trakcie leczenia danego schorzenia
9180.16	Kolnier Schantzta miękki	30% dysfunkcja czasowa	20	raz w trakcie leczenia danego schorzenia

