

Analiza Ekonomiczna

Xgeva[®] (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 kwietnia 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	13
1 Cel analizy.....	14
2 Problem decyzyjny.....	14
2.1 Populacja	14
2.2 Oceniana interwencja	15
2.3 Komparatory	16
2.4 Efekty zdrowotne.....	19
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xgeva i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	20
2.6 Przegląd systematyczny badań ekonomicznych	22
2.6.1 Cel	22
2.6.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	22
2.6.3 Źródła danych.....	23
2.6.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	24
2.6.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	24
2.6.6 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	26
3 Metodyka analizy ekonomicznej	29
3.1 Strategia analityczna.....	29
3.2 Technika analityczna.....	30
3.3 Perspektywa analizy.....	32
3.4 Horyzont czasowy	32
3.5 Dyskontowanie	33
3.6 Długość cyklu modelu	33
3.7 Struktura modelu ekonomicznego.....	33
3.7.1 Model dla populacji chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL).....	33
3.7.2 Model dla populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy (PCM).....	36
4 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu).....	40
4.1 Struktura kohorty modelu według rodzaju nowotworu.....	41

4.2	Częstość występowania zdarzeń kostnych (SRE)	42
4.2.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL).....	42
4.2.2	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)	46
4.3	Rozkład poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych (SRE)	50
4.3.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL).....	50
4.3.2	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)	51
4.4	Proporcja chorych w stanach zdrowotnych	52
4.4.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL).....	52
4.4.1.1	Czas do zakończenia leczenia.....	52
4.4.1.2	Czas przeżycia całkowitego (OS)	53
4.4.2	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)	56
4.4.2.1	Czas do zakończenia leczenia.....	56
4.4.2.2	Czas przeżycia całkowitego (OS)	57
4.4.2.3	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).....	59
4.5	Częstość zdarzeń niepożądanych (AEs).....	62
4.5.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL).....	62
4.5.2	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)	63
4.6	Użyteczności	64
4.6.1	Użyteczności wyjściowe (stanów zdrowotnych).....	64
4.6.1.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)	64
4.6.1.2	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM).....	65
4.6.2	Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami kostnymi.....	65
4.6.3	Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	67
4.6.3.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)	67
4.6.3.2	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM).....	67
4.6.4	Obniżenie użyteczności związane z drogą podania leków	68
4.7	Koszty.....	69
4.7.1	Koszty leków modyfikujących metabolizm kostny (BMA).....	69
4.7.2	Koszty podania leków	72
4.7.3	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	73
4.7.4	Koszty zdarzeń kostnych (SREs)	75
4.7.5	Koszty zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (AEs).....	76
4.8	Walidacja modelu	76

4.8.1	Walidacja wewnętrzna modelu	76
4.8.2	Walidacja konwergencji.....	77
4.8.3	Walidacja zewnętrzna	77
4.9	Zestawienie parametrów modelu	78
4.9.1	Analiza podstawowa.....	78
4.9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)	84
4.9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	88
5	Wyniki analizy podstawowej	92
5.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	92
5.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	95
5.3	Wyniki analizy progowej	100
6	Wyniki analizy wrażliwości.....	100
6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	101
6.1.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL).....	101
6.1.2	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)	105
6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	109
6.2.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL).....	109
6.2.2	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)	113
7	Ograniczenia analizy	117
8	Dyskusja.....	118
9	Wnioski końcowe	123
10	Załączniki.....	124
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	124
10.2	Przegląd systematyczny użyteczności.....	124
10.2.1	Cel	124
10.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	125
10.2.2.1	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych.....	125
10.2.2.2	Populacja chorych na szpiczaka plazmocytoowego z obecnością zmiany osteolitycznej lub ogniskowej kości	133
10.3	Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych.....	138
10.3.1	Cel i metodyka badania	138
10.3.1	Wyniki badania ankietowego	138
	Spis Tabel	149

Spis Wykresów	152
Piśmiennictwo.....	154

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	System klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
AW	Analiza wrażliwości
BC	Rak piersi (z ang. <i>breast cancer</i>)
BF	bisfosfoniany
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BMA	Leki modyfikujące metabolizm kości (z ang. <i>bone-modifying agents</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CrCl	Klirens kreatyniny
CTH	Chemioterapia
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dobowa dawka leku (z ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DEN	denosumab
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Numer identyfikacyjny produktu (z ang. <i>European Article Number</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (z ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GL	Guzy lite
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)

HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i.v.	Infuzja dożylna (z łac. <i>in venam</i>)
ICD	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IS	Istotność statystyczna
JGP	Jednorodna grupa pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MR	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>Non-small-cell lung carcinoma, NSCLC</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>network meta-analysis</i>)
ONJ	Martwica kości szczęki i żuchwy (z ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i>)
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PBO	Placebo
PCM	Szpiczak plazmocytowy (z ang. <i>plasma cell myeloma</i>); inaczej szpiczak mnogi (MM, z ang. <i>multiple myeloma</i>)
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PGS	<i>Polska Grupa Szpiczakowa</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPS	Przeżycie po progresji choroby (z ang. <i>post-progression survival</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PSM	Model podzielonego przeżycia (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RANKL	Receptor aktywatora jądrowego czynnika kappa B (z ang. <i>receptor activator of nuclear factor kappa B</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RGK	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>castrate-resistant prostate cancer, CRPC</i>)

RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RWE	Dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real world evidence</i>)
s.c.	Wstrzyknięcie podskórne (z łac. <i>sub cutem</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SREs	Zdarzenia kostne (z ang. <i>skeletal-related events</i>)
TTO	metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade-off</i>)
TTOT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time to off Treatment</i>)
VBA	Język oprogramowania Visual Basic for Application
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZA	Kwas zoledronowy (z ang. <i>zoledronic acid</i>)
ZOL	Kwas zoledronowy

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów, oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (PL Xgeva 2021).

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD Xgeva 2021), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli pacjenci z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie nowotworem litym, z co najmniej jedną potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (populacja GL) oraz dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym z chorobą kostną, tj. co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości (populacja PCM).

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie denosumabu (produkt leczniczy Xgeva) we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 120 mg co 4 tygodnie. Jako komparator (C) dla

wnioskowanej interwencji przyjęto: brak aktywnego leczenia w zapobieganiu powikłaniom kostnym w populacji GL z przeciwwskazaniami do stosowania BF oraz kwas zoledronowy (lub brak leczenia w przypadku przeciwwskazań do BF) w populacji ze szpiczakiem plazmocytowym.

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) zgodne z rozważanym problemem zdrowotnym: częstość występowania zdarzeń kostnych (SREs, z ang. *skeletal-related events*), czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby (wyłącznie w modelu PCM) oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia denosumabu pochodziły z randomizowanych badań III fazy, porównujących *head-to-head* denosumab z kwasem zoledronowym we wskazaniu GL (RGK – Study 103, rak piersi – Study 136, NDRP i inne GL – Study 244) oraz PCM (Study 482). Wyniki zdrowotne strategii braku leczenia modelowano pośrednio w oparciu o względną częstość zdarzeń kostnych w ramieniu placebo/braku leczenia względem kwasu zoledronowego w badaniach RCT.

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępnione przez Wnioskodawcę globalne modele farmakoekonomiczne (oddzielne dla populacji z przerzutami do kości guzów litych - GL oraz ze szpiczakiem plazmocytowym - PCM), które zostały zaadaptowane do warunków polskich przez autorów niniejszej analizy. Modele, sporządzone w arkuszu Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA, stanowią załączniki do niniejszej analizy.

W modelach przyjęto horyzont dożywności. Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń kostnych (SREs) oraz zdarzeń niepożądaných (AEs).

Cenę produktu leczniczego Xgeva ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz z uwzględnieniem RSS, polegającego na zapewnieniu przez Wnioskodawcę dostaw produktu Xgeva po obniżonej cenie.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości (AW): deterministyczną (jednokierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA).

Celem porównania wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania denosumabu we wskazaniach zgodnych z wnioskowanymi.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny

Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (1 QALY) dla denosumabu w analizie podstawowej oszacowano na:

- [redacted] w populacji łącznej programu (GL + PCM), w tym;
- [redacted] w grupie chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)
- [redacted] w grupie chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM).

Uzyskane wartości wskaźnika ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 155 514 zł/QALY.

Denosumab pozostawał strategią opłacalną względem braku leczenia w każdym z wyróżnionych w modelu rodzajów GL (ICUR z/bez RSS: [redacted] (inne GL)), oraz strategią opłacalną względem indywidualnych komparatorów (ZA w populacji bez przeciwwskazań do bisfosfonianów i braku leczenia w populacji z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do BF) we wskazaniu szpiczaka plazmocytoowego (ICUR z/RSS: [redacted] vs brak leczenia).

W całkowitej populacji wnioskowanego programu (GL + PCM), [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], [REDAKTOWANE], a średni dodatkowy efekt zdrowotny – 0,261 QALY.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazała na względną stabilność wyników modelu. Modyfikacja parametrów w zadanym zakresie zmienności w ramach analizy scenariuszy oraz jednokierunkowej AW nie prowadziła do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej - niezależnie od wskazania oraz uwzględnienia RSS, w każdym wariantcie AW strategia leczenia denosumabem pozostawała efektywna kosztowo względem komparatora. Oba modele (GL i PCM) były najbardziej wrażliwe na założenia i parametry związane z modelowaniem częstości zdarzeń kosztnych (ryzyko względne wystąpienia SREs dla braku leczenia, korekta częstości zdarzeń kosztnych do warunków rzeczywistych, uwzględnienie 21-dniowego okna czasowego).

W probabilistycznej analizie wrażliwości prawdopodobieństwo opłacalności denosumabu wynosiło [REDAKTOWANE] w populacji GL i [REDAKTOWANE] we wskazaniu szpiczaka plazmocytozowego.

Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że denosumab (produkt leczniczy Xgeva) jest efektywną kosztowo strategią zapobiegania powikłaniom kosztnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (GL) nie kwalifikujących się do zastosowania bisfosfonianów oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym (PCM), w warunkach polskich. Koszt uzyskania dodatkowego

roku życia skorygowanego o jakość dla denosumabu oszacowano na [REDAKTOWANE] zł (z uwzględnieniem RSS) w łącznej populacji wnioskowanego programu lekowego (GL + PCM) oraz odpowiednio [REDAKTOWANE] (PCM) w poszczególnych subpopulacjach. Wartość ICUR nie przekroczyła progu opłacalności technologii lekowych w Polsce (155 514 zł/QALY) również w żadnej z rozważanych subpopulacji GL (RGK / rak piersi / NDRP / inne guzy lite) i szpiczaka plazmocytozowego (pacjenci kwalifikujący / nie kwalifikujący się do BF).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają podstawowe wnioski z analizy – w każdym wariantcie analizy scenariuszy oraz jednokierunkowej AW strategia leczenia denosumabem pozostawała efektywna kosztowo względem komparatora, a obliczone w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo opłacalności denosumabu wynosiło [REDAKTOWANE] w populacji GL i [REDAKTOWANE] we wskazaniu szpiczaka plazmocytozowego (wyniki bez uwzględnienia RSS były zbliżone).

Aktualnie w Polsce chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami (np. w przypadku niewydolności nerek) nie mają dostępu do refundowanego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kosztnym. Należy wskazać zatem na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej u istotnej części chorych z rozważanej populacji docelowej dla denosumabu (100% - GL, [REDAKTOWANE]). Wprowadzenie wnioskowanego programu leczenia z zastosowaniem produktu Xgeva jest nie tylko opłacalne z punktu widzenia wskaźników ekonomicznych, lecz również stanowi odpowiedź na potrzeby zdrowotne pacjentów prowadząc do zmniejszenia częstości zdarzeń kosztnych oraz poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów, oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (*PL Xgeva 2021*).

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xgeva, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg (prezentacja zawierająca 3 fiole 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024), we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym.

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny dla analizy użyteczności kosztów został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD Xgeva 2021*) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P);
- Wnioskowana interwencja (I);
- Komparatory (C);
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: użyteczności kosztów i klinicznej kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Xgeva ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem denosumabu (*PL Xgeva 2021*), populację docelową analizy stanowią:

- Dorośli pacjenci z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie nowotworem litym, z co najmniej jedną

potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (populacja GL); oraz

- dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym z chorobą kostną, tj. co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości (populacja PCM);

Szczegółowe warunki kwalifikujące pacjentów do terapii denosumabem opisano w analizie problemu decyzyjnego (*APD Xgeva 2021*) oraz zapisach wnioskowanego programu lekowego (*PL Xgeva 2021*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy *Xgeva* (denosumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych). Denosumab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym inhibitorem RANKL, obecnie wskazanym w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości oraz w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (*ChPL Xgeva 2021*). W 2018 roku zostało zatwierdzone rozszerzenie wskazania na pacjentów ze szpiczakiem mnogim zostało zatwierdzone przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejską Agencję ds. Leków EMA (*FDA 2018, EMA 2018*).

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego lek *Xgeva* należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego (*APD Xgeva 2021*). We wskazaniu obejmującym zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, zalecana dawka wynosi denosumabu wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku ≥ 65 lat. W badaniu cytowanym przez *ChPL Xgeva* wykazano, że stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu, zatem modyfikacja dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek nie jest wymagana. Nie ma również potrzeby monitorowania czynności nerek w czasie podawania produktu *Xgeva*. Dodatkowo wszyscy pacjenci muszą otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia (*ChPL Xgeva 2021*).

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia z programu tj. objawów nadwrażliwości na denosumab lub

którąkolwiek substancje pomocniczą, ciążę, planowanie ciąży, karmienie piersią, wystąpienia atypowego złamania kości udowej lub utrzymującego się pogorszenia stanu sprawności do stopnia 3 lub 4 wg ECOG (APD Xgeva 2021).

Szczegółowy opis produktu leczniczego Xgeva przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Xgeva 2021).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021), w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Chorzy z przerzutami do kości guzów litych

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na trzy główne rodzaje terapii możliwe do zastosowania u chorych z przerzutami nowotworów litych do kości: bisfosfoniany (z których najczęściej wymieniany jest kwas zoledronowy, opisywany jest także jako najskuteczniejszy), denosumab oraz stosowanie radiofarmaceutyków (najczęściej rad-223). Należy jednak zaznaczyć, że leczenie radiofarmaceutykami, choć zalecane w przypadku wystąpienia przerzutów do kości w określonych typach nowotworów (np. rak gruczołu krokowego), nie ma na celu zapobiegania SRE, a stosowane jest jako jedna z opcji terapii systemowej. Wytyczne wskazują, że izotop radu-223 należy stosować równolegle z lekami modyfikującymi metabolizm kostny (BMA): denosumabem lub kwasem zoledronowym (NCCN Prostate Cancer 2.2021). Przez to nie należy traktować radiofarmaceutyków jako komparator dla leczenia denosumabem.

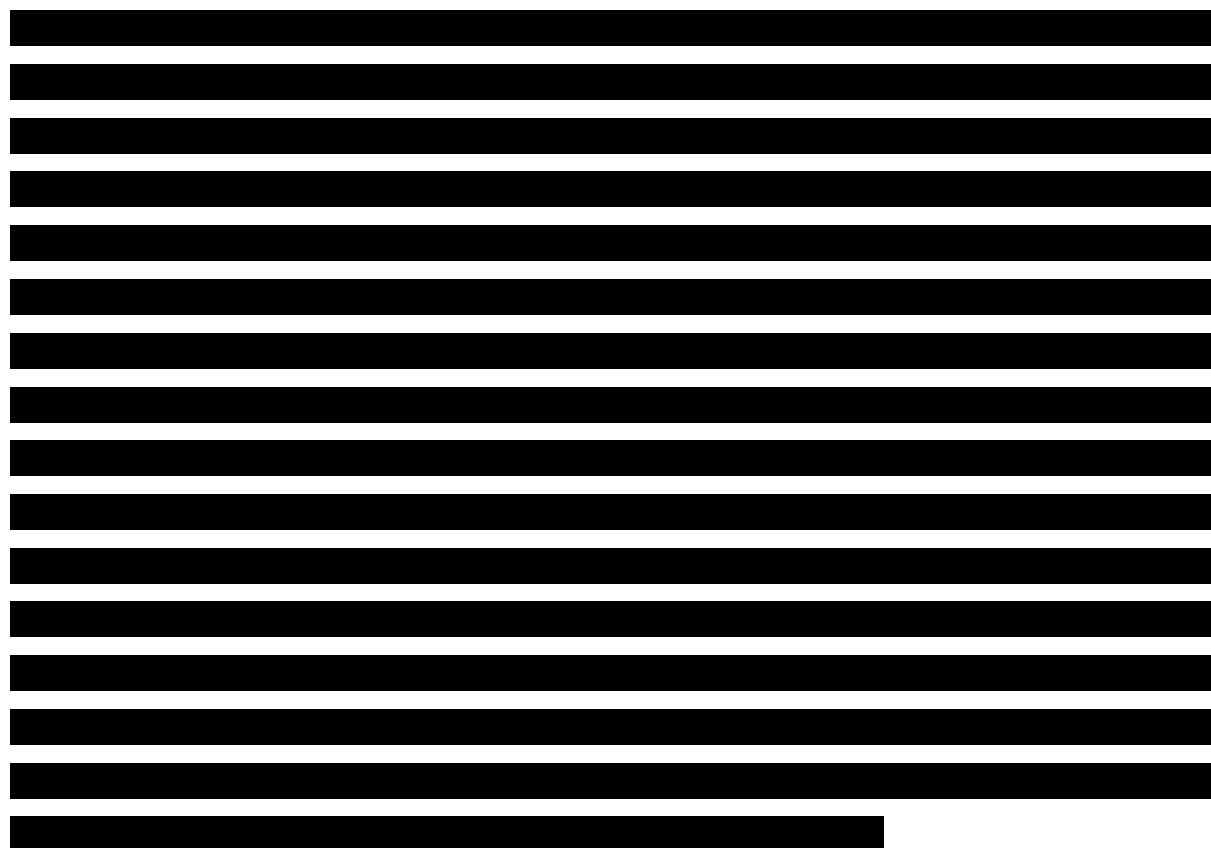


W chwili obecnej w Polsce nie jest refundowane ze środków publicznych aktywne leczenie chorych z przerzutami kostnymi nowotworów litych, u których występują przeciwskazania do zastosowania bisfosfonianów lub nietolerancja takiego leczenia, co stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę kliniczną w tej grupie. Również w ramach przeprowadzonej ankiety eksperci wskazali, że w przypadku pacjentów, u których występuje nietolerancja lub przeciwskazania do zastosowania bisfosfonianów nie jest stosowana żadna terapia osteoprotekcyjna (*BIA Xgeva 2021*). Z uwagi na powyższe zasadnym jest przyjęcie, że komparatorem dla denosumabu w tej populacji chorych jest brak aktywnego leczenia powikłań kostnych (rozumiane jako placebo w badaniach klinicznych)

Chorzy na szpiczaka plazmocytowego

Zgodnie z zaleceniami krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych wszyscy chorzy na aktywną postać szpiczaka plazmocytowego powinni zostać objęci profilaktyką i leczeniem powikłań kostnych (m.in. *Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, Terpos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021, NICE 2021, Anderson 2018, Snowden 2017, Terpos 2015*). Wytyczne kliniczne wskazują, że chorym należy podawać bisfosfoniany dożylnie – kwas zoledronowy lub kwas pamidronowy lub – jeśli chory nie może przyjmować bisfosfonianów dożylnie – doustnie kwas kłodronowy. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy. Jak wskazują eksperci kwas pamidronowy powoduje porównywalną redukcję powikłań kostnych jednak nie wykazano jego wpływu na czas przeżycia

chorych (dla kwasu zoledronowego wykazano wydłużenie czasu życia chorych w porównaniu z kwasem kłodronowym) (*Giannopoulos 2021*). Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej są zgodne z rzeczywistymi danymi NFZ oraz opinią ekspertów klinicznych wyrażoną w ankietach (*BIA Xgeva 2021*) - w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości, u których nie ma przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów w zapobieganiu powikłaniom kostnym, dominujący udział (ok. 90%) ma kwas zoledronowy.



Według dostępnych wytycznych i rekomendacji, bisfosfoniany nie mogą być podane pacjentom z upośledzoną czynnością nerek (*Giannopoulos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021, Terpos 2015*). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego kwas zoledronowy nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość $CL_{cr} < 30$ ml/min (*ChPL Zoledronic acid Actavis 2020*). Należy uznać więc, że polska populacja chorych na PCM z upośledzeniem nerek nie otrzymuje aktywnego leczenia powikłań kostnych, co również jest zgodne ze wskazaniami ankietowanych ekspertów.

Podsumowując na podstawie przeglądu doniesień naukowych oraz opinii polskich ekspertów klinicznych stwierdzono, że w populacji:

- pacjentów z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie nowotworem litym, z co najmniej jedną potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów komparatorem jest **brak aktywnego leczenia** w celu zapobiegania powikłaniom kostnym;
- pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości:
 - w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami komparatorem jest **kwas zoledronowy**;
 - w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfonianów komparatorem jest **brak aktywnego leczenia** w celu zapobiegania powikłaniom kostnym.

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, długookresowe efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną:

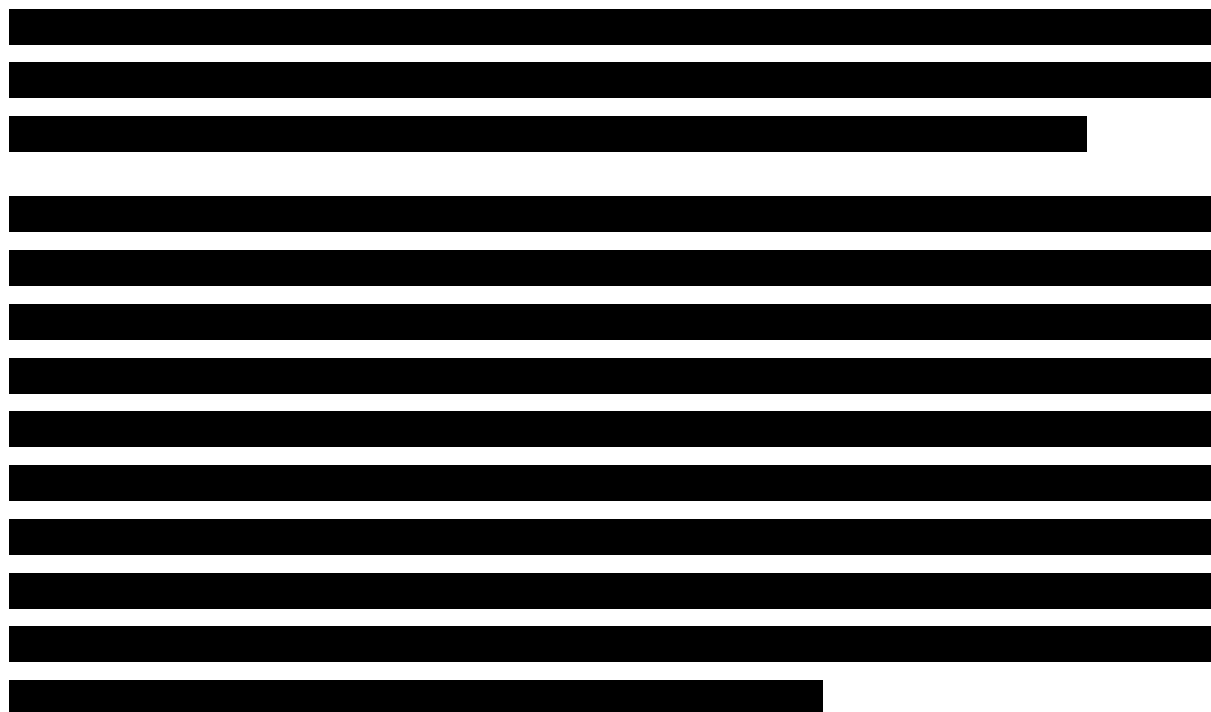
- W populacji chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL):
 - Częstość występowania zdarzeń kostnych (SRE);
 - Przeżycie całkowite;
- W populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM):
 - Częstość występowania zdarzeń kostnych (SRE);
 - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
 - Przeżycie całkowite;

Uwzględnione punkty końcowe odzwierciedlają istotne zdarzenia kliniczne i stany zdrowotne występujące w przebiegu nowotworów z procesem obejmującym kości oraz odpowiadają strukturze modeli farmakoekonomicznych wykorzystanych w analizie.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xgeva i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg (prezentacja zawierająca 1 fiol. po 1,7 ml, EAN 05909990881789) jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” we wskazaniu obejmującym "Guz olbrzymiokomórkowy kości, w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie" (załącznik C75 w MZ 18/02/2021).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Xgeva zakładają utworzenie nowego programu lekowego „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”. Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie w ramach katalogu leków dostępnych w programie lekowym produktu leczniczego Xgeva, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, (prezentacja zawierająca 3 fiol. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024).



2.6.3 Źródła danych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzanie systematyczne przeglądu literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenie technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy. W ramach przeglądu systematycznego zalecane jest przeszukanie co najmniej baz MEDLINE poprzez PubMed oraz Biblioteki Cochrane. Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 25 marca 2021 roku.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz populacji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu Xgeva (denosumab) – PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	denosumab	3 392
#2	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua OR "economic"	422 239
#3	Cancer OR Cancers OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor OR tumors OR tumour* OR carcinoma*	4 909906
#4	„multiple myeloma”	53 556
#5	#3 OR #4	4 913 614
#6	#1 AND #2 AND #5	51

Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu Xgeva (denosumab) – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	denosumab	1 054
#2	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost utility" OR cma OR cea OR cua OR "economic"	76 576
#3	Cancer OR Cancers OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor OR tumors OR tumour* OR carcinoma*	227 980
#4	‘multiple myeloma’	5 207
#5	#3 OR #4	229 757
#6	#1 AND #2 AND #5	20

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych zidentyfikowano łącznie 71 publikacji, które zostały poddane analizie.

2.6.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy z guzami litymi z przerzutami do kości lub chorzy ze szpiczakiem plazmocyto-
wym;
- Interwencja: denosumab
- Komparator:
 - w populacji chorych z guzami litymi z przerzutami do kości: brak leczenia;
 - w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym: brak leczenia, bisfosfoniany;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użytecz-
ności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów
oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia badań:

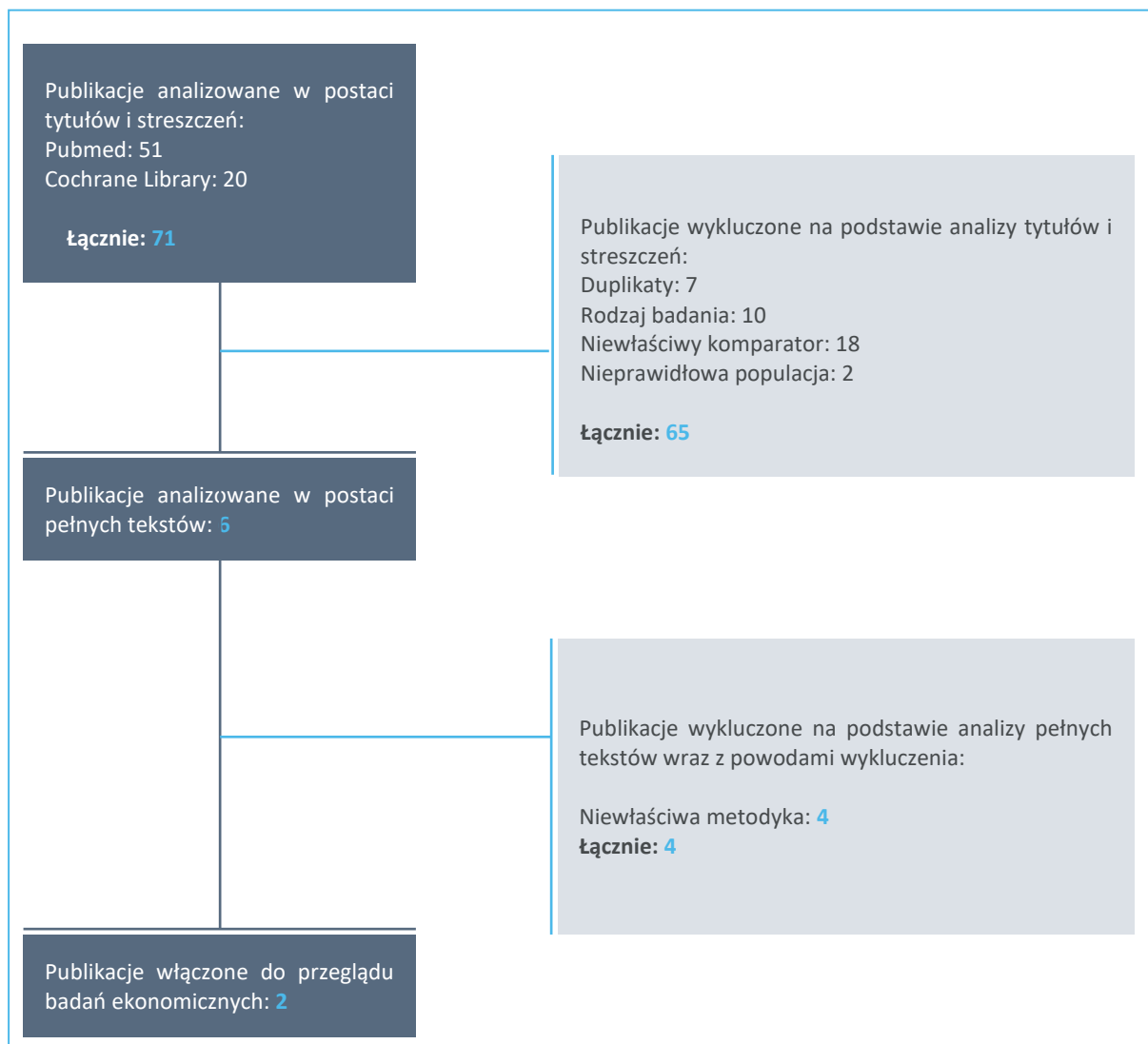
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

2.6.5 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania baz medycznych Pubmed i Embase z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono 71 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekono-
micznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz
pełnych tekstów.

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie 2 publikacji w formie pełnych tekstów: *Raje 2018* oraz *Terpos 2019*.

Główne założenia oraz wyniki prac włączonych do przeglądu badań ekonomicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Źródło	Metodyka	Wynik analizy inkrementalnej:
<i>Raje 2018</i>	<p><u>Kraj</u>: Stany Zjednoczone;</p> <p><u>Populacja</u>: szpiczak plazmocytowy z powikłaniami kostnymi;</p> <p><u>Porównanie</u>: denosumab vs kwas zoledronowy;</p>	<p><u>Koszty (perspektywa społeczna / perspektywa płatnika)</u>:</p> <p>Denosumab: 547 589\$ / 451 320\$</p> <p>Kwas zoledronowy/brak leczenia: 521 260\$ / 421 911\$</p> <p>Różnica: 26 329\$ / 29 409\$</p>

Źródło	Metodyka	Wynik analizy inkrementalnej:	
	<u>Typ analizy:</u> CEA; <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego; społeczna; <u>Horyzont:</u> dożywotni; <u>Dyskontowanie:</u> 3%; <u>Źródło użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji <i>Matza 2014, Stopeck 2012, van Agthoven 2004, dane nieopublikowane Amgen</i> ; <u>Granica opłacalności:</u> 150 000\$/QALY.	<u>QALY:</u> Denosumab: 3,4 Kwas zoledronowy/brak leczenia: 3,156 Różnica: 0,2439 <u>ICER (perspektywa społeczna / perspektywa płatnika):</u> 107 939 \$/QALY / 120 569\$/QALY <u>Korzyść pieniężna netto (perspektywa społeczna / perspektywa płatnika):</u> 10 259\$ / 7 179\$	
	<u>Kraj:</u> Austria, Belgia, Grecja, Włochy; <u>Populacja:</u> szpiczak plazmocytowy z powikłaniami kostnymi; <u>Porównanie:</u> denosumab vs kwas zoledronowy; <u>Typ analizy:</u> CEA; <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego; <u>Horyzont:</u> dożywotni; <u>Dyskontowanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> o koszty:3% (Belgia, Włochy), 5% (Austria), 3,5% (Grecja); o efekty zdrowotne: 5% (Austria), 1,5% (Belgia), 3,5% (Grecja), 3% (Włochy); <u>Źródło użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji <i>Matza 2014, Stopeck 2012, Matza 2013, van Agthoven 2004</i> ; <u>Granica opłacalności:</u> 1-3 x PKB; <ul style="list-style-type: none"> o Austria: 42 100-126 300; o Belgia: 38 700-116 100; o Grecja: 16 700-50 100; o Włochy: 28 500-85 500; 	<u>AUSTRIA:</u> <u>Koszty:</u> Denosumab: 191 687€ Kwas zoledronowy: 186 808€ Różnica: 4 879€ <u>QALY:</u> Denosumab: 3,24 Kwas zoledronowy: 3,06 Różnica: 0,19 <u>ICER:</u> 26 294 €/QALY <u>BELGIA:</u> <u>Koszty:</u> Denosumab: 134 092 € Kwas zoledronowy: 129 778€ Różnica: 4 314€ <u>QALY:</u> Denosumab: 3,92 Kwas zoledronowy: 3,67 Różnica: 0,24 <u>ICER:</u> 17 737 €/QALY	<u>GRECJA:</u> <u>Koszty:</u> Denosumab: 97 910 € Kwas zoledronowy: 96 465€ Różnica: 1 445€ <u>QALY:</u> Denosumab: 3,50 Kwas zoledronowy: 3,29 Różnica: 0,21 <u>ICER:</u> 6 982 €/QALY <u>WŁOCHY:</u> <u>Koszty:</u> Denosumab: 70 804€ Kwas zoledronowy: 64 946€ Różnica: 5 855€ <u>QALY:</u> Denosumab: 3,60 Kwas zoledronowy: 3,38 Różnica: 0,22 <u>ICER:</u> 27 228 €/QALY
Terpos 2019			

Z odnalezionych badań wynika, że terapia denosumabem jest strategią kosztowo efektywną w zapobieganiu zdarzeń kostnych u chorych na szpiczaka plazmocytoowego w porównaniu z terapią kwasem zoledronowym.

2.6.6 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania denosumabu w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego lub guzów litych z przerzutami do kości u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do terapii bisfosfonianami.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Xgeva uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD Xgeva 2021):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE); European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).*

Na stronach wymienianych agencji nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej terapii denosumabem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego lub chorych z guzami litymi z przerzutami do kości, u których występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do terapii bisfosfonianami. Odnaleziono analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania denosumabu w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Australii (PBAC 2018a, PBAC 2018b, PBAC). Pozostałe zidentyfikowane analizy ekonomiczne zostały przeprowadzone w populacjach niespełniających kryteriów włączenia, zostały one przeprowadzone w szczególności w populacji chorych z przerzutami do kości guzów litych bez przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów, tj. w porównaniu z kwasem zoledronowym (PBAC 2011, CADTH 2011, CADTH 2016a, CADTH 2016b, NICE 2012, NCPE 2011).

Główne założenia oraz wyniki analizy ekonomicznej ocenianej przez agencję PBAC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Źródło	Metodyka	Wynik analizy inkrementalnej:
PBAC 2018a	<u>Kraj:</u> Australia	<u>Koszty (perspektywa płatnika):</u>
	<u>Populacja:</u> nowozdiagnozowany szpiczak plazmocytoowy z powikłaniami kostnymi;	Denosumab: dane niejawne
	<u>Porównanie:</u> denosumab vs kwas zoledronowy;	Kwas zoledronowy: 21 563\$
	<u>Typ analizy:</u> CUA;	Różnica: dane niejawne
	<u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego	<u>QALY:</u>
	<u>Horyzont:</u> dożywotni (20 lat);	Denosumab: dane niejawne
		Kwas zoledronowy: dane niejawne

Źródło	Metodyka	Wynik analizy inkrementalnej:
	<u>Dyskontowanie:</u> 5% dla kosztów i wyników; <u>Źródło użyteczności:</u> m.in. <i>van Agthoven 2004</i> (PFS / progresja) <u>Granica opłacalności:</u> 150 000\$/QALY.	Różnica: 0,1539 <u>ICER</u> 15,000 \$/QALY - 45,000 \$/QALY <u>Korzyść pieniężna netto (perspektywa społeczna / perspektywa płatnika):</u> 10 259\$ / 7 179\$
PBAC 2018b	<u>Kraj:</u> Australia <u>Populacja:</u> szpiczak plazmocytowy z powikłaniami kostnymi; <u>Porównanie:</u> denosumab vs kwas zoledronowy vs kwas pamidronowy; <u>Typ analizy:</u> CMA (minimalizacja kosztów); <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego; <u>Horyzont:</u> koszty obliczono w przeliczeniu na 1 dawkę; <u>Dyskontowanie:</u> brak	<u>Koszty</u> Denosumab: dane niejawne Kwas zoledronowy: dane niejawne Kwas pamidronowy: dane niejawne Różnica (denosumab vs BF): dane niejawne
PBAC 2019	<u>Kraj:</u> Australia <u>Populacja:</u> nowozdiagnozowany szpiczak plazmocytowy z powikłaniami kostnymi i kliresem kreatyniny ≤ 60 mL/min; <u>Porównanie:</u> denosumab vs kwas zoledronowy; <u>Typ analizy:</u> CEA; <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego <u>Efekt zdrowotny:</u> uniknięcie zdarzenia niepożądanego związanego z nerkami	<u>Koszty</u> Denosumab: dane niejawne Kwas zoledronowy: dane niejawne Różnica: dane niejawne <u>Efekty (Częstość AEs związanych z nerkami)''</u> Denosumab: 0,129 Kwas zoledronowy: 0,264 Różnica: 0,135 <u>ICER</u> Denosumab – strategia dominująca

W 2018 r. eksperci PBAC wydali negatywną rekomendację dla refundacji preparatu Xgeva u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, pomimo wykazania przez wnioskodawcę efektywności kosztów denosumabu względem kwasu zoledronowego (ICER w zakresie 15-45 tys. \$/QALY, przy progu opłacalności na poziomie 150 tys. \$/QALY). W uzasadnieniu powołano się na dane kliniczne, które potwierdzają, że denosumab nie jest gorszy od kwasu zoledronowego w odniesieniu do zapobiegania zdarzeniom kostnym, lecz brak jest podstaw do wnioskowania o wyższości wnioskowanego leku nad tym komparatorem. Dodatkowo eksperci zwrócili uwagę, że największą korzyść ze stosowania denosumabu mogą odnieść pacjenci z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek, u których mogą być stosowane także kwas pamidronowy i klodronowy, a dla których nie przedstawiono żadnych danych klinicznych (byli oni wykluczani z włączonego do raportu badania) (PBAC 2018a). Eksperci mieli również zastrzeżenia do uwzględnienia PFS jako głównego efektu klinicznego w modelu, należy jednak podkreślić, że zauważyli jednocześnie, że uwzględniony efekt denosumabu był istotny klinicznie i statystycznie, a dostępne badania użyteczności potwierdzają ujemny wpływ progresji na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Kolejny wniosek producenta leku Xgeva obejmował analizę minimalizacji kosztów denosumabu względem bisfosfonianów oraz nową propozycję cenową Xgeva – wyniki CMA nie zostały jednak ujawnione w opublikowanym raporcie (*PBAC 2018b*). W 2019 r. wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-efektywności denosumabu względem kwasu zoledronowego w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z upośledzeniem funkcji nerek (klirensem kreatyniny ≤ 60 mL/min). Podobnie jak wcześniej stwierdzono, że brak jest odpowiednich danych do wnioskowania o wyższości denosumabu nad kwasem zoledronowym, a dostępne badania potwierdzają jedynie, że nie jest gorszy od komparatora (*PBAC 2019*).

3 Metodyka analizy ekonomicznej

3.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Xgeva 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym (populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym - PCM) oraz brakiem leczenia w zapobieganiu powikłaniom kostnym (populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych oraz chorych ze szpiczakiem plazmocytowym; *AKL Xgeva 2021*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępnione przez Wnioskodawcę globalne modele farmakoekonomiczne (oddzielne dla populacji z przerzutami do kości guzów litych - GL oraz ze szpiczakiem plazmocytowym - PCM), które zostały zaadaptowane do warunków polskich przez autorów niniejszej analizy. Modele, sporządzone w arkuszu Microsoft Excel® 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA, stanowią załączniki do niniejszej analizy.

Adaptację modeli do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów, stopy dyskontowania kosztów i wyników oraz prognozy opłacalności. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny efektywności klinicznej denosumabu (*AKL Xgeva 2021*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 10.2).

W celu spełnienia minimalnych wymagań model rozszerzono o dodatkową funkcjonalność obejmującą kalkulację cen progowych oraz szczegółową prezentację wyników analizy wrażliwości.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

3.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (denosumab) oraz technologii opcjonalnych (brak leczenia w zapobieganiu powikłaniom kostnym w obu wskazaniach oraz bisfosfoniany w populacji chorych na szpiczaka plazmocytowego), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Przyjęta technika analityczna (CUA) jest uzasadniona istotnymi różnicami w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami (*AKL Xgeva 2021*).

Poza podstawowym wariantem analizy („analizą podstawową”) przeprowadzono analizę wrażliwości (AW), pozwalającą ocenić stabilność wyników analizy ekonomicznej:

- deterministyczną analizę wrażliwości, w której testowano alternatywne założenia i zestawy danych (analiza scenariuszy) bądź też pojedynczym parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności (jednokierunkowa AW);
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

Przeprowadzono również analizę progową dla ceny wnioskowanej interwencji, w ramach której obliczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Xgeva, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (*GUS 30/10/2020*).

Ze względu na różnice w przebiegu choroby nowotworowej u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym – i w konsekwencji odmienną strukturę modeli ekonomicznych – modelowanie przeprowadzono oddzielnie dla wyróżnionych wskazań, przy czym analizę podstawową przedstawiono dodatkowo dla populacji łącznej programu, ważąc koszty i wyniki zdrowotne udziałem obu wskazań w prognozowanej liczbie pacjentów objętych wnioskowanym programem lekowym.

W ramach analizy klinicznej (*AKL Xgeva 2021*) wykazano wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem (kwasem zoledronowym):

- W badaniu *Raje 2018* (Study 482), denosumab istotnie wydłużał czas przeżycia wolny od progresji względem kwasu zoledronowego; mediana PFS (DEN vs ZA): 46,1 (95% CI: 34,3; NO) vs 35,4 (95% CI: 30,2; NO) miesięcy, HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036.
- W tym samym badaniu, w ramach dodatkowej analizy post-hoc pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzonej w 15 miesiącu, denosumab istotnie wydłużał czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego w porównaniu z ZA, HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98); p = 0,039.

Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

W odniesieniu do strategii braku leczenia (populacja z przerzutami do kości guzów litych oraz podgrupa pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją bifosfonianów ze szpiczakiem plazmocytowym), art. 13 ust. 3 nie ma zastosowania, gdyż brak jest refundowanego komparatora w rozważanym wskazaniu (zob. Rozdział 2.3); analogiczną interpretację przepisów stosowano w podobnych sytuacjach w wielu rekomendacjach AOTMiT, m.in. *RP 41/2019*.

W związku z powyższym, w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w rozważanym stanie zdrowotnym (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za wnioskowaną interwencję (leczenie dostępne w ramach programu lekowego), w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

3.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ w przypadku rozważanych jednostek chorobowych wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w wykorzystanych modelach ekonomicznych przyjęto dożywotni horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni maksymalnie 200 cykli czterotygodniowych (15,3 lat) we wskazaniu leczenia chorych z przerzutami do kości guzów oraz 500 cykli czterotygodniowych (38,3 lat) we wskazaniu szpiczaka plazmocytego. Zgodnie z podstawowymi krzywymi OS przyjętymi w analizie, odsetek pacjentów dożywających końca horyzontu analizy był znikomy (<1 we wskazaniu guzów litych i

<0,1% we wskazaniu PCM), co potwierdza, że ustalony przedział czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywnotnego.

3.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

3.6 Długość cyklu modelu

Modelowanie kosztów i efektów przeprowadzono w cyklach o długości 28 dni (cykl czterotygodniowy). Biorąc pod uwagę tempo progresji choroby, przyjęty cykl obliczeniowy uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami leczenia. Czterotygodniowy cykl pozwala także na precyzyjne modelowanie kosztów ocenianej interwencji (stosowanej w odstępach co 28 dni).

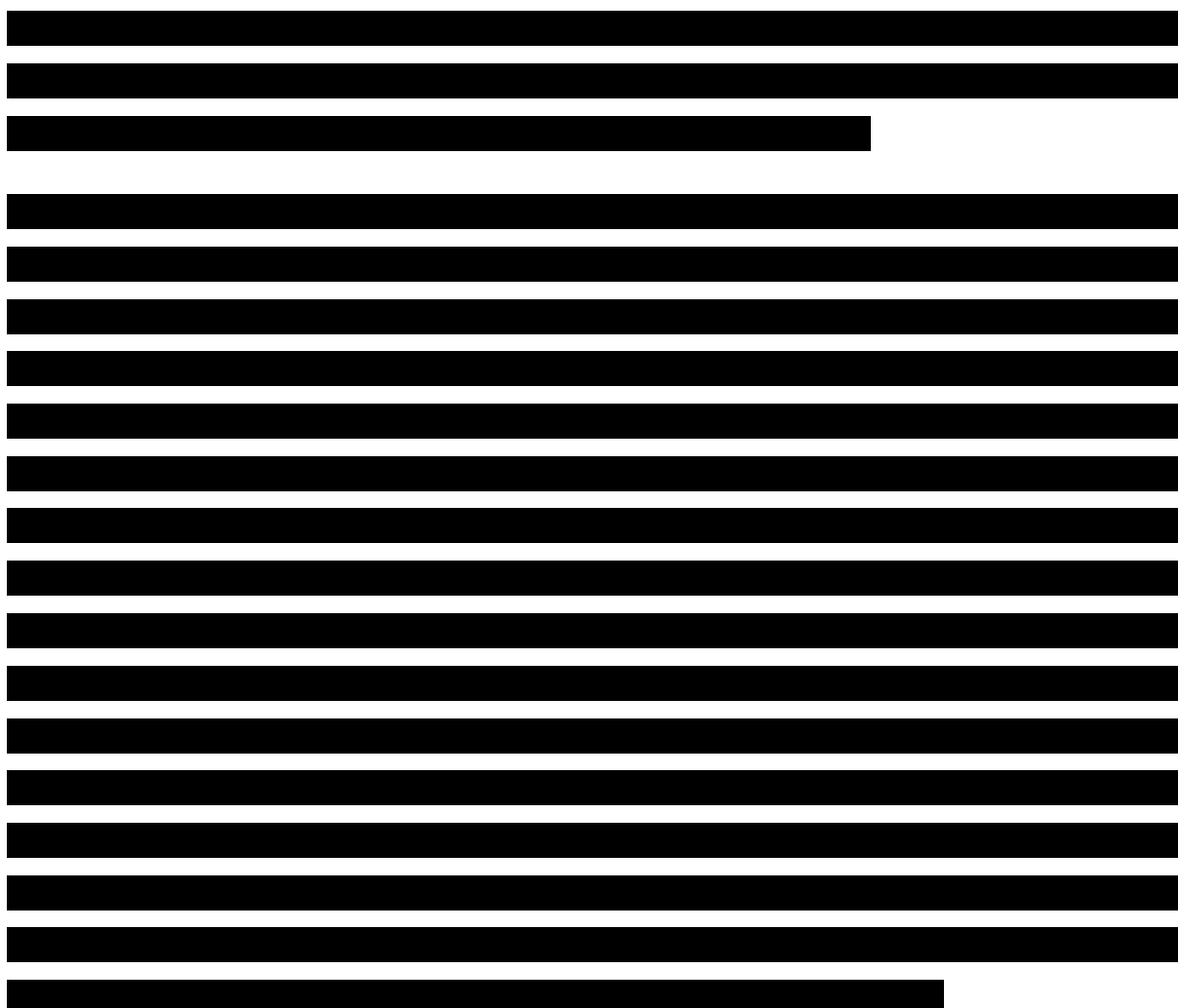
3.7 Struktura modelu ekonomicznego

Modele farmakoekonomiczne (oddzielne dla wskazania nowotworów litych oraz szpiczaka plazmocytozy) skonstruowano w skoroszycie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modeli zaadaptowanych do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

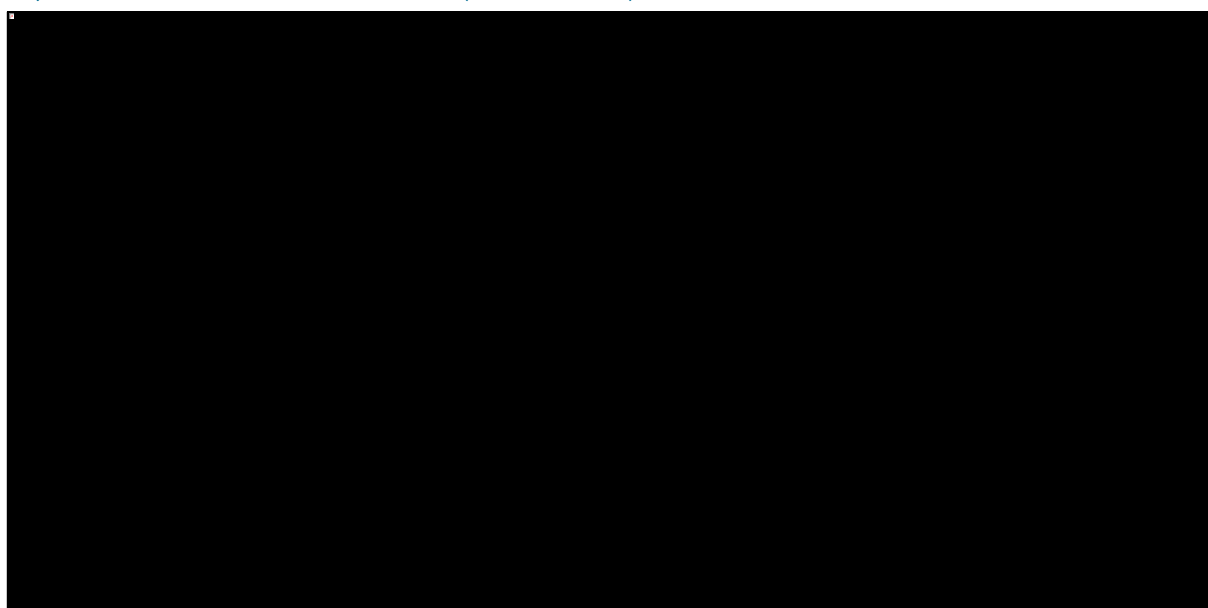
3.7.1 Model dla populacji chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wykres 2. Struktura modelu Markowa (wskazanie GL).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

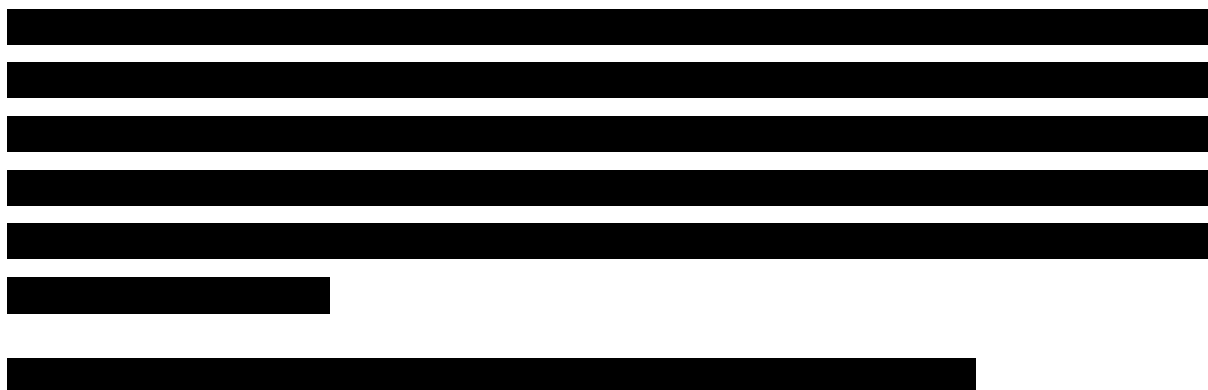
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.2 Model dla populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy (PCM)



Wykres 3. Struktura modelu podzielonego przeżycia (wskazanie PCM).



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

Tabela 7. Opis stanów zdrowotnych modelu (PCM).

Stan zdrowotny	Opis stanu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 8. Podsumowanie głównych założeń modelu (PCM).

Założenie	Opis
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



4 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu)

Ze względu na różną strukturę modeli ekonomicznych dla wyróżnionych populacji i ich różną charakterystykę kliniczną (nowotwory lite i szpiczak plazmocytowy), większość danych wejściowych do modeli (prawdopodobieństwa przejść, skuteczność, użyteczności) różniła się pomiędzy wskazaniami i była omawiana oddzielnie. W przypadku, gdy parametry modeli nie różniły się pomiędzy wskazaniami (np. koszty jednostkowe leków, świadczeń w programie, koszty jednostkowe SREs i AEs), oszacowanie przedstawiono wspólnie.

4.1 Struktura kohorty modelu według rodzaju nowotworu

Jak wspomniano w Rozdziale 3.7.1, modelowanie efektywności kosztów denosumabu we wskazaniu nowotworów litych przeprowadzono oddzielnie dla wyróżnionych typów guzów litych (rak piersi; rak gruczołu krokowego; niedrobnokomórkowy rak płuca; inne rodzaje guzów litych), a koszty i efekty uzyskane dla poszczególnych nowotworów uśredniono ważąc udziałem danego typu w łącznej populacji GL. W analizie podstawowej, strukturę populacji GL ze względu na typ nowotworu zaczerpnięto z literatury, wykorzystując dane z rzeczywistej praktyki dotyczące struktury leczenia BMA u pacjentów z nowotworami litymi w Stanach Zjednoczonych (*Qian 2017*). W ramach analizy wrażliwości testowano z kolei scenariusz z założeniem rozkładu typu nowotworów litych uzyskanego w modelu własnym chorobowości, przeprowadzonym w oparciu o dane KRN na potrzeby analizy wpływu na budżet (*BIA Xgeva 2021*); zob. Tabela 9.

Tabela 9. Udział poszczególnych typów nowotworów w populacji GL.

Typ nowotworu litego	Oszacowanie na podstawie literatury (<i>Qian 2017</i>)- analiza podstawowa	Oszacowanie na podstawie modelu chorobowości (<i>BIA Xgeva 2021</i>)- analiza wrażliwości
Rak gruczołu krokowego	26%	■
Rak piersi	33%	■
Niedrobnokomórkowy rak płuca	26%	■
Inne guzy lite	15%	■

Podsumowując, średni koszt (efekt) porównywanych interwencji w łącznej populacji GL obliczono jako sumę iloczynów kosztów (efektów) w poszczególnych rodzajach nowotworów oraz udziału danego nowotworu w łącznej populacji GL.

W analizie ekonomicznej przedstawiono ponadto zbiorcze wyniki analizy kosztów użyteczności w populacji obejmującej oba oddzielnie modelowane wskazania (nowotwory lite i szpiczak plazmocytowy), przyjmując, jako wagi dla średnich kosztów i efektów, udział danej populacji w liczbie pacjentów leczonych denosumabem w horyzoncie analizy wpływu na budżet (*BIA Xgeva 2021*).

Tabela 10. Udział poszczególnych subpopulacji w zbiorczej analizie kosztów-użyteczności.

Wskazanie	Średnia liczba leczonych rocznie w horyzoncie analizy wpływu na budżet (<i>BIA Xgeva 2021</i>)	Udział w populacji całkowitej
Nowotwory lite	■	■
Szpiczak plazmocytowy	■	■
Łącznie	■	■

Analogicznie jak wcześniej, średni koszt (efekt) porównywanych interwencji w łącznej populacji programu lekowego obliczano jako sumę iloczynów kosztów (efektów) we wskazaniach GL i PCM oraz udziału ww. podgrup (odpowiednio ██████████ w łącznej populacji).

4.2 Częstość występowania zdarzeń kostnych (SRE)

4.2.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

W analizie podstawowej przyjęto, że częstości SRE różnią się pomiędzy wyróżnionymi typami guzów litych (rak gruczołu krokowego; rak piersi; rak płuca; inne typy guzów litych). Podobnie założono zależny od rodzaju nowotworu względny efekt ZA vs placebo (w analizie wrażliwości testowano założenie wspólnego dla wszystkich nowotworów litych względnego efektu kwasu zoledronowego).

Punktem wyjścia do oszacowania częstości zdarzeń kostnych w modelu były dane SRE pochodzące z randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio denosumab z kwasem zoledronowym:

- We wskazaniu raka gruczołu krokowego – Study 103 (główna publikacja: *Fizazi 2011*)
- We wskazaniu raka piersi – Study 136 (główna publikacja: *Stopeck 2010*)
- We wskazaniu raka płuca oraz innych typów guzów litych – Study 244 (główna publikacja: *Henry 2011*).

W modelu globalnym wprowadzono szereg alternatywnych opcji szacowania częstości zdarzeń kostnych – w oparciu o surowe częstości SREs z badań klinicznych DEN vs ZA (analiza podstawowa) oraz opcjonalnie w oparciu o względny efekt denosumabu (RR) lub wskaźnik chorobowości kostnej (SMR).

W badaniach klinicznych dla denosumabu pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena SRE w tzw. 21-dniowym oknie czasowym, tj. z uwzględnieniem tylko zdarzeń występujących ≥ 21 dni od wystąpienia zdarzenia poprzedniego. Korekta ta, stosowana standardowo w ramach badań klinicznych, ma na celu zapobieganie naliczania zależnych zdarzeń (np. powtórna operacja naprawcza złamania) jako oddzielnych SRE. Celem analizy ekonomicznej jest jednak przede wszystkim wiarygodne oszacowanie kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika, co oznacza, że analiza SRE w 21-dniowym oknie mogłaby zaniżyć rzeczywistą liczbę zdarzeń wymagających leczenia, i w konsekwencji ich koszty. W związku z tym, w analizie podstawowej uwzględniano wyniki oceny SRE bez 21-dniowego okna, a w ramach AW – z uwzględnieniem 21-dniowego okna. Uzyskane w tym podejściu liczby zdarzeń kostnych i roczne

częstości SRE podczas leczenia denosumabem oraz kwasem zoledronowym w poszczególnych badaniach (dostępne w pełnych raportach z badań – CSR) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Częstości SRE w badaniach RCT denosumab vs ZA (analiza podstawowa - bez 21-dniowego okna czasowego).

Parametr	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244)
Denosumab				
Liczba SRE	780	660	208	261
Liczba osobo-lat obserwacji	1 045,4	1 353,2	186,5	404,6
częstość SRE / rok	0,746	0,488	1,115	0,645
Kwas zoledronowy				
Liczba SRE	943	853	209	535
Liczba osobo-lat obserwacji	996	1 352,8	159,5	571,5
częstość SRE / rok	0,947	0,631	1,310	0,791

Częstości zdarzeń kostnych w ramieniu kwasu zoledronowego w badaniach RCT były znacznie niższe od obserwowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co wynika prawdopodobnie z bardziej ścisłego monitorowania oraz mniejszego obciążenia chorobą pacjentów w warunkach randomizowanych badań klinicznych. W celu zniwelowania tych różnic, częstości SRE obserwowane w badaniach RCT dostosowano do warunków rzeczywistych poprzez zastosowanie odpowiedniego współczynnika (mnożnika) dla liczby zdarzeń kostnych z badań RCT. Zidentyfikowano dwa potencjalne źródła danych dotyczących częstości SRE podczas leczenia kwasem zoledronowym w populacji pacjentów z nowotworami litymi – retrospektywne badanie *Hatoum 2008* i analiza ad-hoc prospektywnego badania obserwacyjnego *Hechmati 2013 (Study 392)*; w analizie podstawowej dostosowanie częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki wykonano w oparciu o badanie *Hechmati 2013*, natomiast w ramach analizy wrażliwości – w oparciu o badanie *Hatoum 2008*.

Badanie *Hechmati 2013 (Study 392)* było wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i krajach Europy Zachodniej (Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania) w celu oceny zużycia zasobów medycznych związanych ze zdarzeniami kostnymi w populacji pacjentów z przerzutami do kości guzów litych lub szpiczaka mnogiego z wcześniejszą historią SRE przed włączeniem do badania (n=478). Analizę ad-hoc przeprowadzono dla kohorty pacjentów europejskich leczonych kwasem zoledronowym (n=188). Uwzględniając wszystkie typy guzów litych, łącznie w okresie 85,5 osobo-lat obserwacji zaobserwowano 328 zdarzeń kostnych, co daje częstość SREs (zagregowaną dla wszystkich rodzajów guzów litych) w wysokości 3,8 zdarzeń/rok, tj. 0,3167

zdarzeń/miesiąc. Dla porównania, analogiczna roczna częstość SRE w trakcie leczenia ZA w badaniach RCT, wyznaczona dla populacji o strukturze dopasowanej pod względem rozkładu typu GL do badania *Hechmati 2013*, wyniosła 0,1117/miesiąc (zob. Tabela 12).

Tabela 12. Miesięczna częstość SRE w badaniach RCT (ważona strukturą populacji wg typu guza z badania *Hechmati 2013*) – populacja GL.

Typ nowotworu	Częstość SRE / mies. (ZA) *	% pacjentów wg typu guza (<i>Hechmati 2013</i>)	Ważona częstość SRE / mies.
Rak piersi	0,0900	46,7%	0,1117
Rak gruczołu krokowego	0,1369	25,1%	
Rak płuca	0,1251	28,2%	

* częstość SRE u leczonych kwasem zoledronowym w podgrupie z historią zdarzeń kostnych

Wyznaczony na tej podstawie iloraz częstości SRE w warunkach rzeczywistej praktyki vs warunki badań RCT wyniósł 2,84 (= 0,3167 / 0,1117); zob. Tabela 13.

Tabela 13. Kalkulacja współczynnika korygującego dla częstości SRE obserwowanych w badaniach RCT w oparciu o dane RWE (z rzeczywistej praktyki).

Typ nowotworu	Częstość SRE / rok (łącznie dla wszystkich typów GL) *	Częstość SRE / miesiąc (łącznie dla wszystkich GL)	Współczynnik korygujący dla częstości SRE z badań RCT
Badanie RWE (Study 392)	3,8	0,3167	2,84
Badania RCT	-	0,1117**	

* roczna częstość SRE w kohortach niemieckiej, włoskiej, hiszpańskiej i brytyjskiej dla wszystkich rodzajów nowotworów litych (n=188)

** zob. Tabela 12.

Oszacowaną wartość 2,84 zastosowano jako mnożnik dla wyjściowych częstości SREs (zob. Tabela 11) pochodzących z badań RCT dla denosumabu i kwasu zoledronowego. Współczynnik wyznaczony w analogiczny sposób w oparciu o drugie zidentyfikowane źródło RWE (*Hatoum 2008*), wynoszący 2,01, uwzględniono w scenariuszu analizy wrażliwości. Analogiczne podejście (wykorzystanie *Hechmati 2013* w wariantcie podstawowym i *Hatoum 2008* w analizie scenariuszy) zastosowano również w innych, publikowanych analizach ekonomicznych dla denosumabu zarówno we wskazaniu nowotworów litych (*Stopeck 2020*), jak i szpiczaka plazmocytozy (*Raje 2018*).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia modyfikującego metabolizm kostny, częstość zdarzeń kostnych w ramieniu komparatora (brak leczenia BMA) obliczano pośrednio w oparciu o częstości SREs dla kwasu zoledronowego (zaczepnięte, jak dla denosumabu, z badań *head-to-head* DEN vs ZA – zob. Tabela 11) oraz względną redukcję częstości SRE dla kwasu zoledronowego vs brak leczenia, pochodzącą z badań RCT dla ZA vs placebo. W tym celu wykorzystano opublikowane wartości ryzyka względnego wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs (*multiple analysis*, bez

uwzględniania – celem zachowania spójności z badaniami dla denosumabu – hiperkalcemii w chorobie nowotworowej jako zdarzenia SREs) dla kwasu zoledronowego vs placebo a następnie wyznaczono ryzyko względne SRE dla braku leczenia vs ZA jako odwrotność RR dla porównania ZA vs PBO. W oszacowaniu uwzględniono główne badania RCT dla ZA w analogicznych wskazaniach, tj.:

- We wskazaniu raka gruczołu krokowego – badanie *Saad 2002/Saad 2004*
- We wskazaniu raka piersi – badanie *Kohno 2005*
- We wskazaniu raka płuca oraz innych typów guzów litych – badanie *Rosen 2003*.

Przyjęte ryzyka względne wystąpienia zdarzeń kostnych dla braku leczenia względem kwasu zoledronowego przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Względny efekt kwasu zoledronowego vs brak leczenia BMA w zapobieganiu SRE – populacja GL.

Parametr	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca oraz inne guzy lite (Study 244)
RR (ZA vs PBO) *	0,64	0,59	0,732
RR (PBO vs ZA) **	1,56	1,69	1,37
Źródło	<i>Saad 2002, Saad 2004</i>	<i>Kohno 2005</i>	<i>Rosen 2003</i>

* ryzyko względne wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE (multiple analysis) – kwas zoledronowy vs placebo

** 1/RR (ZA vs PBO)

Podsumowując, częstości zdarzeń kostnych w analizie podstawowej, dla interwencji porównywanych w modelu, naliczono w następujących sposób:

- denosumab (w trakcie leczenia) – jako iloczyn
 - częstości SRE obserwowanej w badaniach RCT w ramieniu denosumabu (Tabela 11), oraz
 - mnożnika 2,84 w celu dostosowania częstości do warunków rzeczywistej praktyki (Tabela 13)
- brak leczenia BMA – jako iloczyn
 - częstości SRE obserwowanej w badaniach RCT w ramieniu kwasu zoledronowego (Tabela 11), wyznaczonej jako iloczyn częstości SRE obserwowanej w badaniach RCT w ramieniu kwasu zoledronowego (Tabela 11) oraz mnożnika 2,84 w celu dostosowania częstości do warunków rzeczywistej praktyki (Tabela 13), oraz
 - ryzyka względnego wystąpienia SREs dla braku leczenia (placebo) vs ZA (zob. Tabela 14)

Otrzymane w ten sposób częstości zdarzeń kostnych przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15. Częstości SRE w porównywanych ramionach leczenia (analiza podstawowa) – populacja GL.

Wskazanie	Rak gruczołu krokowego	Rak piersi	Rak płuca	Inne guzy lite
Denosumab				
częstość SRE / rok	2,119	1,385	3,167	1,832
częstość SRE / cykl 4-tyg.	0,162	0,101	0,243	0,140
Brak leczenia BMA				
częstość SRE / rok	4,201	3,035	5,084	3,070
częstość SRE / cykl 4-tyg.	0,322	0,233	0,390	0,235

Przedstawione częstości odnoszą się do zdarzeń kostnych ogółem (tj. dowolnego typu SRE). Udział poszczególnych rodzajów SRE w łącznej liczbie zdarzeń kostnych przedstawiono w Rozdziale 4.3.

4.2.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

Częstość zdarzeń kostnych ogółem (tj. dowolnego rodzaju) w trakcie leczenia BMA (denosumabem lub kwasem zoledronowym) obliczono w oparciu o wyniki badania *Raje 2018a* (Study 482), głównego badania randomizowanego porównującego denosumab i kwas zoledronowy we wskazaniu PCM. Roczna częstość SRE obliczano jako iloraz liczby zdarzeń zaobserwowanych w fazie leczenia oraz liczby pacjento-lat obserwacji w fazie leczenia w danej grupie.

Podobnie jak w oszacowaniu SRE we wskazaniu nowotworów litych (zob. Rozdział 4.2.1), celem uniknięcia niedoszacowania kosztów leczenia w analizie podstawowej uwzględniano wyniki oceny SRE bez 21-dniowego okna czasowego.

Zgodnie z metodyką oszacowania SRE dla wskazania nowotworów litych, jak i innych publikowanych analiz ekonomicznych dla BMA w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (*Raje 2018*), w analizie podstawowej przyjęto stałe w czasie częstości SRE zależne od rodzaju otrzymywanego leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano z kolei scenariusz oparty na analizie landmark przeprowadzonej w 15 miesiącu leczenia w badaniu *Raje 2018a* (Study 482). Założenia obu analiz – podstawowej (stałe w czasie częstości SRE) i scenariusza landmark (różne częstości SRE do 14 mies. oraz po 14 mies. leczenia) omówiono poniżej.

Analiza podstawowa

Punktem wyjścia do oszacowania częstości zdarzeń kostnych w analizie podstawowej były dane dotyczące ogólnej liczby zdarzeń kostnych i rocznej częstości SRE podczas leczenia denosumabem oraz

kwasem zoledronowym w badaniu Study 482 (dostępne w pełnym raporcie z badania – CSR), zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 16. Częstości SRE w badaniu RCT denosumab vs ZA (analiza podstawowa - bez 21-dniowego okna czasowego) – populacja PCM.

Parametr	Denosumab (n=859)	Kwas zoledronowy (n=859)
Liczba SRE	764	804
Liczba osobo-lat obserwacji	1 285,6	1 289,4
częstość SRE / rok	0,594	0,624

Podobnie jak w oszacowaniu częstości SRE w populacji pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (zob. Rozdział 4.2.1), częstości zdarzeń kostnych w analizie podstawowej dostosowano do warunków rzeczywistej praktyki poprzez zastosowanie współczynnika (mnożnika) korygującego dla liczby zdarzeń kostnych z badania RCT. Ze względu na brak odpowiednich danych dla populacji PCM, współczynnik ten przyjęto na poziomie oszacowanym dla wskazania nowotworów litych. Analogicznie jak w modelu dla populacji GL, w wariancie podstawowym dla PCM dostosowanie częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki wykonano w oparciu o badanie *Hechmati 2013* (tj. z użyciem współczynnika 2,84), natomiast w ramach analizy wrażliwości – w oparciu o badanie *Hatoum 2008* (z użyciem współczynnika 2,01). Szczegółowe oszacowania współczynników korygujących częstość SRE do warunków rzeczywistych przedstawiono w Rozdziale 4.2.1.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia modyfikującego metabolizm kostny, częstość zdarzeń kostnych w okresie braku leczenia BMA (tj. po zakończeniu terapii denosumabem i kwasem zoledronowym oraz u pacjentów z ramienia komparatora nie stosujących BMA od startu modelu z powodu nietolerancji/przeciwwskazań do ZA) obliczano w oparciu o częstości SREs dla kwasu zoledronowego (zaczepnięte, jak dla denosumabu, z badania Study 482) oraz względną redukcję częstości SRE dla kwasu zoledronowego vs brak leczenia, pochodzącą z metaanalizy badań RCT dla ZA vs brak leczenia. W analizie podstawowej przyjęto wartość ryzyka względnego wystąpienia SREs dla kwasu zoledronowego vs brak leczenia wynoszącą 0,57 (95% CI: 0,37; 0,76), otrzymaną w metaanalizie sieciowej wykonanej w ramach przeglądu Cochrane (*Mhaskar 2017*). Przyjęta wartość była zbliżona do oszacowań pochodzących z alternatywnych źródeł:

- prostej metaanalizy badań ZA vs brak leczenia włączonych do *AKL Xgeva 2021* (RR = 0,55)
- prostej metaanalizy badań ZA vs brak leczenia ramach przeglądu Cochrane *Mhaskar 2017* (RR = 0,46)

- retrospektywnej analizy *Henk 2012* (RR = 0,63 w analizie ZA vs brak leczenia bez względu na regularność stosowania ZA, w tym RR = 0,47 w analizie z uwzględnieniem pacjentów z *persistence* co najmniej 18 mies.).

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne oszacowania RR = 0,37 i 0,76, przyjęte na podstawie 95% CI dla oszacowania podstawowego; warto zaznaczyć, że zakres ten obejmuje wszystkie wymienione powyżej alternatywne oszacowania (0,46-0,63) i jest jeszcze bardziej konserwatywny zakładając bardziej skrajne wartości.

Podsumowując, częstości zdarzeń kostnych w analizie podstawowej, dla interwencji porównywanych w modelu, naliczono w następujących sposób:

- denosumab (w trakcie leczenia) – jako iloczyn
 - częstości SRE obserwowanej w badaniu RCT w ramieniu denosumabu (Tabela 16), oraz
 - mnożnika 2,84 w celu dostosowania częstości do warunków rzeczywistej praktyki (Tabela 13)
- kwas zoledronowy (w trakcie leczenia) – jako iloczyn
 - częstości SRE obserwowanej w badaniach RCT w ramieniu kwasu zoledronowego (Tabela 16) oraz
 - mnożnika 2,84 w celu dostosowania częstości do warunków rzeczywistej praktyki (Tabela 13)
- brak leczenia BMA – jako iloczyn
 - częstości SRE obserwowanej w badaniach RCT w ramieniu kwasu zoledronowego (Tabela 16),
 - mnożnika 2,84 w celu dostosowania częstości do warunków rzeczywistej praktyki (Tabela 13)
 - ryzyka względnego wystąpienia SREs dla braku leczenia (placebo) vs ZA (0,57 na podstawie NMA Cochrane).

Otrzymane w ten sposób częstości zdarzeń kostnych przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 17. Częstości SRE w porównywanych ramionach leczenia (analiza podstawowa) – populacja PCM.

Wskazanie	Denosumab	Kwas zoledronowy	Brak leczenia
częstość SRE / rok	1,688	1,771	3,107

Wskazanie	Denosumab	Kwas zoledronowy	Brak leczenia
częstość SRE / cykl 4-tyg.	0,129	0,136	0,238

W modelu założono, że częstości SRE w po zakończeniu aktywnego leczenia BMA będą takie same jak u pacjentów nie stosujących uprzednio BMA (tj. z ramienia braku leczenia).

Analiza scenariuszy (analiza landmark)

Znaczący odsetek zdarzeń kostnych wystąpił w pierwszych 3 miesiącach badania *Raje 2018a* (Study 482), co najprawdopodobniej w dużej mierze wynikało z faktu, że w tym okresie jeszcze mógł nie zostać osiągnięty pełny efekt terapeutyczny stosowanych interwencji – np. według *ChPL Zometa*, podejmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym należy uwzględnić, że początek działania leku występuje po 2-3 miesiącach. W związku z powyższym, czas ekspozycji na leczenie denosumabem i kwasem zoledronowym nie był wystarczający do wykrycia pełnej skuteczności tych leków oraz określenia rzeczywistej różnicy w skuteczności między ww. interwencjami. W celu długookresowej oceny porównawczej denosumabu i ZA wykonano post-hoc analizę landmark w 15 miesiącu badania dla czasu do wystąpienia pierwszego SRE, uzyskując istotną różnicę na korzyść leku Xgeva u pacjentów obserwowanych po 14 miesiącu od rozpoczęcia leczenia (HR = 0,66 (95 CI: 0.44; 0.98), p=0,039).

Wyniki analizy landmark uwzględniono w modelu ekonomicznym w ramach analizy scenariuszy, wyznaczając oddzielnie częstości SRE w dwóch przedziałach czasowych: do 14 miesiąca (15 cyklu modelu) oraz powyżej 14 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Podobnie jak w analizie podstawowej, roczną częstość zdarzeń obliczano jako iloraz zaobserwowanej liczby zdarzeń i liczby osobolat obserwacji SRE w trakcie leczenia daną interwencją (zob. Tabela 18).

Tabela 18. Częstości SRE w badaniu RCT denosumab vs ZA (analiza landmark w 15 mies. - bez 21-dniowego okna czasowego).

Parametr	Pierwsze 14 miesięcy leczenia		Po 14 miesiącach leczenia	
	Denosumab (n=859)	Kwas zoledronowy (n=859)	Denosumab (n=450)	Kwas zoledronowy (n=459)
Liczba SRE	709	720	55	84
Liczba osobo-lat obserwacji	838,7	843,9	446,9	445,5
częstość SRE / rok	0,845	0,853	0,123	0,189

Częstość SRE w okresie bez aktywnego leczenia przyjęto jak w analizie podstawowej, jako stałą w czasie.

Podobnie jak poprzednio, roczną częstość przeliczono na 4-tygodniowy cykl modelu oraz zastosowano współczynnik korygujący dla warunków rzeczywistej praktyki (2,84)

Tabela 19. Częstości SRE w porównywanych ramionach leczenia (analiza scenariuszy - landmark) – populacja PCM.

Wskazanie	Denosumab		Kwas zoledronowy		Brak leczenia Stałe w czasie
	do 14 mies.	>14 mies.	do 14 mies.	>14 mies.	
częstość SRE / rok	2,401	0,350	2,423	0,535	3,107
częstość SRE / cykl 4-tyg.	0,184	0,027	0,186	0,041	0,238

Omówione w rozdziale częstości odnoszą się do zdarzeń kostnych ogółem (tj. dowolnego typu SRE). Udział poszczególnych rodzajów SRE w łącznej liczbie zdarzeń kostnych przedstawiono w Rozdziale 4.3.

4.3 Rozkład poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych (SRE)

4.3.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

W analizie podstawowej rozkład poszczególnych zdarzeń kostnych zaczerpnięto z trzech badań RCT porównujących denosumab z kwasem zoledronowym (Study 103, Study 136 i Study 244); dane przedstawia Tabela 20. Wykorzystane źródło danych jest spójne z oszacowaniem ogólnej częstości zdarzeń kostnych w porównywanych ramionach modelu (zob. Rozdział 4.2.1).

Ze względu na fakt, że rozkład występowania poszczególnych SREs był zbliżony dla porównywanych ramion leczenia, w modelu założono tę samą strukturę SREs dla wszystkich interwencji, wyznaczoną w oparciu o liczby zdarzeń w połączonej grupie denosumabu i ZA (bez 21-dniowego okna czasowego, celem zachowania spójności z oszacowaniem częstości SRE ogółem).

Tabela 20. Liczby poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych oraz ich udział w łącznej liczbie SRE w badaniach RCT denosumab vs ZA (analiza podstawowa - bez 21-dniowego okna czasowego) – populacja GL.

Parametr	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca oraz inne guzy lite (Study 244)
Złamanie patologiczne	462 (27%)	880 (58%)	315 (31%)
Konieczność napromieniania kości	1 139 (66%)	536 (35%)	577 (58%)
Operacja kości	26 (1%)	71 (5%)	62 (6%)
Ucisk rdzenia kręgowego	96 (6%)	26 (2%)	50 (5%)

Na potrzeby bardziej precyzyjnej analizy kosztów, w modelu uwzględniono dodatkowo podział złamań patologicznych na złamania kręgowe i pozakręgowe. Na podstawie tych samych źródeł danych (badań

RCT dla denosumabu vs ZA) przyjęto, że złamania kręgowie stanowią odpowiednio 55% (rak gruczołu krokowego), 42% (rak piersi) i 44% (rak płuca i inne GL) wszystkich obserwowanych złamań patologicznych.

4.3.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

W analizie podstawowej rozkład poszczególnych zdarzeń kostnych zaczerpnięto z głównego badania RCT porównującego denosumab z kwasem zoledronowym we wskazaniu PCM (Study 482). Wykorzystane źródło danych jest spójne z oszacowaniem ogólnej częstości zdarzeń kostnych w porównywanych ramionach modelu (zob. Rozdział 4.2.2).

Podobnie jak we wskazaniu GL, rozkład występowania poszczególnych SREs był zbliżony dla porównywanych ramion leczenia, z tego względu w modelu założono tę samą strukturę SREs dla wszystkich interwencji, wyznaczoną w oparciu o liczby zdarzeń w połączonej grupie denosumabu i ZA (bez 21-dniowego okna czasowego, zgodnie z metodyką oszacowania częstości SRE ogółem); dane przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Liczby poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych oraz ich udział w łącznej liczbie SRE w badaniu RCT denosumab vs ZA (analiza podstawowa - bez 21-dniowego okna czasowego) – populacja PCM.

Parametr	Szpiczak plazmocytowy (Study 482)
Złamanie patologiczne, w tym:	1 280 (82%)
Złamania kręgowie	671 (43%)
Złamania pozakręgowie	609 (39%)
Konieczność napromieniania kości	174 (11%)
Operacja kości	104 (7%)
Ucisk rdzenia kręgowego	10 (1%)

Na potrzeby bardziej precyzyjnej analizy kosztów, w modelu uwzględniono dodatkowo podział złamań patologicznych na złamania kręgowie i pozakręgowie, przyjmując na podstawie badania Study 482, że złamania kręgowie stanowią 52% wszystkich obserwowanych złamań patologicznych.

4.4 Proporcja chorych w stanach zdrowotnych

4.4.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

Przepływ kohorty pacjentów między stanami zdrowotnymi modelu dla populacji nowotworów litych był zależny od rozkładu czasu pozostawania na leczeniu BMA oraz czasu przeżycia całkowitego; poszczególne parametry omówiono w kolejnych podrozdziałach.

4.4.1.1 Czas do zakończenia leczenia

Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia denosumabem w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu wyznaczono w oparciu o dane z badań RCT dla denosumabu (Study 103, Study 136 i Study 244). Roczną częstość dyskontynuacji leczenia obliczono jako iloraz liczby pacjentów którzy zakończyli terapię w badaniu z przyczyn innych niż zgon (śmiertelność została uwzględniona w modelu oddzielnie, zob. Rozdział 4.4.1.2) oraz liczby pacjento-lat obserwacji. Uzyskaną roczną częstość r_{rok} przeliczono na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo zakończenia leczenia zgodnie z formułą:

$$p_{cykl} = 1 - e^{-\frac{r_{rok}}{(365,25/28)}}$$

Ze względu na brak danych dotyczących rozkładu liczby dyskontynuacji w czasie założono, że prawdopodobieństwo zakończenia leczenia jest stałe w czasie (co odpowiada wykładniczemu rozkładowi czasu pozostawania na leczeniu); zob. Tabela 22.

Tabela 22. Cykliczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia denosumabem – populacja GL.

Parametr	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244)
Liczba pacjentów, którzy zakończyli leczenie (z wyłączeniem zgonu jako przyczyny)	■	■	■	■
Pacjento-lata obserwacji	■	■	■	■
częstość zakończenia leczenia / rok	■	■	■	■
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia / cykl 4-tyg.	■	■	■	■

Otrzymane prawdopodobieństwa warunkowały przejście pacjentów w ramieniu denosumabu ze stanu „w trakcie leczenia” do stanu „bez leczenia”.

4.4.1.2 Czas przeżycia całkowitego (OS)

W analizie przeżycia całkowitego (opartej na estymatorze Kaplana-Meiera) pacjentów z przerzutami do kości guzów litych, w żadnym z badań RCT dla denosumabu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w OS pomiędzy ocenianą interwencją a kwasem zoledronowym. Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało również istotnego wpływu BMA na ryzyko zgonu względem braku leczenia (*AKL Xgeva 2021*). Istotny efekt denosumabu względem ZA w zakresie przeżycia zaobserwowano natomiast w analizie eksploracyjnej w podgrupie pacjentów z NDRP uczestniczących w badaniu RCT Study 244, w którym wykazano istotne na korzyść denosumabu różnice w ocenie OS względem ZA (HR = 0,78; p=0,01); *Scagliotti 2012*. Celem uniknięcia wpływu przypadkowych różnic w przeżyciu na wyniki modelowania, w analizie podstawowej przyjęto te same krzywe przeżycia dla wszystkich ramion leczenia, dopasowane – w celu zwiększenia precyzji estymacji – do danych przeżycia z połączonych ramion denosumabu i kwasu zoledronowego. W świetle wyników analizy *Scagliotti 2012*, założenie braku różnic w OS w wariancie podstawowym należy jednak traktować jako podejście konserwatywne.

Krzywe OS modelowano za pomocą parametrycznych funkcji przeżycia, oddzielnie dla wyróżnionych w analizie typów GL (rak gruczołu krokowego, rak piersi, rak płuca i inne guzy lite), wykorzystując dane przeżycia całkowitego pacjentów z badań RCT (Study 103, Study 136 i Study 244). Do danych przeżycia indywidualnych pacjentów (połączone ramiona denosumabu i ZA) dopasowano szereg modeli parametrycznych standardowo wykorzystywanych w analizie przeżycia (wykładniczy, Weibulla, uogólniony model gamma, log-logistyczny i log-normalny) oraz dodatkowo modele: logistyczny, normalny i model wartości ekstremalnych. Zgodnie z kryterium informacyjnym Akaike (AIC), uogólniony model gamma był najlepiej dopasowany do obserwowanych danych; rozkład gamma pozostawał preferowaną opcją również w porównaniu z innymi modelami poprzez logarytm funkcji wiarygodności. Parametry modelu uogólnionego gamma OS dla poszczególnych rodzajów nowotworów litych przedstawia Tabela 23.

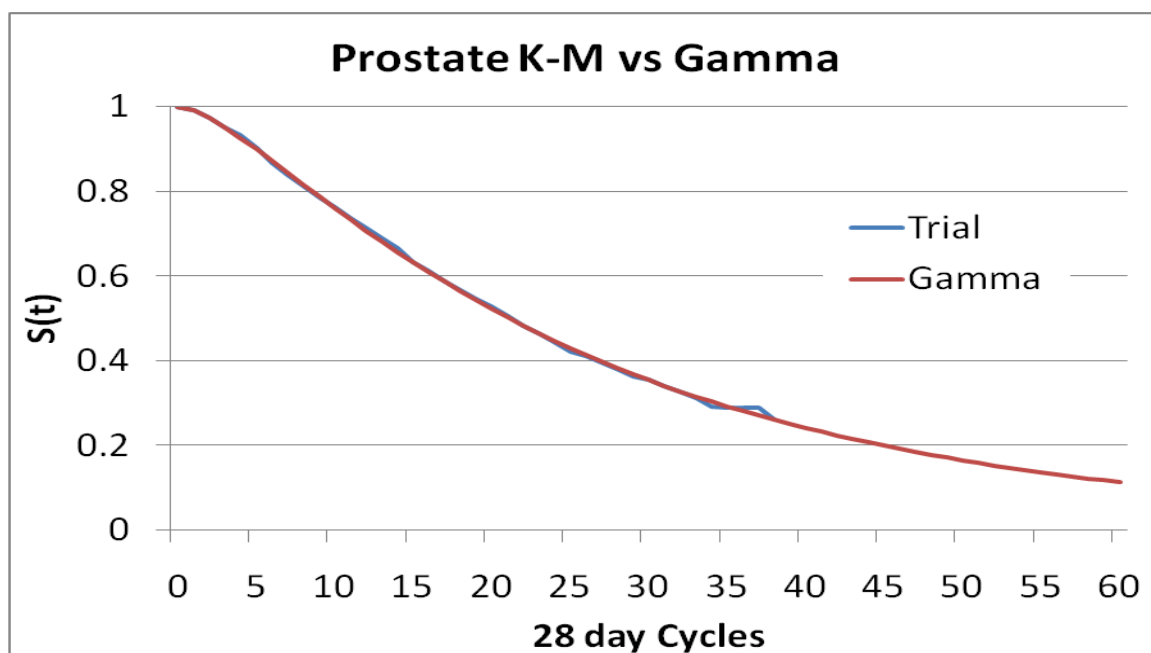
Tabela 23. Parametry uogólnionego rozkładu gamma OS – populacja GL.

Parametr	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244) *
μ (Intercept)	6,582	7,217	5,561	5,851
σ (Scale)	0,924	0,858	0,937	1,214
δ (Shape)	0,624	0,850	0,303	0,134

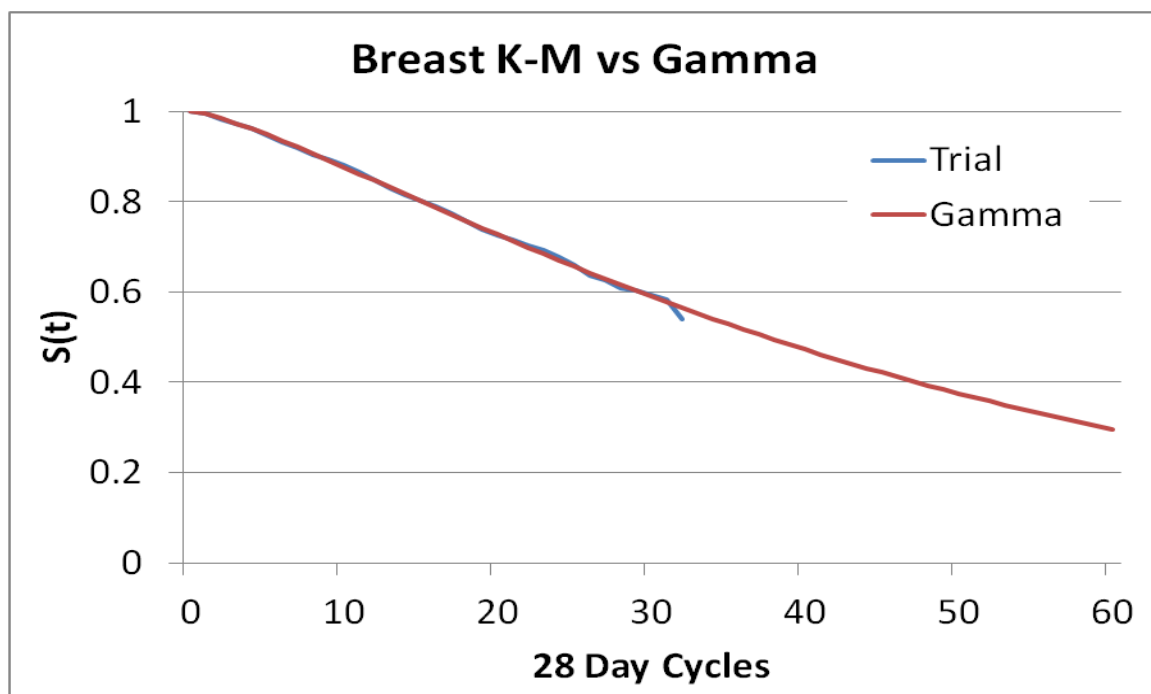
* ze względu na brak oddzielnych danych w oszacowaniu uwzględniono dane z łącznej populacji badania (z wyłączeniem pacjentów ze szpiczakiem), włączając raka płuca

Przebieg krzywych przeżycia całkowitego w czasie dla poszczególnych GL zobrazowano na poniższych wykresach.

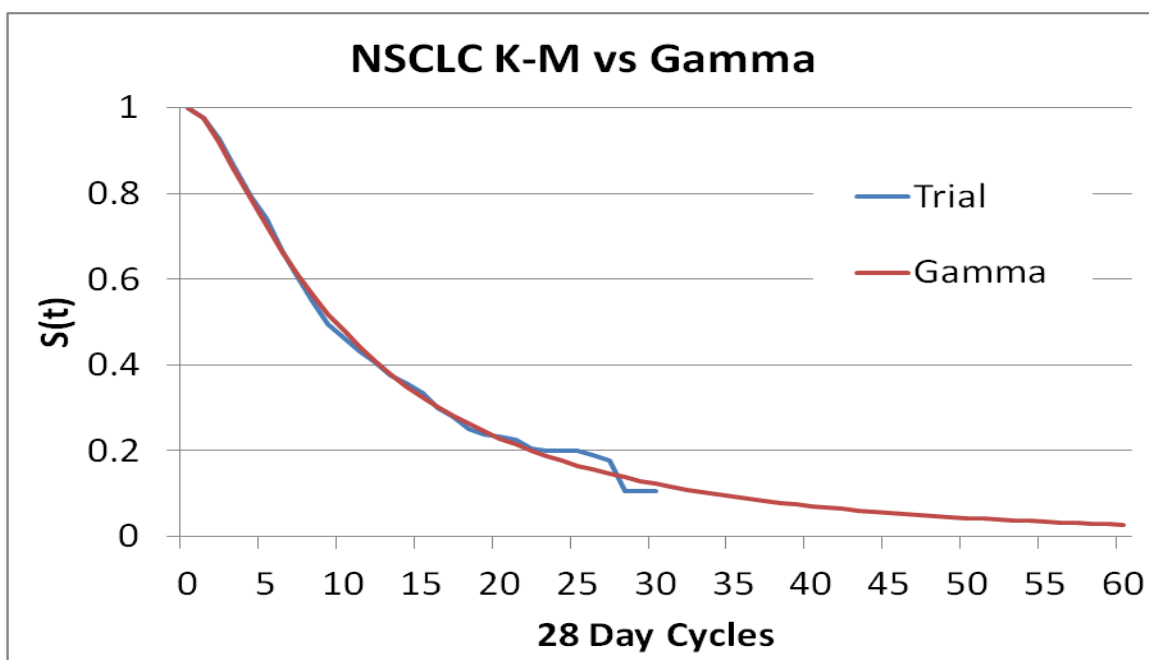
Wykres 4. Dopasowana krzywa parametryczna OS vs estymator Kaplana-Meiera (Study 103); subpopulacja chorych z rakiem gruczołu krokowego.



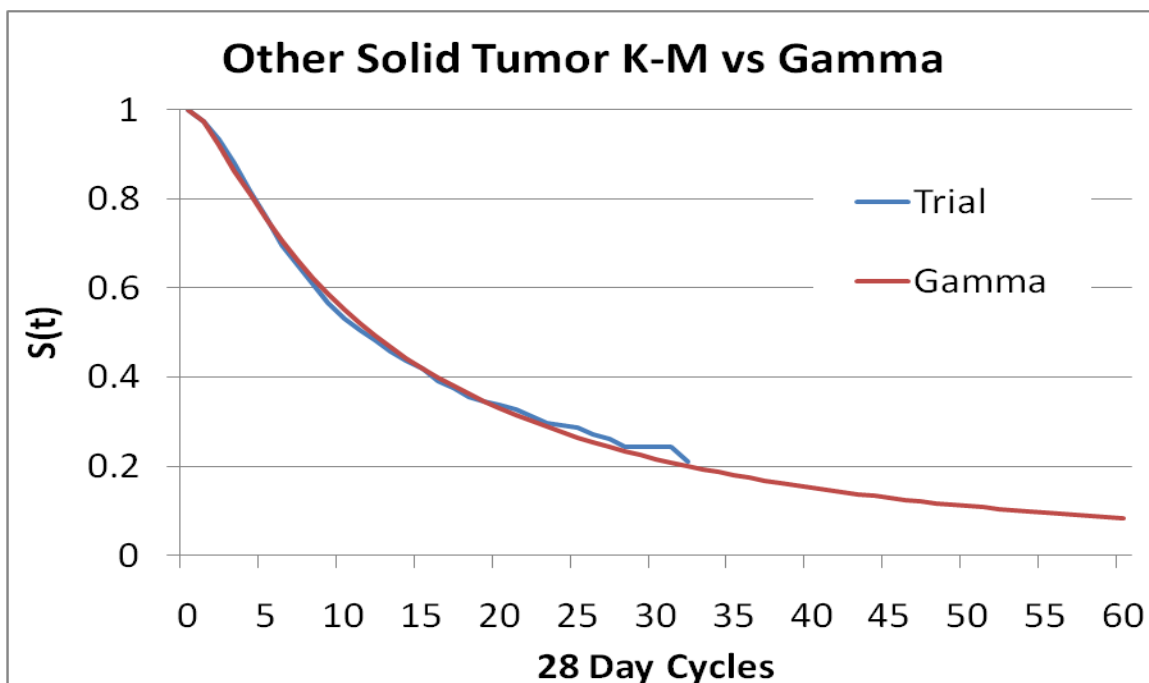
Wykres 5. Dopasowana krzywa parametryczna OS vs estymator Kaplana-Meiera (Study 136); subpopulacja chorych z rakiem piersi.



Wykres 6. Dopasowana krzywa parametryczna OS vs estymator Kaplana-Meiera (Study 244); subpopulacja chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.



Wykres 7. Dopasowana krzywa parametryczna OS vs estymator Kaplana-Meiera (Study 244); subpopulacja chorych z innymi typami GL.



Poza dobrą jakością dopasowania do danych, podstawowe krzywe charakteryzowały się realistyczną projekcją długookresową: średni czas przeżycia dla modeli gamma wynosił odpowiednio: 2,23 lata dla raka gruczołu krokowego, 3,72 lat dla raka piersi, 1,15 lat dla NDRP i 1,72 lat dla innych typów GL.

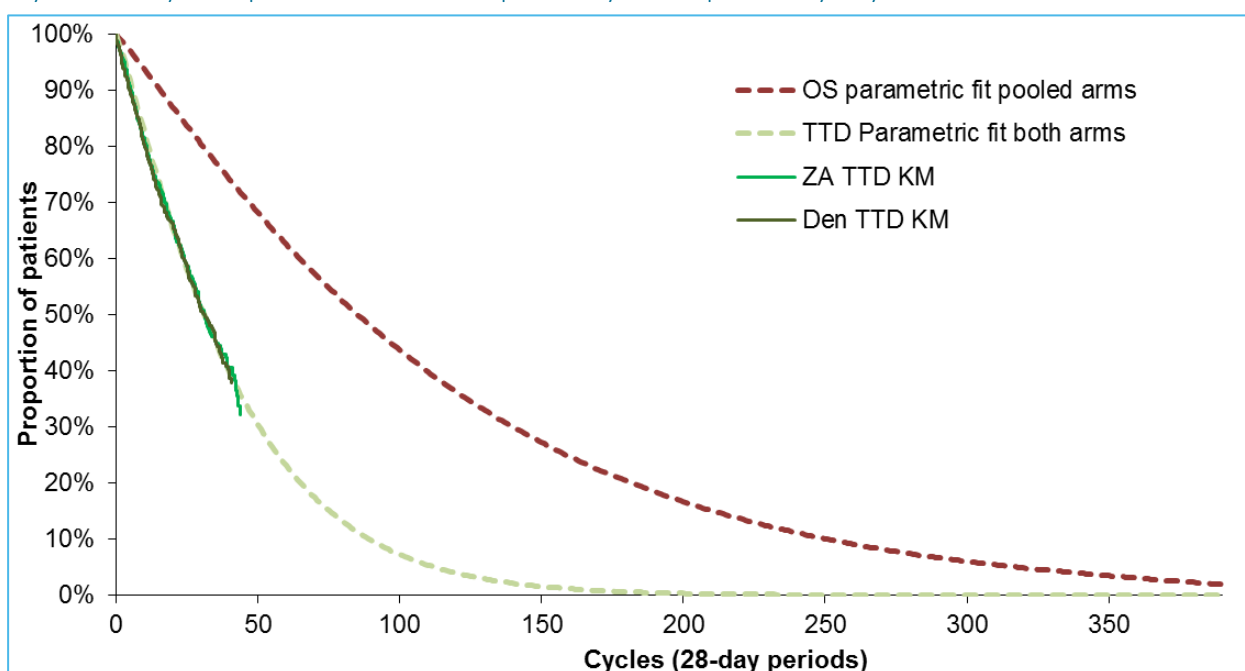
Oszacowanie to jest spójne z wyznaczonym niezależnie rozkładem czasu leczenia denosumabem (por. Tabela 22) – czas leczenia jest najdłuższy dla nowotworów o najdłuższym oczekiwanym przeżyciu.

4.4.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

4.4.2.1 Czas do zakończenia leczenia

Czas leczenia denosumabem i kwasem zoledronowym we wskazaniu PCM modelowano za pomocą parametrycznych funkcji przeżycia, wykorzystując (dostępne dla autorów modelu) dane dotyczące czasu trwania leczenia z badania Study 482. Czas do zakończenia leczenia (TTOT) definiowano jako przedział czasowy od randomizacji do podjęcia decyzji o zakończeniu podawania badanej interwencji lub (jeśli wystąpił wcześniej) zgonu. Do danych przeżycia indywidualnych pacjentów dopasowano szereg modeli parametrycznych standardowo wykorzystywanych w analizie przeżycia (wykładniczy, Weibulla, uogólniony model gamma, log-logistyczny i log-normalny). Zgodnie z kryterium informacyjnym Akaike (AIC), model Weibulla był najlepiej dopasowany do danych dla obu ramion leczenia. Jako że rozkład czasu leczenia denosumabem i kwasem zoledronowym był bardzo zbliżony (zob. Wykres 8) przyjęto, że czas leczenia w modelu będzie jednakowy dla obu BMA. Dopasowana krzywa Weibulla TTOT dla kwasu zoledronowego cechowała się dobrą jakością dopasowania oraz realistyczną ekstrapolacją, z tego względu użyto ją w analizie podstawowej (zob. Wykres 8).

Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowany model parametryczny TTOT.



Parametry modelu Weibulla czasu do zakończenia leczenia przedstawia Tabela 23.

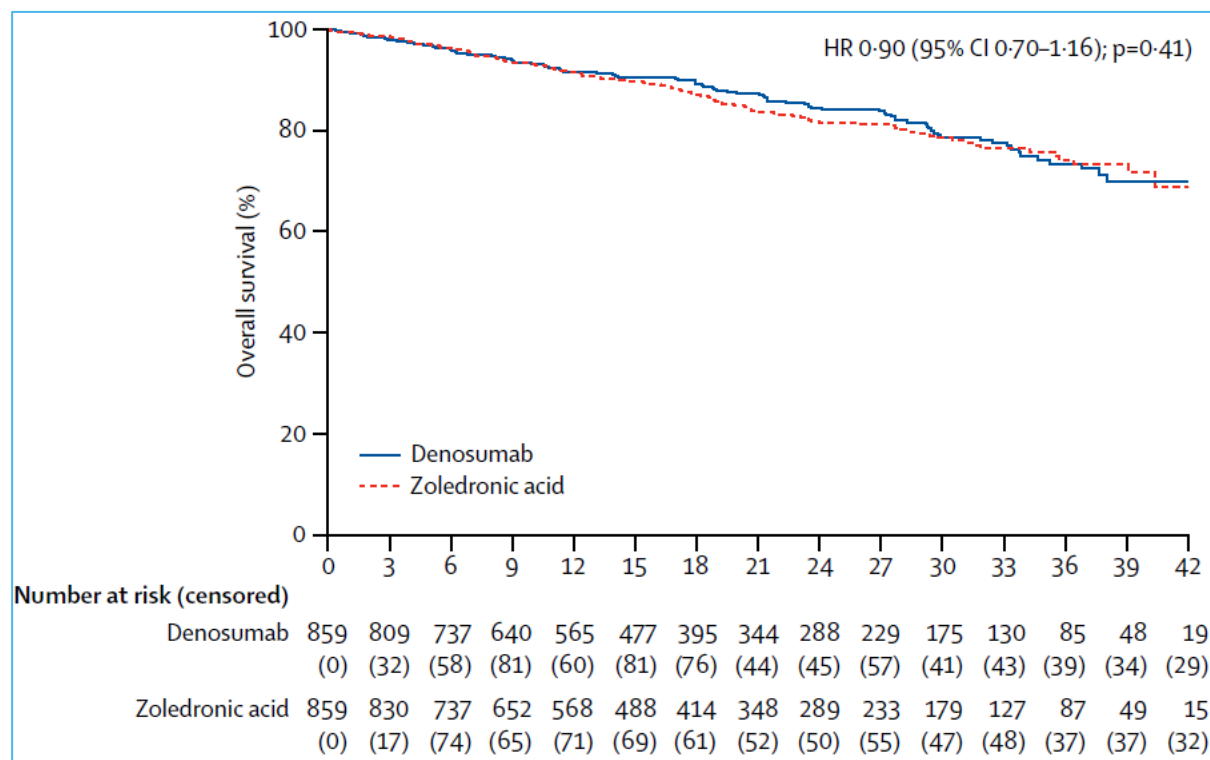
Tabela 24. Parametry modelu Weibulla TTOT – populacja PCM.

Parametr	Szczyłek plazmocytowy (Study 482)
μ (Intercept)	7,0915
σ (Scale)	0,8773

W każdym cyklu modelu wprowadzono ponadto ograniczenie, że wartość funkcji TTOT nie może być wyższa niż OS (w tym samym punkcie czasowym). Zastosowana korekta gwarantowała, że w żadnym punkcie czasowym odsetek pacjentów pozostających na leczeniu nie przekroczy odsetka pacjentów dożywających.

4.4.2.2 Czas przeżycia całkowitego (OS)

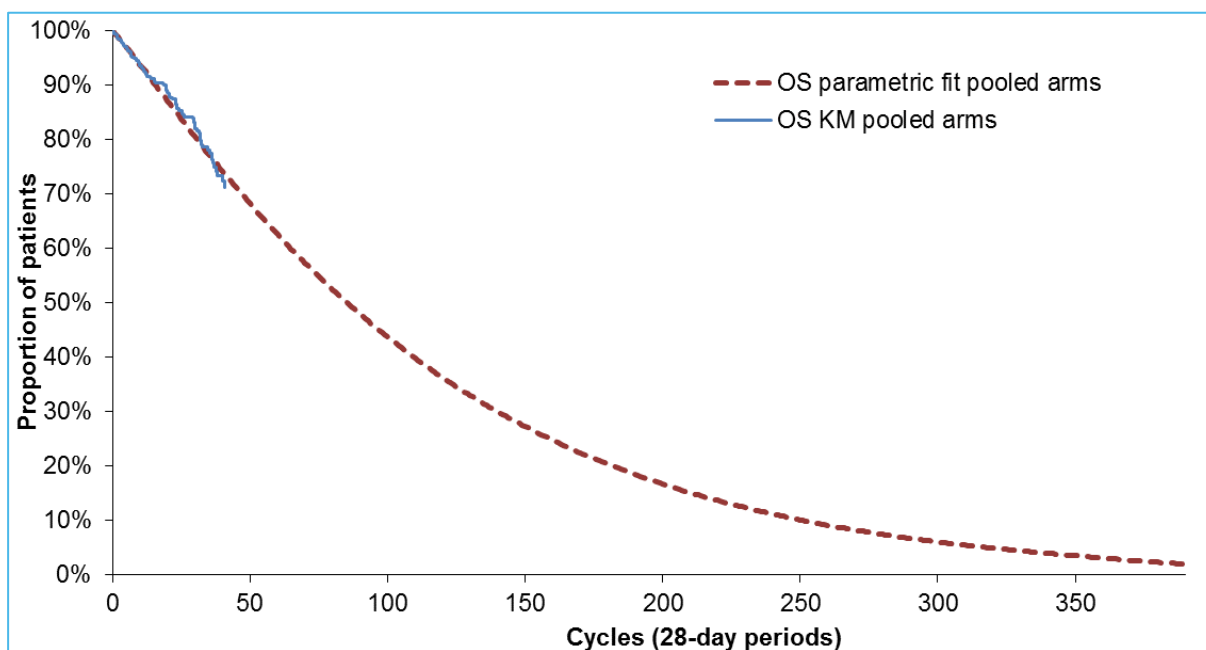
W badaniu RCT (Study 482), czas przeżycia całkowitego definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu. W analizie przeżycia metodą Kaplana-Meiera, pacjenci u których nie zaobserwowano zgonu byli cenzorowani w momencie utraty z obserwacji lub (jeśli wystąpiło wcześniej) odcięcia danych. Estymatory Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego w grupach denosumabu i kwasu zoledronowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera OS w ramionach denosumabu i kwasu zoledronowego w badaniu 482 (wykres zaczerpnięty z publikacji *Raje 2018*).

W momencie przeprowadzenia analizy OS, dane przeżycia były względnie niedojrzałe (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup); w konsekwencji, pomimo trendu wskazującego na wydłużenie przeżycia w ramieniu denosumabu, nie zaobserwowano istotnych różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi BMA: HR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,16), p=0,41. Z tego względu w analizie podstawowej przyjęto jednakowy czas przeżycia dla każdej interwencji (w tym dla braku leczenia BMA). Należy zaznaczyć, że założenie to jest wysoce konserwatywne w świetle wykazanej w *AKL Xgeva 2021* istotnej przewagi denosumabu nad brakiem leczenia w zakresie OS (HR=0,54) oraz faktu, że strategia braku leczenia dotyczy znaczącego (30%) odsetka pacjentów z ramienia komparatora.

W celu zwiększenia precyzji estymacji, w dopasowaniu modelu OS wykorzystano dane przeżycia z połączonych ramion denosumabu i kwasu zoledronowego. Testowano następujące modele parametryczne standardowo wykorzystywane w analizie przeżycia: wykładniczy, Weibulla, uogólniony model gamma, log-logistyczny i log-normalny). Na podstawie statystycznego kryterium informacyjnego Akaike (AIC) oraz wizualnej oceny zasadności długookresowych projekcji przeżycia, w analizie podstawowej wybrano model Weibulla (zob. Wykres 10).

Wykres 10. Estymator Kaplana-Meiera oraz dopasowany model parametryczny Weibulla OS – populacja PCM.



Parametry modelu Weibulla przeżycia całkowitego przedstawia Tabela 23.

Tabela 25. Parametry modelu Weibulla OS – populacja PCM.

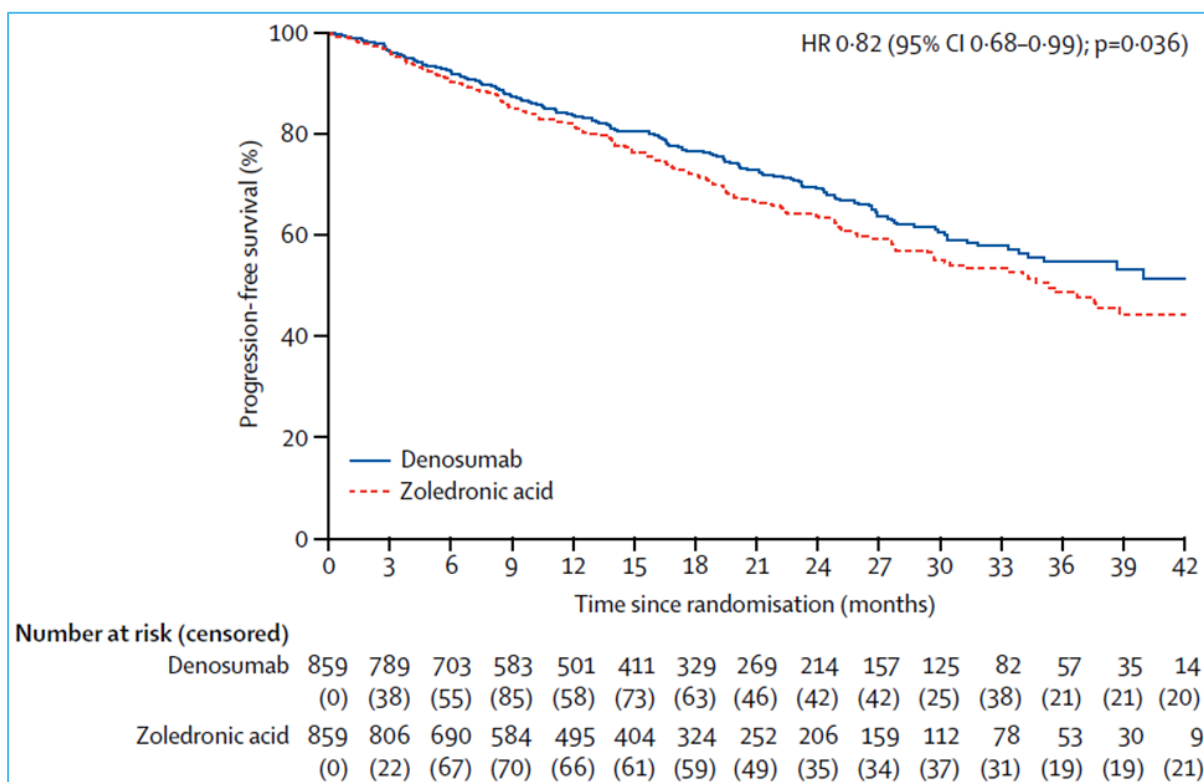
Parametr	Szpiczak plazmocytowy (Study 482)
μ (Intercept)	8,107
σ (Scale)	0,898

W analizie zastosowano ponadto korektę prawdopodobieństwa zgonu gwarantującą, że w każdym cyklu modelu odsetek zmarłych pacjentów zgodnie z dopasowanym modelem parametrycznym nie będzie niższy niż umieralność w populacji ogólnej Polski dla danego wieku. W tym celu wykorzystano roczne prawdopodobieństwa zgonu zaczerpnięte z tablic trwania życia w 2019 r. (*GUS 2020*), zakładając – na podstawie wyjściowej charakterystyki pacjentów z badania RCT – średni wiek wyjściowy w modelu na poziomie 63,4 lat. W momencie, gdy prawdopodobieństwo zgonu wg modelu OS stawało się niższe od prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej dla danego wieku, jako prawdopodobieństwo zgonu w modelu przyjmowano wyższą z wartości (tj. umieralność wg GUS). W analizie podstawowej omawiana sytuacja miała miejsce dopiero w 26 roku horyzontu analizy, tj. w momencie w którym odsetek przeżyć wynosił 4%, co wskazuje, że wprowadzona korekta nie miała istotnego wpływu na wyniki analizy (tym bardziej, że w modelu założono brak różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy denosumabem a komparatorami).

4.4.2.3 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

W badaniu RCT (Study 482), czas przeżycia wolnego od progresji definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia wcześniejszego ze zdarzeń: pierwszej progresji choroby (ocena wg kryteriów IMWG) lub zgonu z dowolnej przyczyny. W analizie przeżycia metodą Kaplana-Meiera, pacjenci u których nie zaobserwowano zdarzenia PFS byli cenzorowani w momencie utraty z obserwacji lub (jeśli wystąpiło wcześniej) odcięcia danych. Mediana PFS wyniosła 46,1 mies. w ramieniu denosumabu oraz 35,4 mies. w ramieniu ZA, a zaobserwowana różnica była istotna statystycznie: HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); $p=0,036$ (*Raje 2018*). Estymatory Kaplana-Meiera PFS w grupach denosumabu i kwasu zoledronowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera PFS w ramionach denosumabu i kwasu zoledronowego w badaniu 482 (wykres zaczerpnięty z publikacji *Raje 2018*).

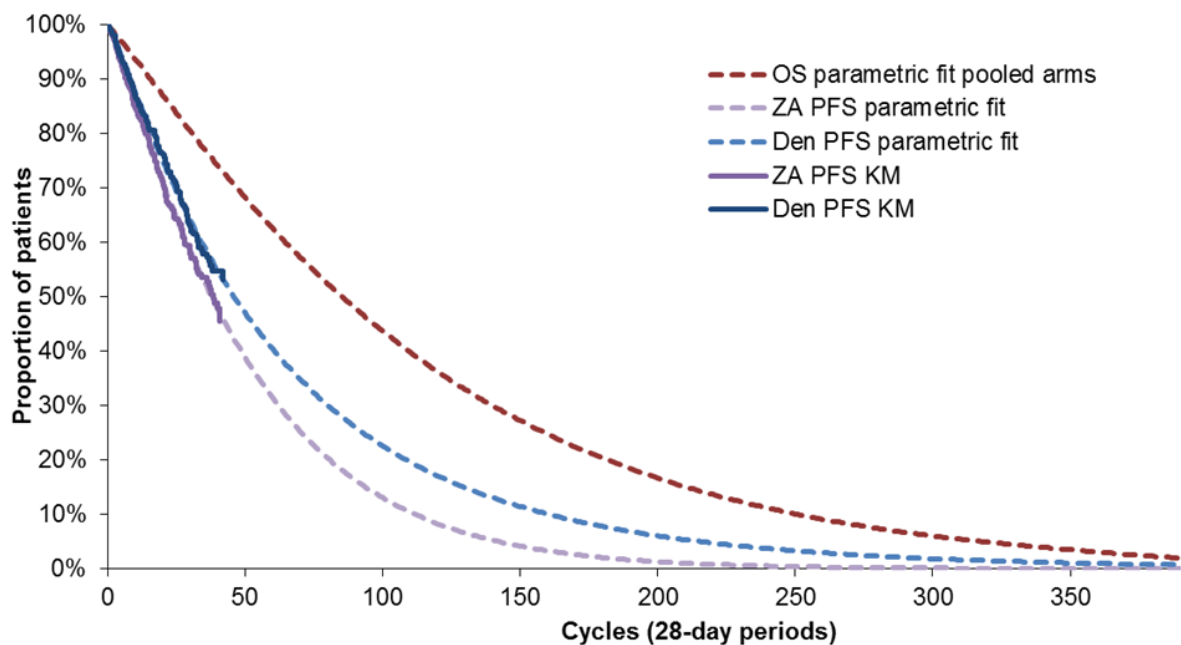


W celu ekstrapolacji danych PFS poza horyzont badania RCT, do danych indywidualnych pacjentów z badania dopasowano szereg parametrycznych modeli przeżycia standardowo wykorzystywanych w analizie przeżycia: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, uogólniony model gamma, log-logistyczny i log-normalny). Wyboru podstawowego modelu dokonano w oparciu o kryterium statystyczne jakości dopasowania do danych (AIC - kryterium informacyjne Akaike), wizualnej oceny dopasowanych krzywych do danych z badania, zgodności projekcji krzywych z istotnymi punktami klinicznymi z badania (w szczególności, różnicą median między grupami) oraz wiarygodności ekstrapolacji (tj. zasadności długookresowych projekcji PFS w modelu).

Zgodnie z kryterium AIC, najlepszym dopasowaniem do danych PFS w horyzoncie badania cechowały się modele Weibulla, log-logistyczny i uogólniony model gamma. Wizualna ocena przebiegu krzywych wskazywała na akceptowalne dopasowanie każdej z krzywych. Długookresowe projekcje PFS w modelu log-logistycznym uznano za nierealistycznie wysokie, przekraczające od pewnego momentu odsetki przeżycia całkowitego, co wynika z charakterystycznego dla tego typu rozkładu malejącego w czasie hazardu (progresji lub zgonu). Spośród pozostałych alternatyw, model uogólniony gamma dawał bardziej zbliżoną - do zaobserwowanej w badaniu RCT (10,7 mies.) - projekcję różnicy median między denosumabem a

ZA (8,3 mies.) niż model Weibulla (6,0 mies.). Z tego względu jako podstawowe modele PFS w analizie przyjęto krzywe o rozkładzie uogólnionym gamma (zob. Wykres 12).

Wykres 12. Estymatory Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne (uogólniony rozkład gamma) PFS – populacja PCM.



Parametry krzywych gamma przeżycia wolnego od progresji przedstawia Tabela 23.

Tabela 26. Parametry uogólnionego rozkładu gamma PFS – populacja PCM.

Parametr	Denosumab	Kwas zoledronowy
μ (Intercept)	4,008	3,870
σ (Scale)	1,049	0,904
δ (Shape)	0,710	0,971

W analizie zastosowano ponadto korektę prawdopodobieństwa PFS gwarantującą, że w każdym cyklu modelu odsetek PFS zgodnie z dopasowanym modelem parametrycznym będzie nie wyższy niż proporcja pacjentów dożywających danego cyklu. Wprowadzona korekta miała zastosowanie dopiero po 35 roku modelowania, w związku z czym jej wpływ na wyniki analizy był znikomy.

Jak wspomniano, w analizie przyjęto konserwatywnie, że czas wolny od progresji u pacjentów nie otrzymujących BMA (tj. pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do bisfosfonianów - 30% kohorty komparatora w analizie podstawowej) jest taki sam jak podczas stosowania kwasu zoledronowego. W związku z tym krzywą PFS dopasowaną dla ZA przyjęto dla wszystkich pacjentów z ramienia komparatora.

4.5 Częstość zdarzeń niepożądanych (AEs)

4.5.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

W randomizowanych badaniach klinicznych porównujących denosumab z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (Study 103, Study 136 i Study 244), częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz ciężkich) była zbliżona w obu grupach (AKL Xgeva 2021). W modelu ekonomicznym uwzględniono cztery rodzaje ciężkich AEs: martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ), reakcja ostrej fazy, hipokalcemia i toksyczność nerek występujące w trakcie aktywnego leczenia BMA. Uwzględnienie zdarzeń związanych z nefrotoksycznością jest podejściem konserwatywnym, gdyż zdarzenia te występują przede wszystkim podczas leczenia kwasem zoledronowym (który w niniejszym wskazaniu nie stanowił komparatora dla denosumabu) a w niniejszym modelu były naliczane jedynie dla denosumabu, prowadząc do zwiększenia kosztów i utraty użyteczności w strategii Xgeva (w ramieniu braku leczenia nie uwzględniano AEs). Częstości występowania ciężkich AEs w każdym cyklu leczenia obliczono analogicznie jak częstości zdarzeń kostnych (por. Rozdział 4.2), dzieląc liczby epizodów AEs obserwowanych w trakcie badań klinicznych przez łączną liczbę osobo-lat obserwacji pacjentów (at-risk). Założono przy tym, że częstość AEs będzie jednakowa dla wyróżnionych rodzajów guzów litych, w związku z czym w oszacowaniach wykorzystano dane z połączonych ramion denosumabu z wszystkich trzech osiowych badań RCT dla rozważanego wskazania (Study 103, Study 136 i Study 244); liczby zdarzeń i oszacowane częstości roczne przedstawia Tabela 27.

Tabela 27. Częstości AEs w badaniach RCT denosumab vs ZA – populacja GL.

Rodzaj AEs	Denosumab		
	Liczba zdarzeń	Udział %	Roczna częstość *
martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	52	29,4%	0,017
Reakcja ostrej fazy	2	1,1%	0,001
hipokalcemia	41	23,2%	0,013
toksyczność nerek	82	46,3%	0,026
łącznie	52	100%	0,057

* obliczone dla 3 096,3 osobo-lat obserwacji pacjentów w ramieniu denosumabu

Częstość występowania ciężkich AEs w przeliczeniu na cykl modelu (4 tyg.), oszacowano na 0,0044 w ramieniu denosumabu (Tabela 28).

Tabela 28. Częstość AEs w przeliczeniu na 4-tyg. cykl modelu – populacja GL.

Interwencja	Częstość AEs/cykl
Denosumab	0,0044

Jako że w grupie komparatora nie stosowano aktywnego leczenia z zastosowaniem BMA, zdarzenia niepożądane uwzględniono wyłącznie w grupie denosumabu (w trakcie aktywnego leczenia), co czyni powyższe założenia konserwatywnymi mającymi negatywny wpływ na opłacalność denosumabu.

4.5.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

Podobnie jak we wskazaniu GL, w modelu ekonomicznym produktu Xgeva w populacji PCM uwzględniono istotne z punktu widzenia ekonomicznego (kosztów) i/lub klinicznego (wpływ na jakość życia) rodzaje ciężkich AEs: martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ), reakcja ostrej fazy, hipokalcemia i toksyczność nerek występujące w trakcie aktywnego leczenia BMA (denosumabem i kwasem zoledronowym).

W randomizowanym badaniu klinicznym (Study 482) porównującym denosumab z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ogółem oraz ciężkich) była zbliżona w obu grupach (odpowiednio 96,8%/47,3% pacjentów w ramieniu ZA oraz 96,0% i 46,0% pacjentów w ramieniu denosumabu; AKL Xgeva 2021). Częstości występowania ciężkich AEs w każdym cyklu leczenia obliczono analogicznie jak częstości zdarzeń kostnych (por. Rozdział 4.2), dzieląc liczby epizodów AEs obserwowanych w trakcie badań klinicznych przez łączną liczbę osobo-lat obserwacji pacjentów (*at-risk*); liczby zdarzeń i oszacowane częstości roczne przedstawia Tabela 27.

Tabela 29. Częstości AEs w badaniach RCT denosumab vs ZA – populacja PCM.

Rodzaj AEs	Denosumab			Kwas zoledronowy		
	Liczba zdarzeń	Udział %	Roczna częstość *	Liczba zdarzeń	Udział %	Roczna częstość **
martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	6	16,7%	0,005	2	6,5%	0,002
hipokalcemia	8	22,2%	0,006	2	6,5%	0,002
toksyczność nerek	22	61,1%	0,017	27	87,1%	0,021
Łącznie	36	100%	0,028	31	100%	0,024

* obliczone dla 1 286,1 osobo-lat obserwacji pacjentów w ramieniu denosumabu

** obliczone dla 1 289,5 osobo-lat obserwacji pacjentów w ramieniu ZA

Częstość występowania ciężkich AEs w przeliczeniu na cykl modelu (4 tyg.), oszacowano na 0,0021 w ramieniu denosumabu i 0,0018 w ramieniu ZA (Tabela 30).

Tabela 30. Częstość AEs ogółem w przeliczeniu na 4-tyg. cykl modelu – populacja PCM.

Interwencja	Częstość AEs/cykl
Denosumab	0,0021
Kwas zoledronowy	0,0018

Wpływ AEs na koszty i użyteczności uwzględniano w okresie trwania aktywnego leczenia BMA: denosumabem (w grupie ocenianej interwencji) i kwasem zoledronowym (w grupie komparatora).

4.6 Użyteczności

Na potrzeby oszacowania użyteczności przeprowadzono przegląd systematyczny, którego metodykę i wyniki opisano w załączniku 10.2. W kolejnych rozdziałach omówiono użyteczności przyjęte w analizie podstawowej kolejno dla w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

4.6.1 Użyteczności wyjściowe (stanów zdrowotnych)

4.6.1.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

Podstawowe użyteczności dla stanów zdrowotnych modelu we wskazaniu GL zaczerpnięto z niepublikowanej, przeprowadzonej przez wnioskodawcę (Amgen) analizy EQ-5D w badaniach RCT dla denosumabu (Study 103, Study 136 i Study 244). Analogiczny zestaw użyteczności przyjmowano także w innych, publikowanych analizach ekonomicznych dla denosumabu w rozważanym wskazaniu (Stopeck 2020).

Tabela 31. Wyjściowe użyteczności stanów zdrowotnych w modelu – populacja GL.

Parametr	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244)
Denosumab				
Użyteczność wyjściowa	■	■	■	■

Przedstawione użyteczności wyznaczono w populacji pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie kostne, tj. stanowią one użyteczności bazowe w modelu, do których następnie niezależnie doliczono utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń kostnych (SREs), zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia (AEs) oraz podaniem leków we wstrzyknięciu podskórnym lub iniekcji; wpływ wymienionych zdarzeń na użyteczność omówiono w Rozdziałach 4.6.2-4.6.4.

4.6.1.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

Podstawowe użyteczności dla stanów zdrowotnych modelu we wskazaniu PCM zaczerpnięto z analizy *van Agthoven 2004*, włączonego do wykonanego przeglądu systematycznego (załącznik 10.2). Badanie to – jako jedyne spośród analiz zidentyfikowanych w ramach przeglądu – dostarczało oszacowań użyteczności w stanach PFS i progresji w populacji zgodnej z ocenianą (choroba kostna w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego). Badanie to było również konsekwentnie wykorzystywane w innych publikowanych analizach opłacalności stosowania denosumabu u chorych na szpiczaka plazmocytoowego (zob. przegląd analiz ekonomicznych w Rozdziale 2.6). Użyteczność w stanie PFS przyjęto na poziomie 0,80, natomiast użyteczność po progresji – 0,644 (*van Agthoven 2004*). Zgodnie ze standardową praktyką użyteczności przyjęto, że użyteczność w stanie zgonu jest równa zero (Tabela 32).

Tabela 32. Wyjściowe użyteczności stanów zdrowotnych w modelu – populacja PCM.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Źródło
Okres wolny od progresji choroby (PFS)	0,800	<i>van Agthoven 2004</i>
Okres po wystąpieniu progresji choroby	0,644	<i>van Agthoven 2004</i>
Zgon	0	standardowe założenie

Użyteczności w stanach PFS i PPS były użytecznościami bazowymi, do których następnie doliczano utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń kostnych (SREs), zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia (AEs) oraz podaniem leków we wstrzyknięciu podskórnym lub iniekcji; wpływ wymienionych zdarzeń na użyteczność omówiono w Rozdziałach 4.6.2-4.6.4.

4.6.2 Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami kostnymi

W analizie założono, że obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem jednego epizodu SREs będzie takie same w obu rozważanych wskazaniach (nowotwory lite i szpiczak plazmocytoowy). W związku z powyższym założenia omówione w rozdziale dotyczą obu modeli ekonomicznych.

Redukcję użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń kostnych naliczano w każdym cyklu modelu poprzez wymnożenie cyklicznej (4-tygodniowej) częstości SRE w danym ramieniu leczenia przez średnią (ważoną udziałem poszczególnych SRE) utratę QALY przypadającą na jeden epizod zdarzenia kostnego.

Ze względu na różny wpływ poszczególnych rodzajów SRE na jakość życia chorych (kręgowo złamania patologiczne, pozakręgowo złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, operacja kości i ucisk rdzenia kręgowego), redukcję QALY oszacowano oddzielnie dla wyróżnionych typów SRE i następnie obliczono średnią ważoną rozkładem ich występowania w połączonych ramionach denosumabu i

kwasu zoledronowego w badaniu klinicznym (Study 482). Założono, że rozkład poszczególnych typów SRE nie jest zależny od rodzaju interwencji; w konsekwencji, obliczona redukcja QALY przypadająca na jedno zdarzenie kostne jest jednakowa we wszystkich grupach (denosumabu, ZA i braku leczenia).

W analizie podstawowej, wpływ wystąpienia SREs na użyteczność oszacowano na podstawie badania *Matza 2014*. W badaniu tym, 187 osób z populacji ogólnej Kanady i Wielkiej Brytanii oceniało (metodą TTO) różne stany zdrowotne związane z wystąpieniem zdarzeń kostnych w przebiegu procesu nowotworowego z zajęciem kości. W pierwszej kolejności, uczestnicy badania oceniali wyjściowy stan zdrowotny (nowotwory z przerzutami do kości, bez obecności zdarzeń kostnych), a następnie wpływ wystąpienia następujących SRE na wyjściową jakość życia: ucisk rdzenia kręgowego (z oraz bez paralizu), złamanie nogi, złamanie żebra, złamanie ręki, napromienianie kości (przez 2 tygodnie, z częstotliwością 2 lub 5 x/tydzień) oraz operacja w celu stabilizacji kości. W badaniu, obok oszacowań utraty użyteczności przedstawiono również obniżenia QALY odzwierciedlające długookresowy wpływ powikłań kostnych na jakość życia; wartości redukcji QALY przedstawione w *Matza 2014* przyjęto w niniejszej analizie w wariantie podstawowym. W szczególności:

- Utratę QALY z powodu złamania pozakręgowego obliczono jako średnią z redukcji QALY związanych z uwzględnionymi trzema typami złamań (nogi, ręki i żebra). Ze względu na brak oddzielnego oszacowania dla złamań kręgowych przyjęto jednakową redukcję QALY jak dla złamań pozakręgowych.
- Podobnie, utratę QALY dla ucisku rdzenia kręgowego założono na poziomie średniej z wartości dla obu podstanów uwzględnionych w badaniu (z i bez paralizu).
- Utratę QALY dla stanu operacji kości przyjęto w oparciu o oszacowaniu dla stanu „operacji w celu stabilizacji kości”
- Obniżenie QALY dla napromieniania kości przyjęto na podstawie waluacji stanu napromienianie kości przez 2 tyg., „5x/tydzień” jako bardziej odpowiadające praktyce klinicznej.

Przyjęte wartości redukcji użyteczności dla rodzajów SREs uwzględnionych w modelu, przedstawia Tabela 33.

Tabela 33. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń kostnych (analiza podstawowa) – populacje GL i PCM.

Rodzaj SRE	Wartość redukcji użyteczności	Źródło
Złamanie kręgowe	-0,08	<i>Matza 2014</i>
Złamanie pozakręgowe	-0,08	<i>Matza 2014</i>

Rodzaj SRE	Wartość redukcji użyteczności	Źródło
Napromienianie kości	-0,11	Matza 2014
Operacja kości	-0,15	Matza 2014
Ucisk rdzenia kręgowego	-0,535	Matza 2014

Wyniki dla łącznej próby uczestników z Kanady i Wielkiej Brytanii (Matza 2014)

W ramach analizy wrażliwości (dla wskazania nowotworów litych) testowano ponadto zestawy użyteczności pochodzące z niepublikowanych analiz przeprowadzonych przez wnioskodawcę (Amgen) w oparciu o dane EQ-5D pacjentów z badań RCT dla denosumabu.

4.6.3 Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

4.6.3.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

Dane dotyczące utraty QALY z powodu wystąpienia jednego epizodu AEs oszacowano metodami regresji na podstawie danych z połączonych ramion leczenia w trzech badaniach RCT dotyczących zastosowania denosumabu we wskazaniu nowotworów litych (Study 103, Study 136 i Study 244); zob. Tabela 34.

Tabela 34. Redukcja QALY związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (analiza podstawowa) – populacja GL.

Rodzaj SRE	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244)	Źródło
martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	-0,009	-0,008	-0,010	-0,010	analiza <i>Oxford Outcomes</i>
hipokalcemia	-0,006	-0,006	-0,008	-0,008	
toksyczność nerek	-0,012	-0,012	-0,015	-0,015	

Kalkulację średniej utraty QALY z powodu zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w analogiczny sposób jak w dla zdarzeń kostnych (zob. Rozdział 4.6.2), wyznaczając średnią (ważoną udziałem poszczególnych AEs) utratę QALY przypadającą na jeden epizod zdarzenia niepożądanego i mnożąc ją – w każdym cyklu przebywania pacjentów na aktywnym leczeniu – przez częstość występowania AEs w cyklu.

4.6.3.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

W literaturze nie odnaleziono danych dotyczących wpływu AEs na użyteczność chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, w związku z czym wykorzystano oszacowania pochodzące z modelu regresji przygotowanego przez Oxford Outcomes w oparciu o dane EQ-5D pacjentów z badania RCT Study 244, porównującego denosumab i ZA w populacji chorych z guzami litymi innymi niż rak gruczołu krokowego i rak

piersi (główna publikacja: *Henry 2011*). Wartości utraty użyteczności mnożono przez średni czas trwania epizodu ciężkiego AE, otrzymując średnią utratę QALY przypadającą na jeden epizod; zob. Tabela 35.

Tabela 35. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (analiza podstawowa) – populacja PCM.

Rodzaj SRE	Wartość redukcji użyteczności	Średni czas trwania ciężkiego AE [dni]	Utrata QALY / 1 epizod AE	Źródło
martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	-0,036	93	-0,010	analiza <i>Oxford Outcomes</i>
hipokalcemia	-0,113	27	-0,008	
toksyczność nerek	-0,221	27	-0,015	

Kalkulację łącznej utraty QALY z powodu zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w analogiczny sposób jak w dla zdarzeń kosztnych (zob. Rozdział 4.6.2), wyznaczając średnią (ważoną udziałem poszczególnych AEs) utratę QALY przypadającą na jeden epizod zdarzenia niepożądanego i mnożąc ją – w każdym cyklu przebywania pacjentów na aktywnym leczeniu – przez częstość występowania AEs w cyklu.

4.6.4 Obniżenie użyteczności związane z drogą podania leków

W analizie podstawowej uwzględniono ponadto utratę użyteczności związaną z podaniem leków: podskórnym (denosumab – wskazania GL i PCM) i dożylnym (ZA – interwencja uwzględniona wyłącznie we wskazaniu PCM). Utratę QALY naliczano w każdym cyklu w którym pacjenci pozostawali na leczeniu BMA. Utratę użyteczności skorygowano o parametr compliance (zob. Tabela 39), tj. naliczano proporcjonalnie do średniej liczby podań przypadających na cykl leczenia w danym wskazaniu. Redukcję użyteczności zaczerpnięto z badania *Matza 2013*, w którym 121 osób z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii oceniało (metodą TTO) różne stany zdrowotne związane z podaniem leków w przebiegu procesu nowotworowego z zajęciem kości. W pierwszej kolejności, uczestnicy badania oceniali wyjściowy stan zdrowotny (nowotwory z przerzutami do kości, bez leczenia), a następnie wpływ podania różnych schematów leczenia (podskórne lub dożylnie co 4 tygodnie, z lub bez skojarzenia z CTH). W niniejszej analizie wykorzystano wyniki dotyczące porównania użyteczności pomiędzy stanami:

- Wstrzyknięcie podskórne + chemioterapia vs chemioterapia, w celu oszacowania wpływu netto zastosowania denosumabu na jakość życia
- Infuzja dożylna (30-minutowa) + chemioterapia vs chemioterapia, w celu oszacowania wpływu netto zastosowania kwasu zoledronowego na jakość życia.

Oszacowane na podstawie badania *Matza 2013* wartości redukcji użyteczności związanej z podaniem podskórnym i dożylnym przedstawia Tabela 36.

Tabela 36. Redukcja użyteczności związana z podaniem BMA – populacje GL i PCM.

Stan	Interwencja w modelu	Utrata użyteczności	Źródło
Wstrzyknięcie podskórne leku	Denosumab	-0,015	<i>Matza 2013</i>
Infuzja dożylna leku	Kwas zoledronowy	-0,027	<i>Matza 2013</i>

Wyniki dla łącznej próby uczestników z Kanady i Wielkiej Brytanii (*Matza 2014*)

Ostatecznie, redukcję użyteczności przeliczano w na utratę QALY, dzieląc – w każdym cyklu przebywania kohorty w stanie aktywnego leczenia BMA – różnicę w użyteczności przez liczbę cykli w roku ($365,25/28 = 13,04$).

4.7 Koszty

4.7.1 Koszty leków modyfikujących metabolizm kostny (BMA)

Ceny jednostkowe denosumabu w modelu przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania przedstawionymi w Rozdziale 2.5. Koszt produktu Xgeva dla płatnika w przeliczeniu na jedno podanie (1 fiolkę a 120 mg) w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 37.

Tabela 37. Koszt jednostkowy produktu Xgeva.

Interwencja; jednostka		
Xgeva (denosumab), fiolka 120 mg		

* koszt fiolki obliczono jako 1/3 kosztu opakowania jednostkowego (zawierającego 3 fiolki po 120 mg)

Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego lek Xgeva należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego (*APD Xgeva 2021*). We wskazanym zakresie zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, zalecana dawka wynosi denosumabu wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie.

Preparaty kwasu zoledronowego są finansowane ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym w obu wskazaniach rozważanych w niniejszej analizie) w ramach wykazu leków dostępnych w aptece (za odpłatnością ryczałtową) oraz w katalogu chemioterapii (bezpłatnie). Na podstawie danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano, że [REDAKTOR] spośród wszystkich pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy (w ramach katalogu CTH lub wykazu aptecznego) w 2020

roku otrzymało ZA w katalogu chemioterapii. Jako że NFZ nie dysponuje szczegółowymi danymi dotyczącymi realizacji recept w ramach wykazu aptecznego w podziale na wskazania kliniczne (kody ICD-10), udział katalogu CTH i wykazu w sprzedaży kwasu zoledronowego był dostępny wyłącznie dla wszystkich refundowanych wskazań. Biorąc jednak pod uwagę, że zakres wskazań refundacyjnych dla ZA w obu wykazach (CTH i aptece otwartej) jest jednakowy przyjęto, że udział stosowania ZA w ramach katalogu CTH (■) będzie porównywalny między wskazaniami. Założono zatem, że ■ pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych kwasem zoledronowym ma rozliczany lek w ramach katalogu chemioterapii, a ■ - w ramach wykazu aptecznego. Dane uzyskane od ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety ■

Średni koszt jednostkowy (miligrama) kwasu zoledronowego obliczano zatem jako średni koszt mg ZA w ramach katalogu CTH oraz wykazu aptecznego, ważony udziałem obu kategorii dostępności (■). Ceny jednostkowe zaczerpnięto z:

- w ramach katalogu chemioterapii: z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r. (*DGL 31/03/2021*), przyjmując średnią cenę z ostatniego miesiąca (stycznia 2021 r.)
- w ramach wykazu aptecznego: z aktualnego obwieszczenia MZ (*18/02/2021*), obliczając średnią kwotę refundacji ważoną liczbą sprzedanych mg refundowanych produktów leczniczych w 2020 r. zaczerpniętą z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji leków za okres styczeń-grudzień 2020 r. (*DGL 02/03/2021*)

Dane źródłowe wraz z kalkulacją ważonej ceny miligrama kwasu zoledronowego przedstawia Tabela 38.

Tabela 38. Koszt jednostkowy kwasu zoledronowego.

Interwencja; jednostka	Koszt 1 mg (katalog CTH)	Koszt 1 mg (wykaz apteczny)	Koszt 1 mg (ważony)
Kwas zoledronowy, 1 mg	11,67 zł	24,75 zł	18,08 zł

* koszt fiołki obliczono jako 1/3 kosztu opakowania jednostkowego (zawierającego 3 fiołki po 120 mg)

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych oraz zaleceniami klinicznymi, kwas zoledronowy we wskazaniu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

nowotworowym obejmującym kości (w tym we wskazaniu PCM), zalecana dawka wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni. W modelu ekonomicznym przyjęto – zgodnie ze schematem dawkowania ZA w badaniach RCT dla denosumabu - stosowanie kwasu zoledronowego co 4 tygodnie, co jest jednocześnie założeniem bardziej konserwatywnym z punktu widzenia oceny opłacalności produktu Xgeva (21-dniowy rytm podawania ZA testowano w ramach analizy wrażliwości).

W analizie podstawowej uwzględniono ponadto względną intensywność dawkowania leków (denosumabu i kwasu zoledronowego), tj. parametr wyrażający proporcję otrzymanych dawek obliczany jako iloraz liczby dawek rzeczywiście otrzymanych do liczby dawek planowanych zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Wskaźnik RDI [REDACTED] czasowe przerwy w leczeniu jak i wydłużenie zaplanowanego odstępu między dawkami, tj. sytuacje możliwe również w rzeczywistej praktyce programu lekowego, w związku z czym uwzględnienie ww. parametru w analizie kosztów zwiększało precyzję oszacowań kosztów leczenia.

Dane dotyczące intensywności dawkowania zbierano w randomizowanych badaniach dla denosumabu zarówno dla wskazania GL jak i PCM (dane niepublikowane, dostępne w CSR z odpowiednich RCT); zob. Tabela 39.

Tabela 39. Względna intensywność dawkowania BMA w badaniach RCT dla denosumabu.

Interwencja	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244)	Szpiczak plazmocytowy (Study 482)
Denosumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwas zoledronowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* wartości nie wykorzystane w analizie (kwas zoledronowy nie stanowi komparatora dla denosumabu we wskazaniu GL)

Ostatecznie, koszt leków w 4-tygodniowym cyklu modelu obliczano jako iloczyn planowanej liczby zużytych jednostek (1 fiołka 120 mg denosumabu, 4 mg zoledronianu), ceny jednostki danej substancji czynnej oraz intensywności dawki (zależnej od interwencji i wskazania); zob. Tabela 40.

Tabela 40. Koszt BMA w 4-tygodniowym cyklu (z uwzględnieniem intensywności dawki).

Interwencja	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244)	Szpiczak plazmocytowy (Study 482)
Denosumab (z RSS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Denosumab (bez RSS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwas zoledronowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty leków – kwasu zoledronowego we wskazaniu szpiczaka plazmocytoowego oraz denosumabu we wszystkich wskazaniach – naliczono w stanach zdrowotnych „w trakcie leczenia (BMA)”.

W analizie pominięto koszty preparatów wapnia i witaminy D, stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu denosumabem oraz bisfosfonianami. Preparaty wapnia oraz witamina D są dostępne pełnopłatnie bez recepty i nie są objęte wykazami leków refundowanych ze środków publicznych, w związku z czym zasadne jest założenie, że płatnik nie ponosi oddzielnie kosztów ich finansowania. Należy przy tym zaznaczyć, że koszt nabycia wapnia i witaminy D dla świadczeniobiorców jest niewielki (kilka złotych w przeliczeniu na miesiąc leczenia w zalecanych dawkach) w stosunku do całkowitych wydatków płatnika publicznego, w związku z czym koszty leczenia wspomagającego nie uzasadniają oddzielnego przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców.

4.7.2 Koszty podania leków

Produkt leczniczy Xgeva jest stosowany we wstrzyknięciu podskórnym, niewymagającym hospitalizacji pacjenta. Wizyty ambulatoryjne związane z podaniem leku pacjentowi mogą być rozliczone poprzez świadczenie z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (zał. 1 do NFZ 59/2021/DGL), zob. Tabela 41.

Tabela 41. Świadczenie związane z ambulatoryjnym podaniem leku w programie lekowym (zał. 1 do NFZ 59/2021/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt
5.08.08.0000036	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł *

* 108,16 pkt NFZ; cena punktu = 1 zł.

W analizie przyjęto, że za każde podanie denosumabu u pacjenta będzie rozliczane jedno świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Kwas zoledronowy jest lekiem podawanym w infuzji dożylniej. Zgodnie z opinią ekspertów uzyskaną w ramach przeprowadzonego badania ankietowego, u niemal wszystkich pacjentów – w tym świadczeniobiorców nabywających lek w aptece otwartej za odpłatnością ryczałtową – podanie ZA wiąże się z hospitalizacją chorego. W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto koszt podania bisfosfonianu na poziomie wyceny świadczenia hospitalizacji jednodniowej z Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia (zał. 1 do NFZ 28/2021); zob. Tabela 42.

Tabela 42. Świadczenie związane z hospitalizacją jednodniową w celu podania chemioterapii (zał. 1 do NFZ 28/2021/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 zł *

* 389,92 pkt NFZ; cena punktu = 1 zł.

Podobnie jak w kalkulacji kosztu leków, koszty podania denosumabu i kwasu zoledronowego skorygowano o RDI, tj. wskaźnik rzeczywistej do planowanej liczby podań leku. Średni koszt podania w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu obliczano zatem jako iloczyn kosztu świadczenia (108,16 zł dla denosumabu i 389,92 zł dla kwasu zoledronowego) i RDI dla danego wskazania (Tabela 43).

Tabela 43. Koszt podania BMA w 4-tygodniowym cyklu (z uwzględnieniem intensywności dawki).

Interwencja	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy łite (Study 244)	Szpiczak plazmocytowy (Study 482)
Denosumab	96,80 zł	99,72 zł	95,40 zł	95,40 zł	95,29 zł
Kwas zoledronowy	-	-	-	-	332,99 zł

Koszty leków – kwasu zoledronowego we wskazaniu szpiczaka plazmocytozowego oraz denosumabu we wszystkich wskazaniach – naliczono w stanach zdrowotnych „w trakcie leczenia (BMA)”.

4.7.3 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Zgodnie z zasadami finansowania świadczeń w programach lekowych założono, że badania diagnostyczne wykonywane w programie będą rozliczane w ramach ryczaftu za diagnostykę.

Wartość punktową rocznego ryczaftu we wnioskowanym programie oszacowano w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia, określonych w opisie projektu programu. Kalkulacje rocznego ryczaftu przedstawia Tabela 44.

Tabela 44. Kalkulacja rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie leczenia denosumabem.

Badanie	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba jednostek / rok	Odsetek otrzymujący świadczenie	Koszt roczny [zł]
Badania podczas kwalifikacji				
Guzy łite:				
histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie rozpoznania nowotworu				
Szpiczak plazmocytowy:	108,16 zł *	jednorazowo	100%	108,16 zł
potwierdzenie diagnozy szpiczaka plazmocytozowego zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej;				

Badanie	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba jednostek / rok	Odsetek otrzymujący świadczenie	Koszt roczny [zł]
Guzy lite:				
potwierdzenie występowania co najmniej jednego osteolitycznego przerzutu do kości w badaniu obrazowym (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej)	274 zł **	jednorazowo	50% **	137,00 zł
Szpiczak plazmocytowy:				
potwierdzenie występowania co najmniej jednej zmiany osteolitycznej w badaniu obrazowym (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej)				
badania laboratoryjne (aktywność AlAT; aktywność AspAT; stężenie bilirubiny; stężenie wapnia; stężenie kreatyniny)	75 zł ***	jednorazowo	100%	75,00 zł
Badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia				
oznaczenie stężenia wapnia w surowicy w ciągu 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki oraz następnie w sytuacji kiedy wystąpią objawy hipokalcemii	44 zł ^	1,169 ^^	100%	51,44 zł
Razem				371,60 zł

* przyjęto na poziomie wyceny wizyty ambulatoryjnej w programie

** w oparciu o wycenę badania tomografii komputerowej (TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego) z katalogu Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych (ASDK); z uwagi na brak danych rzeczywistych założono, że u 50% pacjentów będzie konieczne wykonanie badania obrazowego (u pozostałych 50% możliwe będzie wykorzystanie wcześniejszego badania)

*** zakres wymaganych badań laboratoryjnych można rozliczyć w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS o wycenie 75 zł

^ badanie można rozliczyć w ramach świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” z katalogu AOS o wycenie 44 zł

^^ przy założeniu, że hipokalcemia występuje max u 16,9% pacjentów leczonych denosumabem (na podst. ChPL Xgeva 2021)

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia denosumabem w przeliczeniu na 4-tygodniowy cykl modelu wynosi 28,49 zł.

Koszty monitorowania leczenia kwasem zoledronowym (we wskazaniu PCM) oszacowano przy założeniu, że pacjenci otrzymujący leczenie w ramach katalogu chemioterapii (51%, zob. Rozdział 4.7.1) mają rozliczane świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z „Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne – chemioterapia” (o wycenie 270,40 zł za każdy miesiąc terapii lekiem z katalogu CTH), natomiast pacjenci realizujący receptę na lek w aptece otwartej mają rozliczane świadczenie z katalogu AOS „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (o wycenie 44 zł) z częstotliwością raz na 3 miesiące. Uwzględnione świadczenia obejmują również zlecenie i wykonywanie badań diagnostycznych, w związku z czym nie doliczono oddzielnie kosztów badań diagnostycznych. Ważony koszt monitorowania i diagnostyki podczas leczenia ZA, oszacowano na 133,47 zł na 4 tygodniowy cykl modelu (zob. Tabela 45).

Tabela 45. Cykliczny (4-tyg.) koszt diagnostyki i monitorowania podczas leczenia BMA,

Parametr	Denosumab	Kwas zoledronowy
Koszt diagnostyki i monitorowania / 4 tyg.	28,49 zł	133,47 zł *

* dotyczy wyłącznie wskazania PCM

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia BMA (denosumabem i kwasem zoledronowym) naliczono w każdym cyklu przebywania pacjentów w stanie „w trakcie leczenia”.

4.7.4 Koszty zdarzeń kostnych (SREs)

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe leczenia zdarzeń kostnych u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. W analizie założono, że koszty jednostkowe SREs są niezależne od wskazania, tj. jednakowe dla wszystkich rodzajów nowotworów uwzględnionych w analizie.

Tabela 46. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń kostnych.

Rodzaj SRE	Koszt 1 epizodu [zł]	Założenie / Źródło
Złamanie kręgu	12 678,00 zł	Średnia z wyceny hospitalizacji w ramach grup JGP: H52 Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów H53 Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów (na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.)
Złamanie pozakręgowie	6 438,07 zł	Średnia z wyceny hospitalizacji w ramach grup JGP: H62E Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż. H62F Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż. H63 Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej (na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.)
Konieczność napromieniania kości	3 431,52 zł	Wycena świadczenia „Teleradioterapia paliatywna” z katalogu świadczeń radioterapii (na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.)
Operacja kości	6 438,07 zł	Średnia z wyceny hospitalizacji w ramach grup JGP: H62E Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż. H62F Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż. H63 Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej (na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.)
Ucisk rdzenia kręgowego	12 678,00 zł	Średnia z wyceny hospitalizacji w ramach grup JGP: H52 Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów H53 Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów (na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.)

Średni koszt leczenia jednego zdarzenia kostnego obliczano ważąc koszty poszczególnych rodzajów SRE ich udziałem w łącznej częstotliwości zdarzeń kostnych w porównywanych grupach i wskazaniach (Tabela 20

– GL i Tabela 21 - PCM). Ważony koszt mnożono następnie przez 4-tygodniową częstość SRE zależną od interwencji otrzymywanej w danym cyklu (Tabela 15 – GL i Tabela 17 - PCM).

4.7.5 Koszty zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (AEs)

Tabela 47 przedstawia oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych. Źródłem danych o kosztach jednostkowych były wyceny świadczeń z katalogów ambulatoryjnych i szpitalnych NFZ, inne analizy ekonomiczne oraz założenia własne.

Tabela 47. Koszty jednostkowe leczenia epizodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt 1 epizodu [zł]	Założenie / Źródło
martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	3 446,79 zł	Średnia (ważona liczbą hospitalizacji) wycena hospitalizacji w ramach grup JGP: C22 DUŻE ZABIEGI SZCZĘKOWO-TWARZOWE C21E KOMPLEKSOWE ZABIEGI SZCZĘKOWO-TWARZOWE > 65 R.Ż. C21F KOMPLEKSOWE ZABIEGI SZCZĘKOWO-TWARZOWE < 66 R.Ż. (10 137,62 zł na podstawie danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.) x odsetek przypadków ONJ wymagających hospitalizacji (34% na podst. <i>Wilkinson 2007</i>)
reakcja ostrej fazy	-	brak kosztu
hipokalcemia	1 798,10 zł	Średnia wartość hospitalizacji w 2019 r. (na podst. portalu Statystyki NFZ) w grupie: K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE
toksyczność nerek	4 702,51 zł	Średnia wartość hospitalizacji w 2019 r. (na podst. portalu Statystyki NFZ) w grupie: L84E INNE CHOROBY NEREK > 65 R.Ż.

Średni koszt leczenia 1 AE obliczano ważąc koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych ich udziałem w łącznej częstości AEs w porównywanych grupach (Tabela 27 – GL i Tabela 29 - PCM). Ważony koszt mnożono następnie, w każdym cyklu przebywania na leczeniu, przez 4-tygodniową częstość AEs (Tabela 28 – GL i Tabela 30 - PCM).

4.8 Walidacja modelu

4.8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego
- Zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY)
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 6.1.

4.8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania denosumabu we wskazaniu zgodnym z projektem wnioskowanego programu lekowego (Rozdział 2.6). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 8).

4.8.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano porównania rocznych częstości zdarzeń kostnych (SREs) w ramieniu komparatora wyznaczonych w modelu oraz pochodzących z badań nierandomizowanych dotyczących zastosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (*Hattoum 2008, Hechmati 2013*). Nie odnaleziono badań długookresowych, których wyniki można porównać z uzyskanymi w modelu dla ocenianej interwencji (denosumabu). Częstość SRE dla braku leczenia wyznaczono przy założeniu RR dla ZA vs brak leczenia w wysokości 1,49 (na podstawie metaanalizy badań *Kohn 2005, Rosen 2003 i Saad 2002/Saad 2004*).

Tabela 48. Porównanie rocznej częstości SRE w modelu vs badania obserwacyjne.

Interwencja	Roczna częstość SRE w modelu	Roczna częstość SRE na podstawie <i>Hatoum 2008</i> i RR (ZA vs brak leczenia) z metaanalizy badań RCT	Roczna częstość SRE na podstawie <i>Hechmati 2013</i> i RR (ZA vs brak leczenia) z metaanalizy badań RCT
Kwas zoledronowy	2,59 *	1,75 (pacjenci obserwowani przez 12 mies.) 3,48 (pacjenci obserwowani przez 24 mies.)	3,84
Brak leczenia	3,88	2,61 (pacjenci obserwowani przez 12 mies.) 5,19 (pacjenci obserwowani przez 24 mies.)	5,72

* Średnia częstość SRE w okresie stosowania ZA

Roczna częstość zdarzeń kostnych uzyskana w modelu znajdowała się w zakresie oszacowań wynikających z badań obserwacyjnych dla kwasu zoledronowego, przy czym ewentualne różnice mogą wynikać z różnego rozkładu typów GL w poszczególnych badaniach oraz okresu obserwacji.

4.9 Zestawienie parametrów modelu

4.9.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego dla wskazania nowotworów litych (GL) w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego – analiza podstawowa (populacja GL).

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	<i>AOTMiT 2016</i>
Horyzont czasowy	Dożywni (200 cykli 4-tyg., tj. 15,3 lat)	zgodne z <i>AOTMiT 2016</i>
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie modelu
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Roczna stopa dyskontowania efektów	3,5%	<i>AOTMiT 2016</i>
Rozkład populacji wg typu GL		
Rak gruczołu krokowego	26%	<i>Qian 2017</i>
Rak piersi	33%	
Niedrobnokomórkowy rak płuca	26%	
Inne guzy lite	15%	

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Częstość zdarzeń kostnych (SRE) / cykl 4-tyg. – denosumab	RGK	0,162 Study 103 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
	Rak piersi	0,101 Study 136 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
	NDRP	0,243 Study 244 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
	Inne GL	0,140 Study 244 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Częstość zdarzeń kostnych (SRE) / cykl 4-tyg. – brak leczenia	RGK	0,322 Study 103 (częstość SRE dla ZA w RCT) <i>Saad 2002/Saad 2004</i> (RR dla braku leczenia vs ZA) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
	Rak piersi	0,233 Study 136 (częstość SRE dla ZA w RCT) <i>Kohno 2005</i> (RR dla braku leczenia vs ZA) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
	NDRP	0,390 Study 244 (częstość SRE dla ZA w RCT) <i>Rosen 2003</i> (RR dla braku leczenia vs ZA) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
	Inne GL	0,235 Study 244 (częstość SRE dla ZA w RCT) <i>Rosen 2003</i> (RR dla braku leczenia vs ZA) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Rozkład rodzajów zdarzeń kostnych (SRE)	RGK	Złamanie kręgowo: 15% Złamanie pozakręgowo: 12% Napromienianie kości: 66% Operacja kości: 2% Ucisk rdzenia kręgowego: 6% Study 103
	Rak piersi	Złamanie kręgowo: 24% Złamanie pozakręgowo: 34% Napromienianie kości: 35% Operacja kości: 5% Ucisk rdzenia kręgowego: 2% Study 136
	NDRP; inne GL	Złamanie kręgowo: 14% Złamanie pozakręgowo: 18% Napromienianie kości: 57% Operacja kości: 6% Ucisk rdzenia kręgowego: 5% Study 244

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Częstość zdarzeń niepożądanych (AE) / cykl 4-tyg. – denosumab	0,0044	Study 103, Study 136 i Study 244
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia denosumabem / cykl 4-tyg.	RGK	0,0309 Study 103
	Rak piersi	0,0214 Study 136
	NDRP	0,0625 Study 244
	Inne GL	0,0388 Study 244
Parametry modelu przeżycia całkowitego- OS (uogólniony rozkład gamma) – wszystkie interwencje	RGK	μ (Intercept) = 6,582 σ (Scale) = 0,924 δ (Shape) = 0,624 Model parametryczny dopasowany do danych OS z badania Study 103
	Rak piersi	μ (Intercept) = 7,217 σ (Scale) = 0,858 δ (Shape) = 0,850 Model parametryczny dopasowany do danych OS z badania Study 136
	NDRP	μ (Intercept) = 5,561 σ (Scale) = 0,937 δ (Shape) = 0,303 Model parametryczny dopasowany do danych OS z badania Study 244
	Inne GL	μ (Intercept) = 5,561 σ (Scale) = 1,214 δ (Shape) = 0,134 Model parametryczny dopasowany do danych OS z badania Study 244
Parametry dotyczące użyteczności		
Użyteczność wyjściowa (bez SRE)	RGK	■ Study 103
	Rak piersi	■ Study 136
	NDRP	■ Study 244
	Inne GL	■ Study 244
Redukcja użyteczności związana z 1 epizodem SRE	Złamanie kręgosłupa	-0,08 <i>Matza 2014</i>
	Złamanie pozakręgosłupa	-0,08 <i>Matza 2014</i>
	Napromienianie kości	-0,11 <i>Matza 2014</i>
	Operacja kości	-0,15 <i>Matza 2014</i>
	Ucisk rdzenia kręgowego	-0,535 <i>Matza 2014</i>
Utrata QALY związana z 1 epizodem AEs	RGK	ONJ: -0,009 Hipokalcemia: -0,006 Toksyczność nerek: -0,012 Study 103
	Rak piersi	ONJ: -0,008 Hipokalcemia: -0,006 Toksyczność nerek: -0,012 Study 136
	NDRP; inne GL	ONJ: -0,010 Hipokalcemia: -0,008 Toksyczność nerek: -0,015 Study 244

Parametr		Wartość	Źródło/założenie
Utrata QALY związana z podaniem BMA	Wstrzyknięcie podskórne (denosumab)	-0,015	Matza 2013
	Infuzja dożylna (kwas zoledronowy)	-0,027	Matza 2013
Parametry kosztowe			
Koszt jednostkowy denosumabu dla płatnika	Z RSS	██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania produktu Xgeva
	Bez RSS	██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania produktu Xgeva
Dawka denosumabu / cykl 4-tyg. (planningowa)		120 mg	Zgodnie z projektem PL
Względna intensywność dawki (RDI) denosumabu	RGK	████	Study 103
	Rak piersi	████	Study 136
	NDRP; inne GL	████	Study 244
Koszt jednostkowy podania denosumabu		108,16 zł	zał. 1 do NFZ 59/2021/DGL
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia denosumabem / cykl 4-tyg.		28,49 zł	Na podstawie zakresu diagnostyki określonego w projekcie PL oraz wyceny jednostkowych świadczeń wg NFZ (zob. Tabela 44)
Złamanie kręgosłupa		12 678,00 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
Złamanie pozakręgosłupa		6 438,07 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń kostnych (1 epizodu SRE)	Napromienianie kości	3 431,52 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Operacja kości	6 438,07 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Ucisk rdzenia kręgowego	12 678,00 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
Koszty jednostkowe leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (1 epizodu AE)	martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	3 446,79 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	hipokalcemia	1 798,10 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	toksyczność nerek	4 702,51 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.

Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego dla populacji PCM zamieszczono poniżej (Tabela 50).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Tabela 50. Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego – analiza podstawowa (populacja PCM).

Parametr	Wartość	Źródło/założenie	
Parametry ogólne			
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016	
Horyzont czasowy	Dożywni (500 cykli 4-tyg., tj. 38,3 lat)	zgodne z AOTMiT 2016	
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie modelu	
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5,0%	AOTMiT 2016	
Roczna stopa dyskontowania efektów	3,5%	AOTMiT 2016	
Struktura leczenia w ramieniu komparatora			
Kwas zoledronowy	■	Na podstawie ankiety własnej wśród ekspertów klinicznej oraz BIA Xgeva 2021	
Brak leczenia	■		
Parametry dotyczące efektywności klinicznej			
Częstość zdarzeń kostnych (SRE) / cykl 4-tyg.	Denosumab	0,129	Study 482 (częstość SRE w RCT) Hechmati 2013 (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
	Kwas zoledronowy	0,136	Study 482 (częstość SRE w RCT) Hechmati 2013 (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
	Brak leczenia	0,238	Study 482 (częstość SRE dla ZA w RCT) Mhaskar 2017 (RR dla braku leczenia vs ZA) Hechmati 2013 (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Rozkład rodzajów zdarzeń kostnych (SRE) – wszystkie interwencje	Złamanie kręgowo: 43% Złamanie pozakręgowo: 39% Napromienianie kości: 11% Operacja kości: 7% Ucisk rdzenia kręgowego: 1%	Study 482	
Częstość zdarzeń niepożądanych (AE) / cykl 4-tyg.	Denosumab	0,0021	Study 482
	Kwas zoledronowy	0,0018	Study 482
Parametry modelu czasu do zakończenia leczenia – TTOT (model Weibulla) – denosumab i kwas zoledronowy	μ (Intercept)	7,0915	Model parametryczny dopasowany do danych TTOT z badania Study 482
	σ (Scale)	0,8773	Model parametryczny dopasowany do danych TTOT z badania Study 482
Parametry modelu przeżycia całkowitego - OS (model Weibulla) – wszystkie interwencje	μ (Intercept)	8,107	Model parametryczny dopasowany do danych OS z badania Study 482
	σ (Scale)	0,898	Model parametryczny dopasowany do danych OS z badania Study 482
Umieralność w populacji ogólnej	Tablice trwania życia w Polsce w 2019 r.	GUS 2020	

Parametr		Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące użyteczności			
Użyteczność wyjściowa (bez SRE)	Przed progresją (PFS)	0,800	<i>van Agthoven 2004</i>
	Po progresji (PPS)	0,644	<i>van Agthoven 2004</i>
Redukcja użyteczności związana z 1 epizodem SRE	Złamanie kręgosłupa	-0,08	<i>Matza 2014</i>
	Złamanie pozakręgosłupowe	-0,08	<i>Matza 2014</i>
	Napromienianie kości	-0,11	<i>Matza 2014</i>
	Operacja kości	-0,15	<i>Matza 2014</i>
	Ucisk rdzenia kręgowego	-0,535	<i>Matza 2014</i>
Utrata QALY związana z 1 epizodem AEs	martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	-0,010	Study 244
	hipokalcemia	-0,008	Study 244
	toksyczność nerek	-0,015	Study 244
Utrata QALY związana z podaniem BMA	Wstrzyknięcie podskórne (denosumab)	-0,015	<i>Matza 2013</i>
	Infuzja dożylna (kwas zoledronowy)	-0,027	<i>Matza 2013</i>
Parametry kosztowe			
Koszt jednostkowy denosumabu	Z RSS	██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania produktu Xgeva
	Bez RSS	██████████	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania produktu Xgeva
Koszt jednostkowy kwasu zoledronowego	██████████	██████████	██████████
Dawka denosumabu / cykl 4-tyg. (planowa)		120 mg	Zgodnie z projektem PL
Dawka kwasu zoledronowego / cykl 4-tyg. (planowa)		4 mg	Zgodnie z ChPL, dawkowaniem ZA w badaniu Study 482 oraz wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (<i>Giannopoulos 2021</i>)
Względna intensywność dawki (RDI) BMA	Denosumab	████	Study 482
	Kwas zoledronowy	████	Study 482
Koszt jednostkowy podania BMA	Denosumab	108,16 zł	zał. 1 do NFZ 59/2021/DGL
	Kwas zoledronowy	389,82 zł	zał. 1 do NFZ 28/2021/DGL

Parametr	Wartość	Źródło/założenie	
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia denosumabem / cykl 4-tyg.	Denosumab	28,49 zł	Na podstawie zakresu diagnostyki określonego w projekcie PL oraz wyceny jednostkowych świadczeń wg NFZ (zob. Tabela 44)
	Kwas zoledronowy	133,47 zł	Na podstawie wyceny świadczenia okresowej oceny skuteczności chemioterapii (pacjenci stosujący ZA w ramach katalogu CTH – 51%) i wyceny wizyty ambulatoryjnej z katalogu AOS (pacjenci nabywający ZA w aptece otwartej)
Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń kostnych (1 epizodu SRE)	Złamanie kręgowe	12 678,00 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Złamanie pozakręgowe	6 438,07 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Napromienianie kości	3 431,52 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Operacja kości	6 438,07 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Ucisk rdzenia kręgowego	12 678,00 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
Koszty jednostkowe leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (1 epizodu AE)	martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	3 446,79 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	hipokalcemia	1 798,10 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	toksyczność nerek	4 702,51 zł	Na podstawie opisanych powyżej założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 5.

4.9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)

Na deterministyczną AW składała się analiza scenariuszy oraz jednokierunkowa analiza wrażliwości.

W analizie scenariuszy przyjmowano alternatywne założenia, techniki modelowania bądź zestawy danych (np. alternatywny zestaw użyteczności lub stóp dyskontowania). Scenariusze dobrano w taki sposób, aby każdy z nich pozwolił na eksplorację wpływu poczynionych kluczowych założeń modelowania. Założenia poszczególnych scenariuszy przedstawia Tabela 51 (model dla populacji GL) i Tabela 52 (model dla populacji PCM).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Tabela 51. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości (populacja GL).

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Brak dyskontowania	5% / rok (koszty) 3,5% / rok (efekty)	0% / rok (koszty) 0% / rok (efekty)	Zgodnie z zaleceniami AOTMiT 2016
S.2	Horyzont badań RCT	Horyzont dożywności (500 cykli 4-tyg.)	39 cykli (36 mies.)	Zgodnie z maksymalnym horyzontem obserwacji w badaniach RCT dla denosumabu
S.3	Częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	Częstość SRE – stała w czasie, bez uwzględnienia 21-dniowego okna czasowego	Częstość SRE – stała w czasie, z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	Alternatywna metoda oceny SRE w badaniu RCT (<i>Study 482</i>)
S.4	Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie <i>Hatoum 2008</i>	Współczynnik korygujący = 2,84 (na podst. <i>Hechmati 2013</i>)	Współczynnik korygujący = 2,01 (na podst. <i>Hatoum 2008</i>)	Alternatywne źródło danych
S.5	Założenie efektu denosumabu w zakresie przeżycia (OS) w populacji NDRP	Brak różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami	Różne ryzyko zgonu pomiędzy porównywanymi interwencjami w podgrupie z rakiem płuca (wyznaczone przy założeniu HR=0,78 dla DEN)	Wariant uzasadniony wynikami analizy eksploracyjnej w podgrupie pacjentów z NDRP uczestniczących w badaniu RCT <i>Study 244</i> , w którym wykazano istotne na korzyść denosumabu różnice w ocenie OS względem ZA (HR = 0,78; p=0,01); <i>Scagliotti 2012</i>
S.6	Alternatywny zestaw dla utraty QALY z powodu SRE	Na podstawie <i>Matza 2014</i>	Na podstawie analizy opisowej EQ-5D z badań RCT	Alternatywne, niepublikowane źródło
S.7	Pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	Uwzględnienie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	Pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	Założenie własne
S.8	Pominięcie zdarzeń niepożądanych	Uwzględnienie wpływu AEs w trakcie leczenia BMA na koszty i QALY	Pominięcie wpływu AEs w trakcie leczenia BMA na koszty i QALY	Założenie własne
S.9	RR SRE dla braku leczenia niezależne od rodzaju guza	RR SRE dla braku leczenia oszacowano oddzielnie dla wyróżnionych typów GL	Przyjęto wspólne oszacowanie RR dla wszystkich typów GL	metaanaliza badań RCT (RR=1,49 dla braku leczenia vs ZA)
S.10	Alternatywny rozkład rodzajów GL	Na podstawie <i>Qian 2017</i>	Na podstawie modelu chorobowości dla Polski	Na podst. <i>BIA Xgeva 2021</i>

Tabela 52. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości (populacja PCM).

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariancie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.1	Brak dyskontowania	5% / rok (koszty) 3,5% / rok (efekty)	0% / rok (koszty) 0% / rok (efekty)	Zgodnie z zaleceniami AOTMiT 2016
S.2	Horyzont badania RCT	Horyzont dożywności (500 cykli 4-tyg.)	51 cykli 4-tyg. (47 mies.)	Maksymalny okres obserwacji w badaniu RCT (Study 482)
S.3	Częstość SRE- analiza landmark	Częstość SRE – stała w czasie	Częstość SRE – różna w okresach do 14 mies. i powyżej 14 mies.	Alternatywna metoda oceny SRE w badaniu RCT (Study 482)
S.4	Częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	Częstość SRE – stała w czasie, bez uwzględnienia 21-dniowego okna czasowego	Częstość SRE – stała w czasie, z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	Alternatywna metoda oceny SRE w badaniu RCT (Study 482)
S.5	Model Weibulla PFS	Model uogólniony gamma	Model Weibulla	Alternatywny model parametryczny o dobrej jakości dopasowania
S.6	Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie Hatoum 2008	Współczynnik korygujący = 2,84 (na podst. Hechmati 2013)	Współczynnik korygujący = 2,01 (na podst. Hatoum 2008)	Alternatywne źródło danych
S.7	Brak korekty częstości SRE do warunków rzeczywistych	Współczynnik korygujący = 2,84 (na podst. Hechmati 2013)	Częstość SRE w modelu na poziomie częstości SRE w badaniach RCT	Współczynniki korygujące wyznaczone na podstawie badań Hechmati 2013 i Hatoum 2008 opierały się na danych z populacji GL, co zwiększa niepewność ich zastosowania w populacji PCM
S.8	Założenie braku efektu denosumabu względem ZA w częstości SRE	Częstości SRE zależne od stosowanego BMA	Częstości SRE jednakowe dla denosumabu i ZA	Brak istotnych różnic w częstości SRE w badaniu head-to-head (Study 482)
S.9	Założenie efektu denosumabu względem ZA w zakresie przeżycia (OS)	Brak różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami	Różne ryzyko zgonu pomiędzy porównywanymi interwencjami (wyznaczone przy założeniu HR=0,90 dla DEN vs ZA)	Wariant uzasadniony trendem na korzyść denosumabu w ocenie OS w badaniu RCT (Study 482, HR=0,90, brak IS) oraz spodziewaną korelacją między wydłużeniem PFS a OS
S.10	Pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	Uwzględnienie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	Pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	Założenie własne

Lp.	Scenariusz	Założenia w wariantcie podstawowym	Założenia w analizie wrażliwości	Źródło oszacowania zmienności
S.11	Pominięcie zdarzeń nie-pożądanych	Uwzględnienie wpływu AEs w trakcie leczenia BMA na koszty i QALY	Pominięcie wpływu AEs w trakcie leczenia BMA na koszty i QALY	Założenie własne
S.12	Różnice w czasie leczenia denosumabem i ZA	Jednakowy czas leczenia BMA	Dłuższy czas leczenia denosumabem względem ZA	W oparciu o niezależne dopasowania krzywych TTOT do danych z badania RCT (Study 482)
S.13	Dawkowanie ZA co 3 tygodnie	Dawkowanie ZA: 4 mg co 4 tygodnie	Dawkowanie ZA: 4 mg co 3 tygodnie	Alternatywny schemat dawkowania określony w ChPL oraz wytycznych PGS (PGS)

Ponadto w ramach jednokierunkowej AW testowano wpływ zmiany pojedynczych parametrów modelu w oczekiwanym (obliczonym lub arbitralnie założonym) zakresie na wyniki inkrementalne. Ze względu na dużą liczbę parametrów testowanych w ramach automatycznej procedury DSA w wersji elektronicznej modelu, celem zachowania przejrzystości w niniejszym raporcie opisano pięć zmiennych (dla każdego z modeli – GL i PCM) o największym wpływie na wyniki modelu (Tabela 53 – GL i Tabela 54 - PCM). Wyniki dla szerszego zakresu parametrów są dostępne w modelach elektronicznych załączonych do wniosku o objęcie refundacją.

Tabela 53. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (populacja GL).

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Rak piersi- ryzyko względne wystąpienia SRE (brak leczenia vs ZA)	1,69	1,09	2,67	Na podst. 95% CI dla oszacowania podstawowego (Kohno 2005)
2	RGK- ryzyko względne wystąpienia SRE (brak leczenia vs ZA)	1,56	1,18	2,06	Na podst. 95% CI dla oszacowania podstawowego (Saad 2002)
3	NDRP / inne GL- ryzyko względne wystąpienia SRE (brak leczenia vs ZA)	1,37	1,06	1,77	Na podst. 95% CI dla oszacowania podstawowego (Rosen 2003)
4	Koszty zdarzeń kostnych (SREs)	Zob. Tabela 46	-20% względem oszacowań podst.	+20% względem oszacowań podst.	Założenie własne zmienności kosztów
5	Utrata QALY – napromienianie kości	-0,110	-0,066	-0,154	Na podst. 95% CI dla oszacowania podstawowego (Matza 2014)

Tabela 54. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (populacja PCM).

Lp.	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło oszacowania zmienności
1	Odsetek pacjentów, którzy nie mogą otrzymać bisfosfonianów	30%	18,5%	40%	Olesen 2021 (min.) badanie ankietowe, szczegółowo opisana w załączniku 10.3 (max.)
2	Roczna częstość SRE-denosumab	1,688 (0,594 × 2,84)	1,568 (0,552 × 2,84)	1,807 (0,636 × 2,84)	Na podst. 95% CI dla rocznej częstości SRE w badaniu RCT
3	Użyteczność w stanie po progresji choroby	0,644	0,57	0,72	Zgodnie z zakresem przyjętym w <i>Raje 2018</i>
4	Roczna częstość SRE-ZA	1,771 (0,624 × 2,84)	1,648 (0,580 × 2,84)	1,893 (0,667 × 2,84)	Na podst. 95% CI dla rocznej częstości SRE w badaniu RCT
5	Ryzyko względne wystąpienia SRE (ZA vs brak leczenia)	0,57	0,37	0,76	Na podst. 95% CI dla oszacowania podstawowego (<i>Mhaskar 2017</i>)

Wyniki deterministycznej AW przedstawiono w Rozdziale 6.1.

4.9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Probabilistyczna analiza wrażliwości polega na przypisaniu wybranym parametrom modelu odpowiednich rozkładów probabilistycznych (normalnych, log-normalnych, gamma, beta, a w przypadku zmiennej skorelowanej – rozkładów normalnych wielowymiarowych lub Dirichleta), a następnie przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji wyników modelu, przy jednoczesnym losowaniu wartości parametrów w każdej iteracji.

W analizie probabilistycznej przypisano rozkłady parametrom cechującym się niepewnością dotyczącą efektywności klinicznej), kosztów oraz użyteczności. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom przedstawiono w tabelach poniżej, kolejno dla modelu we wskazaniu GL (Tabela 55) i szpiczaka plazmocytozy (Tabela 56). Dla niektórych parametrów szczegóły (np. macierze kowariancji) dostępne są w modelu ekonomicznym w arkuszu Microsoft Excel® stanowiącym załącznik do analizy.

Tabela 55. Zestawienie rozkładów parametrów modelu ekonomicznego – probabilistyczna analiza wrażliwości (populacja GL).

Parametr modelu	Typ rozkładu	Parametry rozkładu (alfa)	Parametr rozkładu (beta)
Koszt podania- denosumab	Gamma	96,04	1,13

Parametr modelu	Typ rozkładu	Parametry rozkładu (alfa)	Parametr rozkładu (beta)
RGK- udział w populacji GL	Dirichleta	3816,0	3763,2
BC- udział w populacji GL	Dirichleta	4914,0	4865,8
NDRP- udział w populacji GL	Dirichleta	3856,0	3866,2
Inne GL- udział w populacji GL	Dirichleta	2251,0	2321,9
RGK- Parametr rozkładu uog. gamma OS - Intercept	Wielowymiarowy normalny (dekompozycja Choleskiego)	Macierze wariancji-kowariancji dostępne w wersji elektronicznej modelu	
RGK- Parametr rozkładu uog. gamma OS- Scale			
RGK- Parametr rozkładu uog. gamma OS- Shape			
BC- Parametr rozkładu uog. gamma OS - Intercept	Wielowymiarowy normalny (dekompozycja Choleskiego)	Macierze wariancji-kowariancji dostępne w wersji elektronicznej modelu	
BC- Parametr rozkładu uog. gamma OS- Scale			
BC- Parametr rozkładu uog. gamma OS- Shape			
Inne GL- Parametr rozkładu uog. gamma OS - Intercept	Wielowymiarowy normalny (dekompozycja Choleskiego)	Macierze wariancji-kowariancji dostępne w wersji elektronicznej modelu	
Inne GL- Parametr rozkładu uog. gamma OS- Scale			
Inne GL- Parametr rozkładu uog. gamma OS- Shape			
RGK- Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia / 4 tyg.-denosumab	Gamma	33,33	0,0009
BC- Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia / 4 tyg.-denosumab	Gamma	29,76	0,0007
NDRP- Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia / 4 tyg.- denosumab	Gamma	12,43	0,0050
Inne GL- Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia / 4 tyg.- denosumab	Gamma	16,34	0,0024
Współczynnik korygujący częstości SRE do warunków rzeczywistych	Log-normalny	1,03	0,18
RGK – częstość SRE / 4 tyg.- denosumab	Gamma	780,00	0,00
RGK – częstość SRE / 4 tyg. – ZA	Gamma	943,00	0,00
RGK – RR dla częstości SRE – brak leczenia vs ZA	Log-normalny	0,44	0,142
BC – częstość SRE / 4 tyg.- denosumab	Gamma	660,00	0,00
BC – częstość SRE / 4 tyg. – ZA	Gamma	853,00	0,00
BC – RR dla częstości SRE – brak leczenia vs ZA	Log-normalny	0,50	0,227
NDRP – częstość SRE / 4 tyg.- denosumab	Gamma	208,00	0,01
NDRP – częstość SRE / 4 tyg. – ZA	Gamma	209,00	0,01
NDRP – RR dla częstości SRE – brak leczenia vs ZA	Log-normalny	0,30	0,131
Inne GL – częstość SRE / 4 tyg.- denosumab	Gamma	261,00	0,00
Inne GL – częstość SRE / 4 tyg. – ZA	Gamma	326,00	0,00
Inne GL – RR dla częstości SRE – brak leczenia vs ZA	Log-normalny	0,30	0,131
RGK- Udział złamań kręgowych w liczbie wszystkich złamań patologicznych	Beta	252	210

Parametr modelu	Typ rozkładu	Parametry rozkładu (alfa)	Parametr rozkładu (beta)
BC- Udział złamań kręgowych w liczbie wszystkich złamań patologicznych	Beta	370	510
NDRP; inne GL- Udział złamań kręgowych w liczbie wszystkich złamań patologicznych	Beta	140	175
RGK- Rozkład SRE – złamania patologiczne	Dirichleta	462	1
RGK- Rozkład SRE – napromienianie kości	Dirichleta	1139	1
RGK- Rozkład SRE – operacja kości	Dirichleta	26	1
RGK- Rozkład SRE – ucisk rdzenia kręgowego	Dirichleta	96	1
BC- Rozkład SRE – złamania patologiczne	Dirichleta	880	1
BC- Rozkład SRE – napromienianie kości	Dirichleta	536	1
BC- Rozkład SRE – operacja kości	Dirichleta	71	1
BC- Rozkład SRE – ucisk rdzenia kręgowego	Dirichleta	26	1
NDRP; inne GL- Rozkład SRE – złamania patologiczne	Dirichleta	315	1
NDRP; inne GL- Rozkład SRE – napromienianie kości	Dirichleta	577	1
NDRP; inne GL- Rozkład SRE – operacja kości	Dirichleta	62	1
NDRP; inne GL- Rozkład SRE – ucisk rdzenia kręgowego	Dirichleta	50	1
Roczna częstość AEs- denosumab	Gamma	177	0
Rozkład AEs- ONJ - denosumab	Dirichleta	52	1
Rozkład AEs – reakcja ostrej fazy - denosumab	Dirichleta	2	1
Rozkład AEs – hipokalcemia - denosumab	Dirichleta	41	1
Rozkład AEs – toksyczność nerek - denosumab	Dirichleta	82	1
RGK- RDI- Denosumab	Normalny	████████	████████
BC- RDI- Denosumab	Normalny	████████	████████
NDRP; inne GL- RDI- Denosumab	Normalny	████████	████████
Zmienność kosztów SRE	Normalny	1 (mean)	0,1 (SE)
Koszt ONJ	Gamma	96,04	35,89
Koszt hipokalcemii	Gamma	96,04	18,72
Koszt toksyczności nerek	Gamma	96,04	48,97
RGK – wyjściowa użyteczność	Normalny	0,68 (średnia)	0,07 (SE)
BC – wyjściowa użyteczność	Normalny	0,66 (średnia)	0,07 (SE)
NDRP – wyjściowa użyteczność	Normalny	0,56 (średnia)	0,06 (SE)
Inne GL – wyjściowa użyteczność	Normalny	0,60 (średnia)	0,06 (SE)
Utrata QALY – podanie podskórne	Gamma	8,32	0,000138
Utrata QALY – złamania patologiczne	Gamma	60,33	0,00
Utrata QALY – napromienianie kości	Gamma	23,48	0,00

Parametr modelu	Typ rozkładu	Parametry rozkładu (alfa)	Parametr rozkładu (beta)
Utrata QALY – operacja kości	Gamma	30,64	0,00
Utrata QALY – kompresja rdzenia kręgowego	Gamma	253,53	0,00
Zmienność dla utraty QALY – ONJ	Gamma	96,04	0,01
Zmienność dla utraty QALY – hipokalcemia	Gamma	96,04	0,01
Zmienność dla utraty QALY – toksyczność nerek	Gamma	96,04	0,01

Tabela 56. Zestawienie rozkładów parametrów modelu ekonomicznego – probabilistyczna analiza wrażliwości (populacja PCM).

Parametr modelu	Typ rozkładu	Parametry rozkładu (alfa)	Parametr rozkładu (beta)
RR dla częstości SRE – ZA vs brak leczenia	Log-normalny	-0,58	0,18
Współczynnik korygujący częstości SRE do warunków rzeczywistych	Normalny	2,84 (mean)	0,568 (SE)
częstość SRE / 4 tyg.- denosumab	Gamma	764,00	0,0008
częstość SRE / 4 tyg.- ZA	Gamma	804,00	0,0008
Parametr rozkładu Weibulla OS: mu	Wielowymiarowy normalny (dekompozycja Choleskiego)	Macierze wariancji-kowariancji dostępne w wersji elektronicznej modelu	
Parametr rozkładu Weibulla OS: sigma			
Parametr rozkładu uog. gamma PFS: mu – denosumab	Wielowymiarowy normalny (dekompozycja Choleskiego)	Macierze wariancji-kowariancji dostępne w wersji elektronicznej modelu	
Parametr rozkładu uog. gamma PFS: sigma – denosumab			
Parametr rozkładu uog. gamma PFS: Q – denosumab			
Parametr rozkładu uog. gamma PFS: mu – ZA	Wielowymiarowy normalny (dekompozycja Choleskiego)	Macierze wariancji-kowariancji dostępne w wersji elektronicznej modelu	
Parametr rozkładu uog. gamma PFS: sigma – ZA			
Parametr rozkładu uog. gamma PFS: Q – ZA			
Parametr rozkładu Weibulla TTOT: mu	Wielowymiarowy normalny (dekompozycja Choleskiego)	Macierze wariancji-kowariancji dostępne w wersji elektronicznej modelu	
Parametr rozkładu Weibulla TTOT: sigma			
% pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ZA	Beta	30,000	70,000
RDI (liczba podań / cykl)- denosumab	Normalny	████████	████████
RDI (liczba podań / cykl)- ZA	Normalny	████████	████████
Koszt podania- denosumab	Normalny	108,16 zł (mean)	11,04 zł (SE)
Koszt podania- ZA	Normalny	389,92 zł (mean)	39,79 zł (SE)
Koszty SRE – złamanie kręgowo	Normalny	12 678,00 zł (mean)	1 293,70 zł (SE)
Koszty SRE – złamanie pozakręgowo	Normalny	6 438,07 zł (mean)	656,96 zł (SE)
Koszty SRE – napromienianie kości	Normalny	3 431,52 zł (mean)	350,16 zł (SE)
Koszty SRE – operacja kości	Normalny	6 438,07 zł (mean)	656,96 zł (SE)
Koszty SRE – ucisk rdzenia kręgowego	Normalny	12 678,00 zł (mean)	1 293,70 zł (SE)

Parametr modelu	Typ rozkładu	Parametry rozkładu (alfa)	Parametr rozkładu (beta)
Koszt ONJ	Normalny	3 446,79 zł (mean)	351,72 zł (SE)
Koszt hipokalcemii	Normalny	1 798,10 zł (mean)	183,48 zł (SE)
Rozkład SRE – złamania patologiczne	Dirichlet	128,00	1,00
Rozkład SRE – napromienianie kości	Dirichlet	17,40	1,00
Rozkład SRE – operacja kości	Dirichlet	10,40	1,00
Rozkład SRE – ucisk rdzenia kręgowego	Dirichlet	1,00	1,00
Udział złamań kręgowych w liczbie wszystkich złamań patologicznych	Beta	671,00	609,00
Użyteczność po progresji	Normalny	0,64 (mean)	0,04 (SE)
Utrata QALY – podanie podskórne (denosumab)	Gamma	8,32	0,0001
Utrata QALY – podanie dożylnie (ZA)	Gamma	13,35	0,0002
Utrata QALY – złamania kręgowie	Gamma	60,33	0,0013
Utrata QALY – złamania pozakręgowie	Gamma	60,33	0,0013
Utrata QALY – napromienianie kości	Gamma	23,48	0,0047
Utrata QALY – operacja kości	Gamma	30,64	0,0049
Utrata QALY – kompresja rdzenia kręgowego	Gamma	253,53	0,0021
Zmienność dla utraty QALY – ONJ	Gamma	2,04	0,0049
Zmienność dla utraty QALY – hipokalcemia	Gamma	7,11	0,0011
Zmienność dla utraty QALY – toksyczność nerek	Gamma	56,25	0,0003
częstość AEs – ONJ – denosumab	Gamma	6,00	0,00078
częstość AEs – hipokalcemia – denosumab	Gamma	8,00	0,00078
częstość AEs – toksyczność nerek – denosumab	Gamma	22,00	0,00078
częstość AEs – ONJ – ZA	Gamma	2,00	0,00078
częstość AEs – hipokalcemia – ZA	Gamma	2,00	0,00078
częstość AEs – toksyczność nerek – ZA	Gamma	27,00	0,00078

Wyniki PSA przedstawiono w Rozdziale 6.2.

5 Wyniki analizy podstawowej

5.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych dożywotnio na jednego pacjenta, w podziale na główne kategorie zużywanych zasobów (zob. Tabela 57).

Tabela 57. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

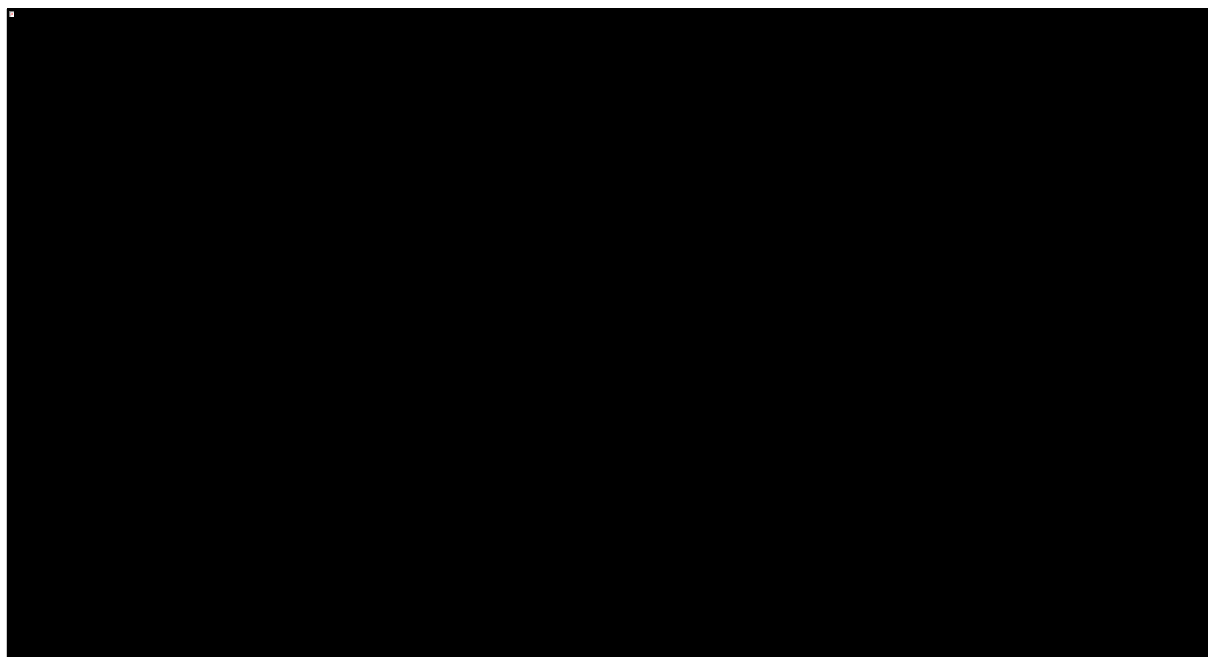
Kategoria kosztów	Wartości niedyskontowane			Wartości dyskontowane		
	Koszt [zł] denosumab	Koszt [zł] komparator	Różnica [zł] Denosumab vs komparator	Koszt [zł] denosumab	Koszt [zł] komparator	Różnica [zł] Denosumab vs komparator
Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)						
Koszty leków (BMA)	██████████	0	██████████	██████████	0	██████████
Koszty podania leków	████	0	████	████	0	████
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	████	0	████	████	0	████
Koszty zdarzeń kostnych (SREs)	████	53 639	████	████	47 892	████
Koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	████	0	████	████	0	████
Łączny koszt	██████████	53 639	██████████	██████████	47 892	██████████
Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)						
Koszty leków (BMA)	██████████	1 792	██████████	██████████	1 579	██████████
Koszty podania leków	████	9 662	████	████	8 514	████
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	████	3 873	████	████	3 413	████
Koszty zdarzeń kostnych (SREs)	████	210 471	████	████	148 915	████
Koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	████	234	████	████	206	████
Łączny koszt	██████████	226 032	██████████	██████████	162 627	██████████
Łączna populacja programu lekowego (GL i PCM) *						
Koszty leków (BMA)	██████████	1 075	██████████	██████████	947	██████████
Koszty podania leków	████	5 797	████	████	5 108	████
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	████	2 324	████	████	2 048	████
Koszty zdarzeń kostnych (SREs)	████	147 738	████	████	108 506	████
Koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	████	141	████	████	124	████
Łączny koszt	██████████	157 075	██████████	██████████	116 733	██████████

* Przy założeniu udziału ██████████ (PCM) w liczbie leczonych denosumabem (na podst. BIA Xgeva 2021)

Uwzględniając łączną populację wnioskowanego programu, średni dyskontowany koszt przypadający na pacjenta leczonego denosumabem wynosi [REDACTED] [REDACTED] (bez RSS) wyższy niż koszt komparatora. Największy udział w łącznym koszcie leczenia mają koszty zdarzeń kostnych (72% w ramieniu denosumabu i 93% - komparatora).

Wydatki inkrementalne są w głównej mierze generowane przez koszty refundacji leku Xgeva, odpowiadające średnio za [REDACTED] kosztów inkrementalnych oraz ok. [REDACTED] całkowitych wydatków w ramieniu denosumabu. Równoważone są one częściowo przez oszczędności w kosztach leczenia zdarzeń kostnych, które w przypadku zastosowania Xgeva wynoszą średnio [REDACTED] [REDACTED] (zob. Wykres 13).

Wykres 13. Koszty inkrementalne (denosumab vs komparator) w podziale na kategorię kosztów i wskazanie kliniczne.



Kolejna Tabela 58 przedstawia zestawienie wybranych efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Tabela 58. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).

Wyniki	Efekt zdrowotny denosumab	Efekt zdrowotny komparator	Różnica [zł] Denosumab vs komparator
Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)			
Liczba QALY (niedyskontowane)	0,78	0,55	0,22
Liczba QALY (dyskontowane)	0,72	0,50	0,21

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Wyniki	Efekt zdrowotny denosumab	Efekt zdrowotny komparator	Różnica [zł] Denosumab vs komparator
Liczba zdarzeń kostnych (niedyskontowane)	6,34	8,48	-2,14
Liczba lat życia (niedyskontowane)	2,36	2,36	0,00
Liczba lat życia (dyskontowane)	2,17	2,17	0,00
Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)			
Liczba QALY (niedyskontowane)	4,31	3,94	0,37
Liczba QALY (dyskontowane)	3,50	3,21	0,29
Liczba zdarzeń kostnych (niedyskontowane)	17,15	18,54	-1,39
Liczba lat życia (niedyskontowane)	8,63	8,63	0,00
Liczba lat życia (dyskontowane)	6,83	6,83	0,00
Liczba miesięcy bez progresji choroby (PFS) (niedyskontowane)	63,92	46,72	17,20
Liczba miesięcy bez progresji choroby (PFS) (dyskontowane)	53,74	41,68	12,06
łącznie populacja programu lekowego (GL i PCM) *			
Liczba QALY (niedyskontowane)	2,90	2,59	0,31
Liczba QALY (dyskontowane)	2,39	2,13	0,26
Liczba zdarzeń kostnych (niedyskontowane)	12,83	14,51	-1,69
Liczba lat życia (niedyskontowane)	6,12	6,12	0,00
Liczba lat życia (dyskontowane)	4,97	4,97	0,00

* Przy założeniu udziału 40% (GL) i 60% (PCM) w liczbie leczonych denosumabem (na podst. BIA Xgeva 2021)

Zastąpienie aktualnego standardu postępowania (ZA lub brak leczenia) leczeniem z zastosowaniem produktu Xgeva prowadzi do uzyskania dodatkowo 0,31 (niedyskontowanych) / 0,26 (dyskontowanych) QALY oraz do uniknięcia średnio 1,69 zdarzeń kostnych w przeliczeniu na jednego pacjenta w łącznej populacji programu (GL i PCM).

5.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Tabela 59 przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, z perspektywy płatnika publicznego, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xgeva.

Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).

Wyniki	Denosumab	Komparator	Różnica (denosumab vs komparator)
Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)			
Koszt [zł]	██████████	██████████	██████████
Efekt zdrowotny [QALY]	0,716	0,502	0,215
ICUR [zł/QALY]			██████████
Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)			
Koszt [zł]	██████████	██████████	██████████
Efekt zdrowotny [QALY]	3,499	3,208	0,291
ICUR [zł/QALY]			██████████
Łączna populacja programu lekowego (GL i PCM) *			
Koszt [zł]	██████████	██████████	██████████
Efekt zdrowotny [QALY]	2,386	2,125	0,261
ICUR [zł/QALY]			██████████

* Przy założeniu udziału 40% (GL) i 60% (PCM) w liczbie leczonych denosumabem (na podst. BIA Xgeva 2021)

Zastosowanie produktu Xgeva w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (GL) oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM) jest strategią bardziej kosztowną oraz bardziej skuteczną od aktualnego standardu postępowania w rozważanej populacji. W całkowitej populacji wnioskowanego programu (GL + PCM), średni dodatkowy koszt wynikający z zastąpienia komparatora przez ██████████, a średni dodatkowy efekt zdrowotny – 0,261 QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (1 QALY) dla denosumabu w analizie podstawowej oszacowano na ██████████ populacji łącznej programu (GL + PCM) oraz odpowiednio ██████████ w grupie chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL) i ██████████ w grupie chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM).

Uzyskane wartości wskaźnika ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 155 514 zł/QALY.

Analogiczne wyniki analizy podstawowej CUA w wariacie bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva przedstawia Tabela 60.

Tabela 60. Wyniki analizy kosztów-użyteczności bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).

Wyniki	Denosumab	Komparator	Różnica (denosumab vs komparator)
Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)			
Koszt [zł]	████████	████████	████████
Efekt zdrowotny [QALY]	0,716	0,502	0,215
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████
Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)			
Koszt [zł]	████████	████████	████████
Efekt zdrowotny [QALY]	3,499	3,208	0,291
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████
Łączna populacja programu lekowego (GL i PCM) *			
Koszt [zł]	████████	████████	████████
Efekt zdrowotny [QALY]	2,386	2,125	0,261
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████

* Przy założeniu udziału 40% (GL) i 60% (PCM) w liczbie leczonych denosumabem (na podst. BIA Xgeva 2021)

W analizie bez RSS, podstawowe wartości ICUR wyniosły odpowiednio ██████████ w populacji łącznej programu (GL + PCM) oraz odpowiednio ██████████ we wskazaniach GL i PCM, nie przekraczając ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce.

Wyniki analizy inkrementalnej dla populacji nowotworów litych przedstawiono dodatkowo w podziale na wyróżnione w modelu rodzaje guzów, kolejno z uwzględnieniem (Tabela 61) i bez uwzględnienia (Tabela 62) instrumentu podziału ryzyka dla wnioskowanej interwencji.

Tabela 61. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w populacji GL w podziale na typ nowotworu, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).

Wskazanie	Rak gruczołu krokowego	Rak piersi	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Inne guzy lite
Inkrementalny koszt [zł]	████████	████████	████████	████████
Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	0,287	0,275	0,125	0,111
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████

Tabela 62. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w populacji GL w podziale na typ nowotworu, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).

Wskazanie	Rak gruczołu krokowego	Rak piersi	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Inne guzy lite
Inkrementalny koszt [zł]	████████	████████	████████	████████

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Wskazanie	Rak gruczołu krokowego	Rak piersi	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Inne guzy lite
Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	0,287	0,275	0,125	0,111
ICUR [zł/QALY]	██████████	██████████	██████████	██████████

Ze względu na fakt, że komparatorem dla denosumabu w populacji szpiczaka plazmocytoowego były dwie strategie terapeutyczne w zależności od charakterystyki danej grupy pacjentów: kwas zoledronowy u pacjentów którzy mogą otrzymywać bisfosfoniary oraz brak leczenia u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do zastosowania BF, wyniki analizy dla PCM przedstawiono dodatkowo w podziale na pojedyncze strategie opcjonalne (indywidualne komparatory – kwas zoledronowy i brak leczenia), kolejno z uwzględnieniem (Tabela 63) i bez uwzględnienia (Tabela 64) instrumentu podziału ryzyka dla wnioskowanej interwencji. Niezależnie od komparatora oraz uwzględnienia RSS, produkt Xgeva pozostawał strategią kosztowo-efektywną.

Tabela 63. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w populacji PCM w podziale na pojedyncze komparatory, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).

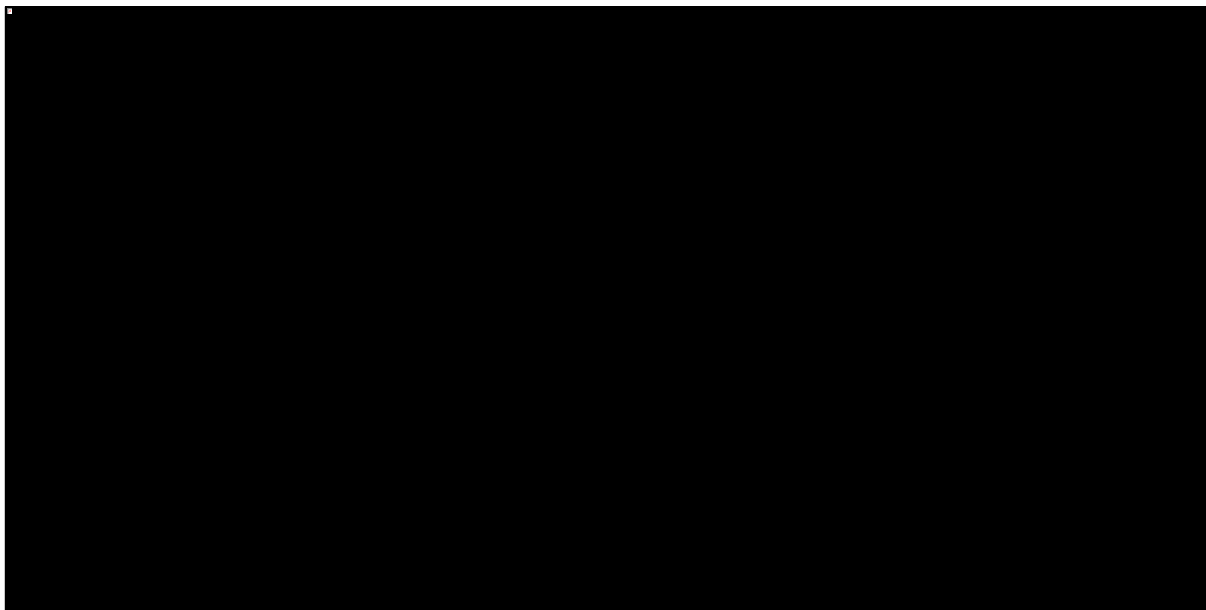
Porównanie	Populacja bez przeciwwskazań do bisfosfoniarów: Denosumab vs kwas zoledronowy	Populacja z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF: Denosumab vs brak leczenia
Inkrementalny koszt [zł]	██████████	██████████
Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	0,207	0,487
ICUR [zł/QALY]	██████████	██████████

Tabela 64. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w populacji PCM w podziale na pojedyncze komparatory, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).

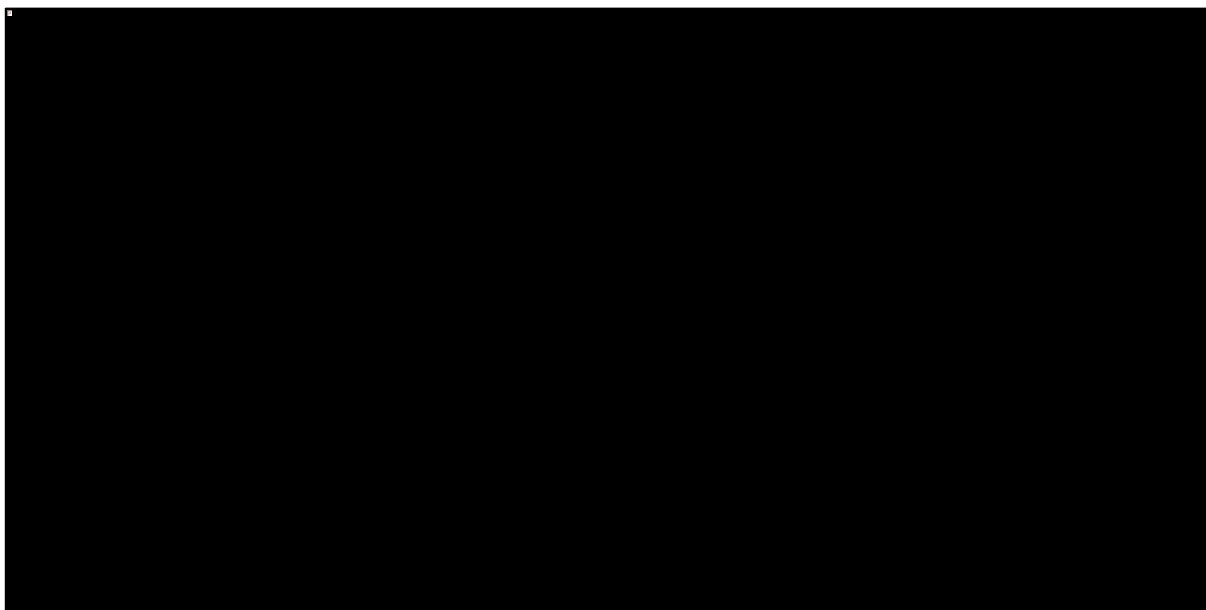
Porównanie	Denosumab vs kwas zoledronowy	Denosumab vs brak leczenia
Inkrementalny koszt [zł]	██████████	██████████
Inkrementalny efekt zdrowotny [QALY]	0,207	0,487
ICUR [zł/QALY]	██████████	██████████

W podsumowaniu wyników analizy podstawowej zestawiono wartości ICUR uzyskane w łącznej populacji wnioskowanego programu lekowego oraz w wyróżnionych subpopulacjach (Wykres 14 – z uwzględnieniem RSS i Wykres 15 – bez uwzględnienia RSS).

Wykres 14. Zestawienie oszacowań kosztu uzyskania QALY dla denosumabu w podziale na wskazania, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).



Wykres 15. Zestawienie oszacowań kosztu uzyskania QALY dla denosumabu w podziale na wskazania, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).



W każdej z wyróżnionych w modelu populacji chorych oraz niezależnie od uwzględnienia RSS, denosumab pozostawał strategią kosztowo-efektywną względem obecnie stosowanych w Polsce strategii postępowania.

5.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Xgeva (opakowanie zawierające 3 fiołki a 120 mg), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (155 514 zł/QALY).

Ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (określenie maksymalnej ceny hurtowej brutto dla świadczeniodawcy obniżonej względem limitu finansowania wynikającego z ceny oficjalnej), nie ma on wpływu na wysokość ceny progowej. Wyliczona progowa cena zbytu netto odnosi się więc zarówno do wariant z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 65. Wyniki analizy progowej dla ceny zbytu netto produktu Xgeva, 3 fiołki po 120 mg (analiza podstawowa).

Populacja	Cena zbytu netto (CZN)	Urzędowa cena zbytu (UCZ)	Cena hurtowa brutto (CHB)
Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL), w tym:			
Rak gruczołu krokowego			
Rak piersi			
Niedrobnokomórkowy rak płuca			
Inne guzy lite			
Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)			
Łączna populacja programu lekowego (GL i PCM) *			

* Przy założeniu udziału 40% (GL) i 60% (PCM) w liczbie leczonych denosumabem (na podst. BIA Xgeva 2021)

Progowa cena zbytu netto produktu Xgeva jest wyższa od ceny wnioskowanej o 65% w populacji łącznej programu (w zakresie od 48 do 193% w zależności od rozważanego wskazania).

6 Wyniki analizy wrażliwości

Ze względu na fakt, że w modelach kosztów-użyteczności denosumabu w populacjach GL i PCM wykorzystywano częściowo różne parametry (np. ocena PFS, parametry kosztów i skuteczności kwasu

zoledronowego w populacji szpiczaka plazmocytoowego), analizę wrażliwości – deterministyczną i probabilistyczną przeprowadzono oddzielnie dla obu wskazań.

6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Testowane parametry w ramach analizy deterministycznej przedstawiono w Rozdziale 4.9.2.

6.1.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

Wyniki analizy scenariuszy – kolejno z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Xgeva – dla wskazania GL przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 66, Tabela 67).

Tabela 66. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).

Nr scenariusza AW	Nazwa scenariusza	Koszt [zł] denosumab	Koszt [zł] komparator	Różnica kosztów [zł]	QALY denosumab	QALY komparator	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Xgeva [zł]
-	Analiza podstawowa	██████	██████	██████	0,716	0,502	0,215	██████		██████
S.1	Brak dyskontowania	██████	██████	██████	0,777	0,553	0,224	██████	2%	██████
S.2	Horyzont badań RCT	██████	██████	██████	0,524	0,331	0,194	██████	1%	██████
S.3	Częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	██████	██████	██████	0,910	0,766	0,145	██████	110%	██████
S.4	Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie <i>Hatoum 2008</i>	██████	██████	██████	0,912	0,765	0,146	██████	116%	██████
S.5	Założenie efektu denosumabu w zakresie przeżycia (OS) w populacji NDRP	██████	██████	██████	0,734	0,505	0,229	██████	5%	██████
S.6	Alternatywny zestaw dla utraty QALY z powodu SRE	██████	██████	██████	0,980	0,854	0,126	██████	70%	██████
S.7	Pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	██████	██████	██████	0,735	0,502	0,233	██████	-8%	██████
S.8	Pominięcie zdarzeń niepożądanych (AEs)	██████	██████	██████	0,717	0,502	0,215	██████	-3%	██████
S.9	RR SRE dla braku leczenia niezależne od rodzaju guza	██████	██████	██████	0,730	0,533	0,197	██████	27%	██████
S.10	Alternatywny rozkład rodzajów GL	██████	██████	██████	0,679	0,456	0,223	██████	-5%	██████

Tabela 67. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).

Nr scenariusza AW	Nazwa scenariusza AW	Koszt [zł] denosumab	Koszt [zł] komparator	Różnica kosztów [zł]	QALY denosumab	QALY komparator	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Xgeva [zł]
-	Analiza podstawowa	██████	██████	██████	0,716	0,502	0,215	██████		██████
S.1	Brak dyskontowania	██████	██████	██████	0,777	0,553	0,224	██████	2%	██████

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

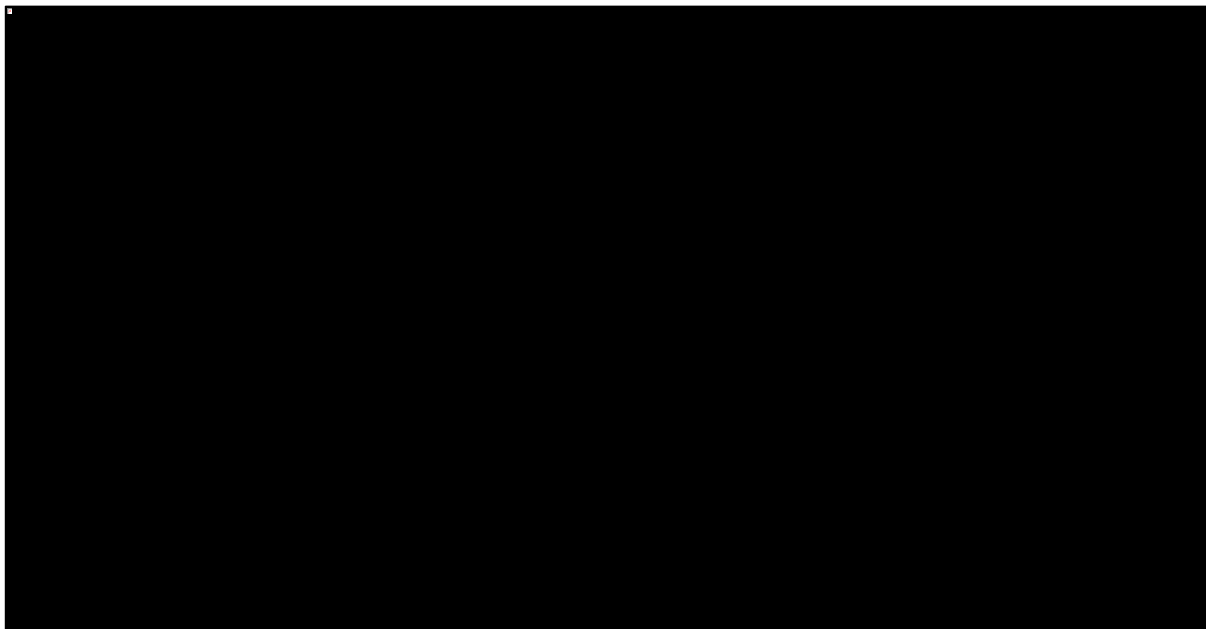
Nr scenariusza AW	Nazwa scenariusza AW	Koszt [zł] denosumab	Koszt [zł] komparator	Różnica kosztów [zł]	QALY denosumab	QALY komparator	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Xgeva [zł]
S.2	Horyzont badań RCT	██████	██████	██████	0,524	0,331	0,194	██████	0%	██████
S.3	Częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	██████	██████	██████	0,910	0,766	0,145	██████	104%	██████
S.4	Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie <i>Hatoum 2008</i>	██████	██████	██████	0,912	0,765	0,146	██████	109%	██████
S.5	Założenie efektu denosumabu w zakresie przeżycia (OS) w populacji NDRP	██████	██████	██████	0,734	0,505	0,229	██████	4%	██████
S.6	Alternatywny zestaw dla utraty QALY z powodu SRE	██████	██████	██████	0,980	0,854	0,126	██████	70%	██████
S.7	Pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	██████	██████	██████	0,735	0,502	0,233	██████	-8%	██████
S.8	Pominięcie zdarzeń niepożądanych (AEs)	██████	██████	██████	0,717	0,502	0,215	██████	-3%	██████
S.9	RR SRE dla braku leczenia niezależne od rodzaju guza	██████	██████	██████	0,730	0,533	0,197	██████	25%	██████
S.10	Alternatywny rozkład rodzajów GL	██████	██████	██████	0,679	0,456	0,223	██████	-5%	██████

Xgeva® (denosumab)

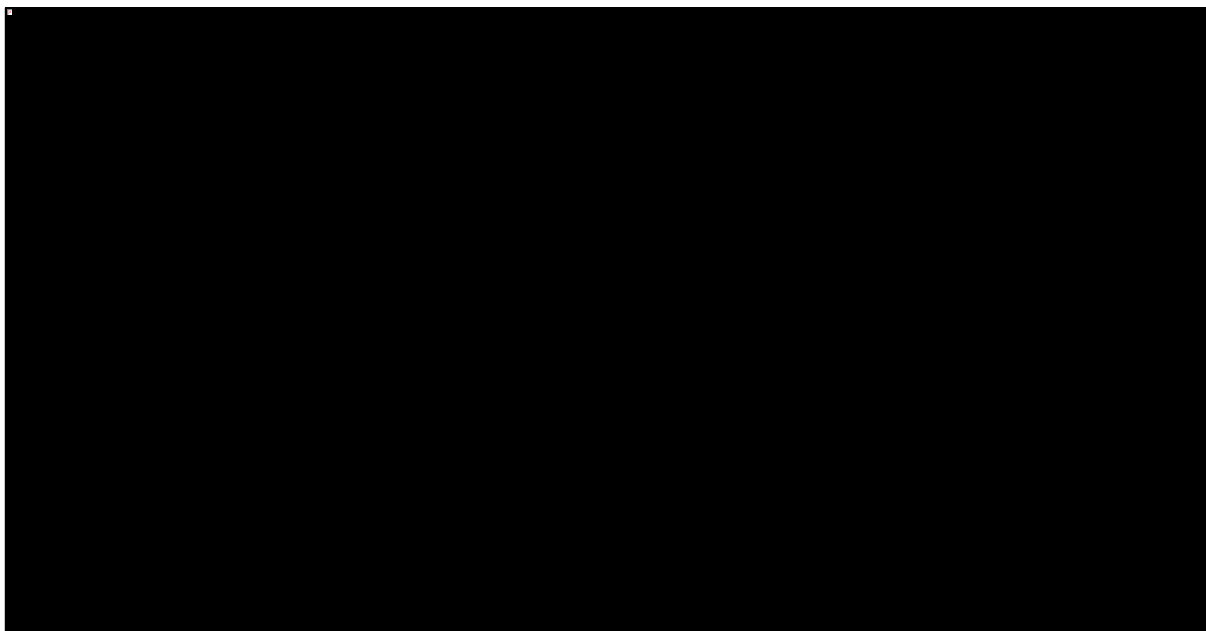
w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Zestawienie wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wynik inkrementalny przedstawiono na diagramach tornado: Wykres 16 (z RSS) i Wykres 17 (bez RSS).

Wykres 16. Wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wyniki, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).



Wykres 17. Wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wyniki, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).



Niezależnie od uwzględnienia RSS, w żadnym wariancie analizy scenariuszy oraz jednokierunkowej AW nie zaobserwowano zmiany wnioskowania z analizy podstawowej – strategia leczenia denosumabem pozostawała efektywna kosztowo względem komparatora (brak leczenia) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych.

6.1.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

Wyniki analizy scenariuszy – kolejno z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Xgeva – dla wskazania PCM przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 68, Tabela 69).

Tabela 68. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).

Nr scenariusza AW	Nazwa scenariusza	Koszt [zł] denosumab	Koszt [zł] komparator	Różnica kosztów [zł]	QALY denosumab	QALY komparator	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Xgeva [zł]
-	Analiza podstawowa	██████	██████	██████	3,499	3,208	0,291	██████		██████
S.1	Brak dyskontowania	██████	██████	██████	4,314	3,943	0,371	██████	-11%	██████
S.2	Horyzont badania RCT	██████	██████	██████	1,777	1,646	0,131	██████	76%	██████
S.3	Częstość SRE- analiza landmark	██████	██████	██████	3,654	3,308	0,346	██████	-35%	██████
S.4	Częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	██████	██████	██████	3,940	3,702	0,238	██████	50%	██████
S.5	Model Weibulla PFS	██████	██████	██████	3,414	3,202	0,211	██████	38%	██████
S.6	Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie <i>Hatoum 2008</i>	██████	██████	██████	3,955	3,700	0,254	██████	32%	██████
S.7	Brak korekty częstości SRE do warunków rzeczywistych	██████	██████	██████	4,509	4,300	0,209	██████	87%	██████
S.8	Założenie braku efektu denosumabu względem ZA w częstości SRE	██████	██████	██████	3,551	3,287	0,265	██████	22%	██████
S.9	Założenie efektu denosumabu względem ZA w zakresie przeżycia (OS)	██████	██████	██████	3,644	3,173	0,470	██████	-6%	██████
S.10	Pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	██████	██████	██████	3,537	3,255	0,283	██████	3%	██████
S.11	Pominięcie zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	3,500	3,209	0,291	██████	-1%	██████
S.12	Różnice w czasie leczenia denosumabem i ZA	██████	██████	██████	3,511	3,208	0,303	██████	-2%	██████
S.13	Dawkowanie ZA co 3 tygodnie	██████	██████	██████	3,499	3,208	0,291	██████	-15%	██████

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Tabela 69. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).

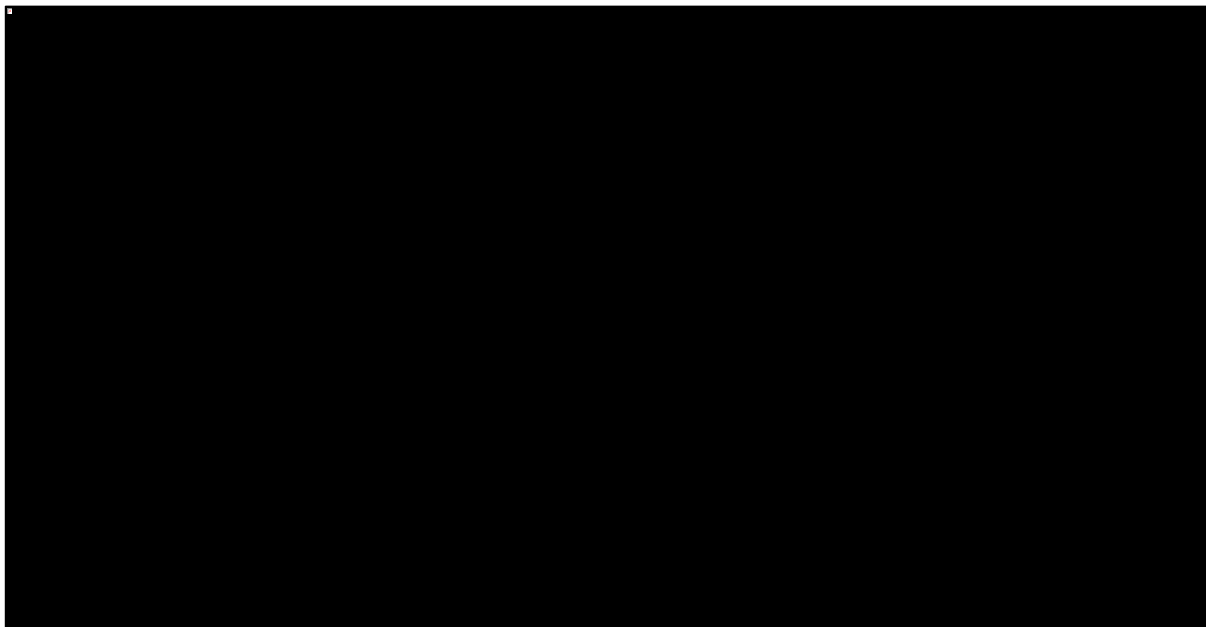
Nr scenariusza AW	Nazwa scenariusza AW	Koszt [zł] denosumab	Koszt [zł] komparator	Różnica kosztów [zł]	QALY denosumab	QALY komparator	Różnica QALY	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Xgeva [zł]
-	Analiza podstawowa	██████	██████	██████	3,499	3,208	0,291	██████		██████
S.1	Brak dyskontowania	██████	██████	██████	4,314	3,943	0,371	██████	-11%	██████
S.2	Horyzont badania RCT	██████	██████	██████	1,777	1,646	0,131	██████	76%	██████
S.3	Częstość SRE- analiza landmark	██████	██████	██████	3,654	3,308	0,346	██████	-33%	██████
S.4	Częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	██████	██████	██████	3,940	3,702	0,238	██████	48%	██████
S.5	Model Weibulla PFS	██████	██████	██████	3,414	3,202	0,211	██████	38%	██████
S.6	Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie <i>Hatoum 2008</i>	██████	██████	██████	3,955	3,700	0,254	██████	31%	██████
S.7	Brak korekty częstości SRE do warunków rzeczywistych	██████	██████	██████	4,509	4,300	0,209	██████	83%	██████
S.8	Założenie braku efektu denosumabu względem ZA w częstości SRE	██████	██████	██████	3,477	3,208	0,269	██████	17%	██████
S.9	Założenie efektu denosumabu względem ZA w zakresie przeżycia (OS)	██████	██████	██████	3,644	3,173	0,470	██████	-8%	██████
S.10	Pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków	██████	██████	██████	3,537	3,255	0,283	██████	3%	██████
S.11	Pominięcie zdarzeń niepożądanych	██████	██████	██████	3,500	3,209	0,291	██████	-1%	██████
S.12	Różnice w czasie leczenia denosumabem i ZA	██████	██████	██████	3,511	3,208	0,303	██████	-2%	██████
S.13	Dawkowanie ZA co 3 tygodnie	██████	██████	██████	3,499	3,208	0,291	██████	-14%	██████

Xgeva® (denosumab)

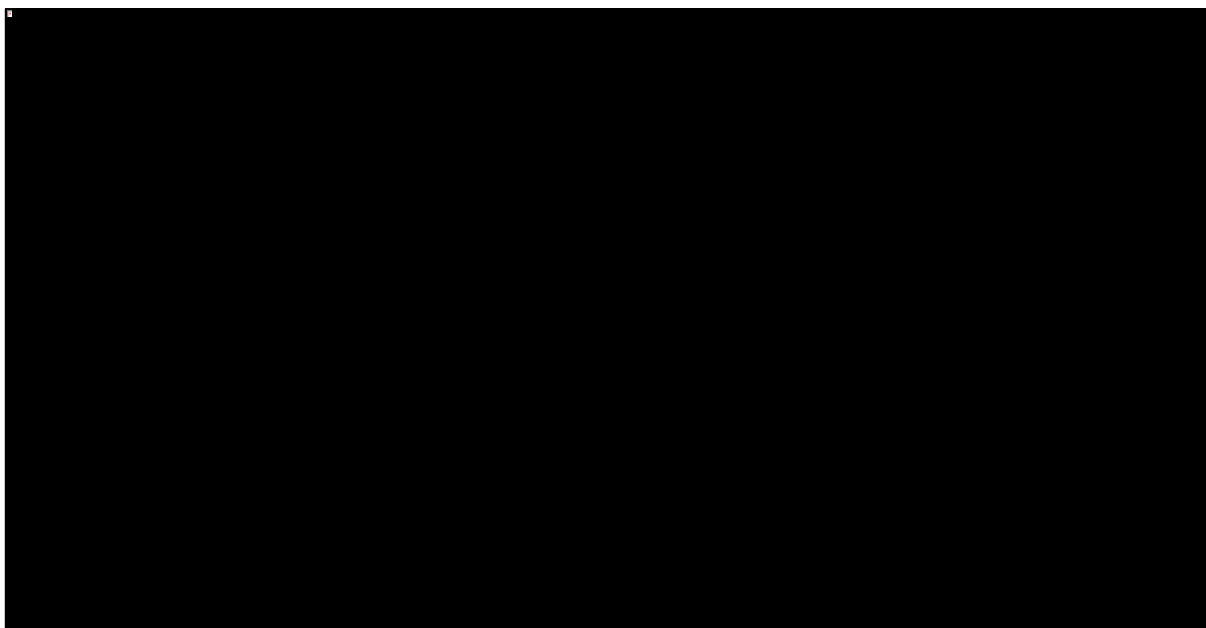
w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Zestawienie wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wynik inkrementalny przedstawiono na diagramach tornado: Wykres 18 (z RSS) i Wykres 19 (bez RSS).

Wykres 18. Wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wyniki, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).



Wykres 19. Wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wyniki, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).



Podobnie, w żadnym wariancie analizy scenariuszy oraz jednokierunkowej AW z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS nie zaobserwowano zmiany wniosku z analizy podstawowej – strategia leczenia denosumabem pozostawała efektywna kosztowo względem komparatora (kwas zoledronowy / brak leczenia) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 4.9.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 2 000 niezależnych symulacji modelu (oddzielnie dla populacji GL i PCM) przy ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

6.2.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xgeva.

Tabela 70. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).

Wyniki		Denosumab	Komparator (brak leczenia)	Różnica (denosumab vs komparator)
Koszt [zł]	Średnia	████████	████████	████████
	SD	████████	████████	████████
Efekt zdrowotny [QALY]	Średnia	0,720	0,506	0,214
	SD	0,165	0,222	0,074
ICUR [zł/QALY]				████████

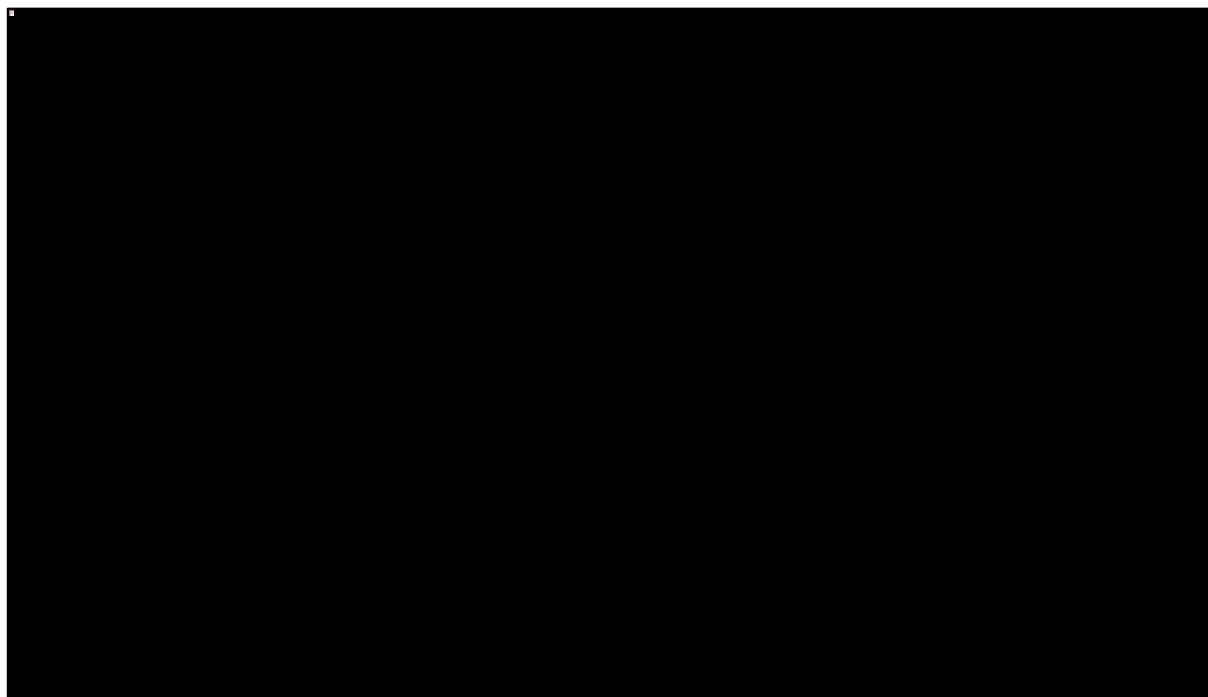
Punktowe oszacowanie CUA w analizie probabilistycznej jest zbliżone do wyników analizy podstawowej (ICUR ██████████ w analizie deterministycznej), na co złożyły się inkrementalne koszty w ██████████ oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 0,214 QALY (w analizie podstawowej odpowiednio ██████████ 0,215 QALY).

Dodatkowo około 5% iteracji PSA doprowadziło do dominacji leku Xgeva nad komparatorem, to znaczy cechowało się ujemnymi inkrementalnymi kosztami, przy jednoczesnym zachowaniu dodatniego inkrementalnego efektu zdrowotnego.

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (denosumab) a komparatorem

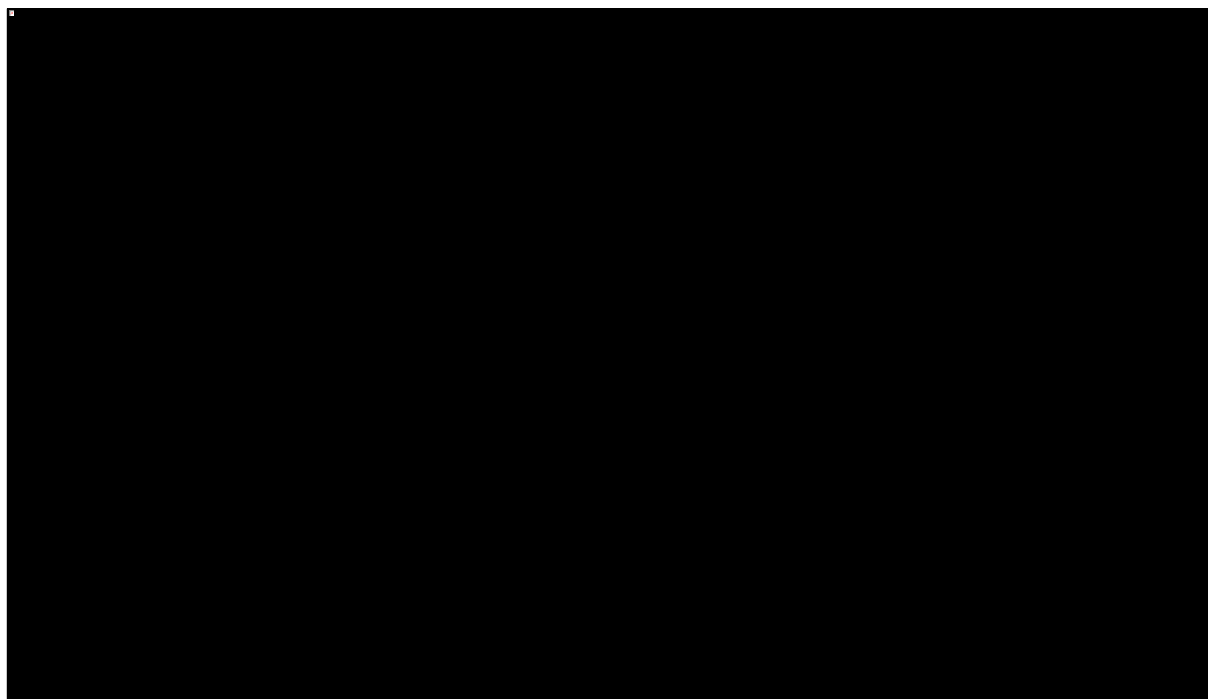
(brak leczenia). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Xgeva.

Wykres 20. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej zobrazowano ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 21), przedstawiającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).



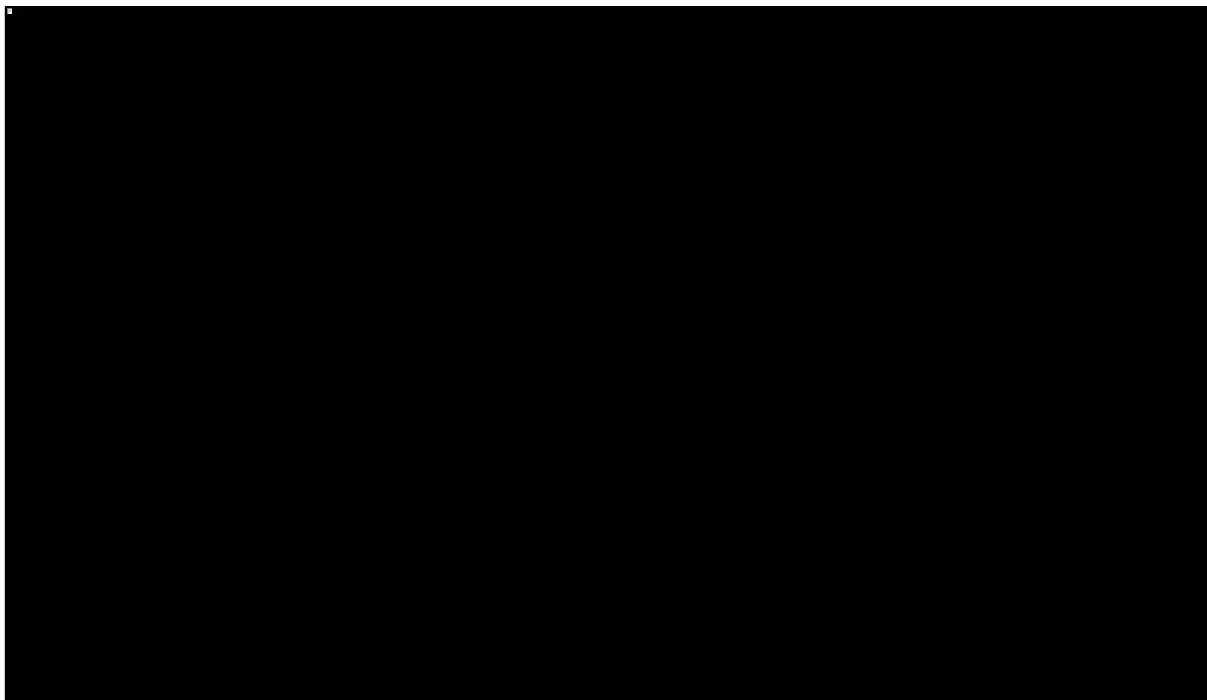
Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie progu opłacalności 155 514 zł/QALY, zastosowanie produktu leczniczego Xgeva w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych jest strategią wysoce kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [redacted] z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xgeva przedstawiono w analogicznej postaci w poniższej tabeli i na wykresach.

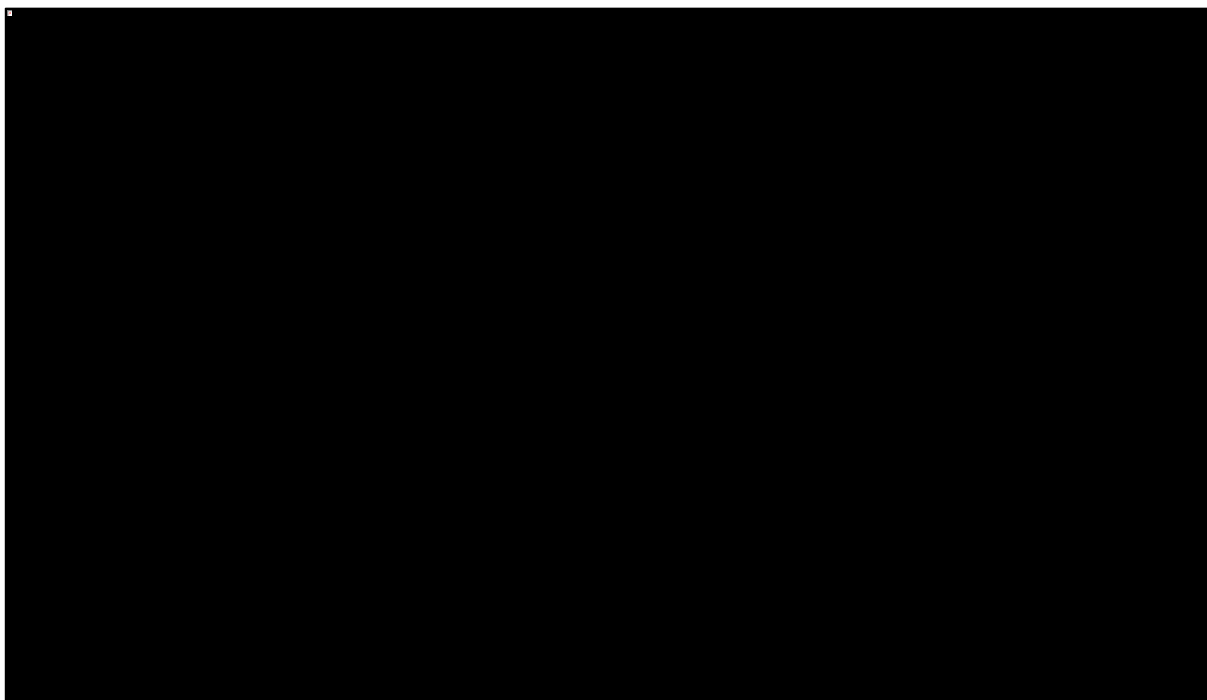
Tabela 71. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).

Wyniki		Denosumab	Komparator (brak leczenia)	Różnica (denosumab vs komparator)
Koszt [zł]	Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt zdrowotny [QALY]	Średnia	0,724	0,509	0,215
	SD	0,172	0,233	0,075
ICUR [zł/QALY]				[redacted]

Wykres 22. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).



Wykres 23. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Xgeva w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych jest strategią wysoce kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [redacted] również bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

6.2.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xgeva.

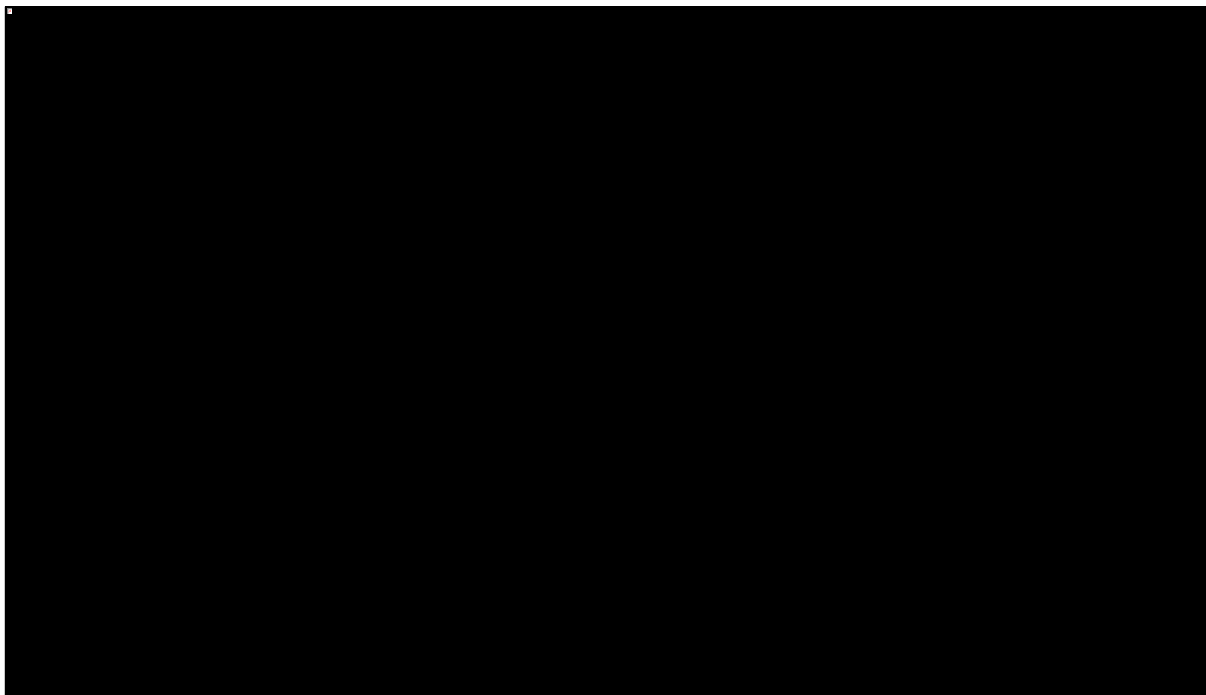
Tabela 72. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).

Wyniki		Denosumab	Komparator (brak leczenia)	Różnica (denosumab vs komparator)
Koszt [zł]	Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt zdrowotny [QALY]	Średnia	3,457	3,168	0,289
	SD	0,463	0,101	0,101
ICUR [zł/QALY]				[redacted]

Punktowe oszacowanie CUA w analizie probabilistycznej jest zbliżone do wyników analizy podstawowej (ICUR = [redacted] w analizie deterministycznej), na co złożyły się inkrementalne koszty w wysokości [redacted] . zł oraz inkrementalne efekty zdrowotne w wysokości 0,289 QALY (w analizie podstawowej odpowiednio [redacted] . zł oraz 0,291 QALY).

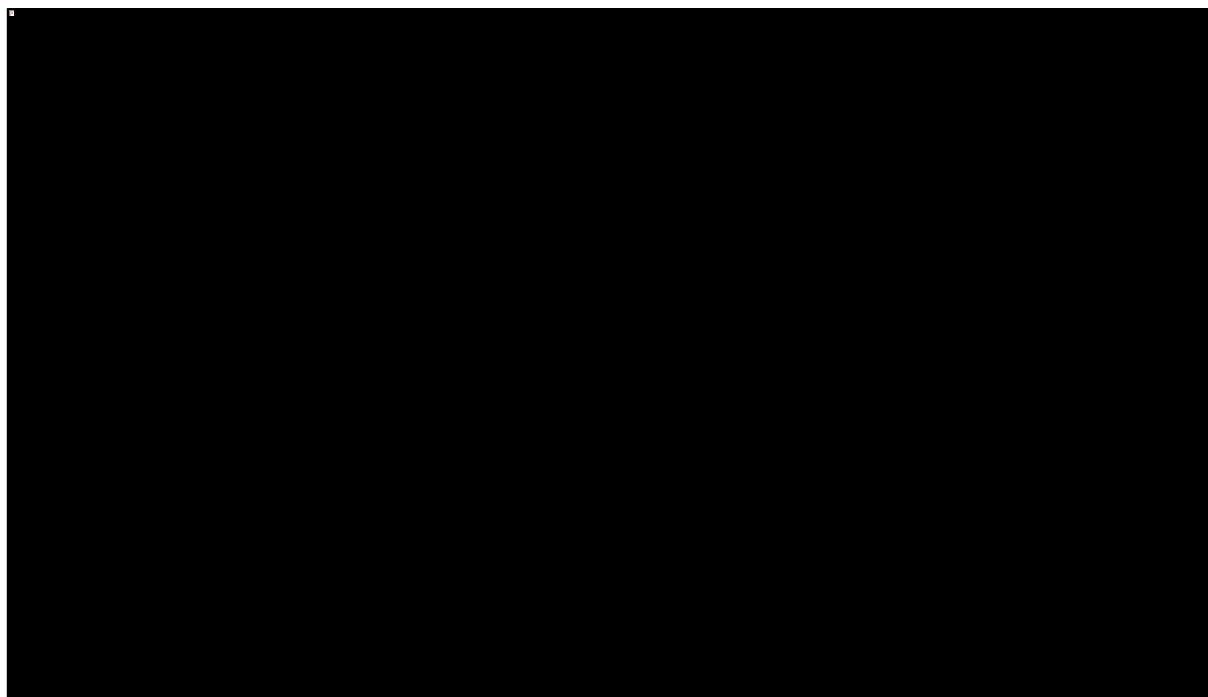
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (denosumab) a komparatorem (brak leczenia). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Xgeva.

Wykres 24. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).



Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej zobrazowano ponadto w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 21), przedstawiającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 25. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).



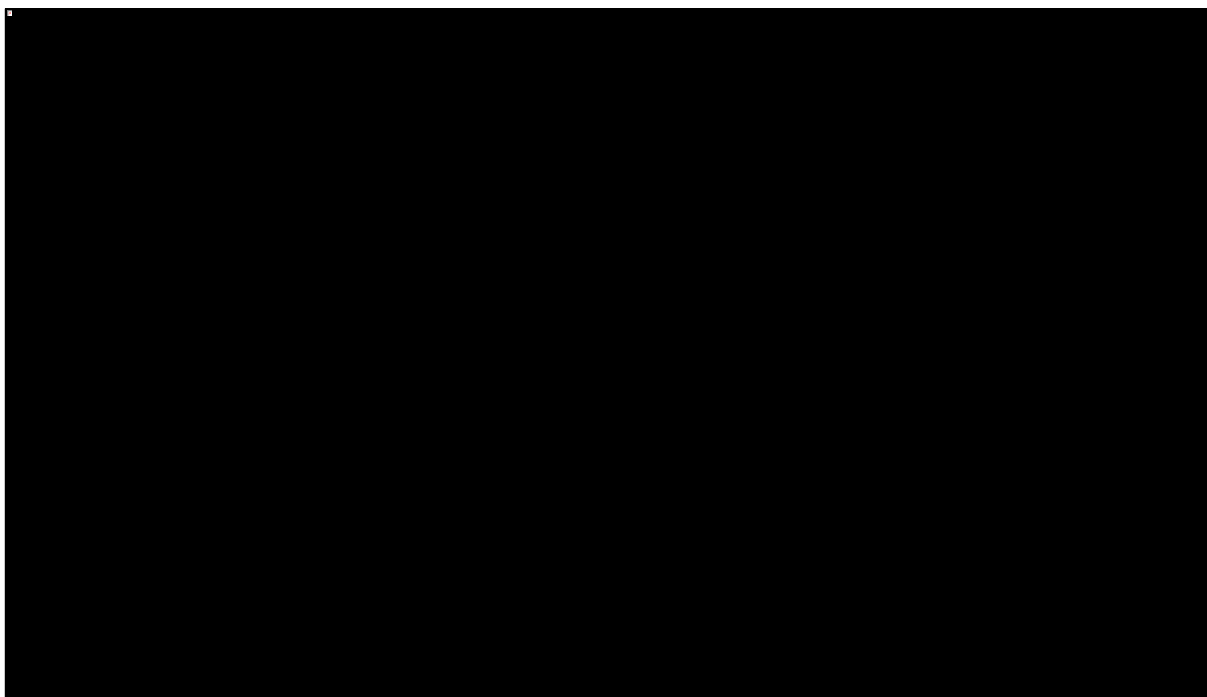
Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Xgeva w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [redacted], z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xgeva przedstawiono w analogicznej postaci w poniższej tabeli i na wykresach.

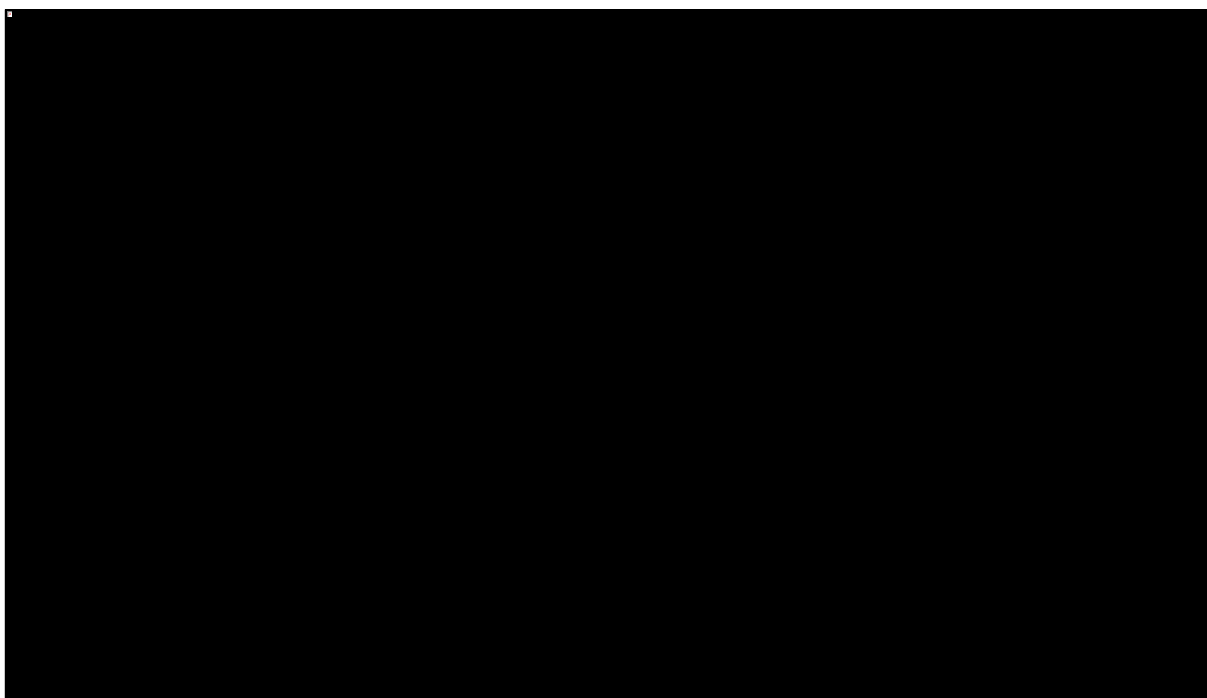
Tabela 73. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).

Wyniki		Denosumab	Komparator (brak leczenia)	Różnica (denosumab vs komparator)
Koszt [zł]	Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	SD	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt zdrowotny [QALY]	Średnia	3,464	3,174	0,291
	SD	0,466	0,102	0,102
ICUR [zł/QALY]				[redacted]

Wykres 26. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).



Wykres 27. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Xgeva w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [REDACTED] bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

7 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów z procesem nowotworowym obejmującym kości. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono w punktach wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania i źródeł danych:

- W modelowaniu skuteczności denosumabu wykorzystano dane z badań RCT obejmujących populację nie w pełni zgodną z wnioskowaną. W szczególności, do badań dotyczących zastosowania denosumabu u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych nie włączano chorych z ciężką niewydolnością nerek ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), ze względu na przeciwwskazanie do zastosowania w tej grupie chorych interwencji porównawczej - kwasu zoledronowego. Przyjęcie w modelu danych z populacji całkowitej badań RCT jest zatem równoznaczne z założeniem, że skuteczność denosumabu u chorych, którzy nie mogą otrzymywać BF, jest porównywalna do obserwowanej w populacji bez przeciwwskazań do ZA. Założenie to uzasadniają dowody naukowe dla denosumabu przytoczone w ChPL Xgeva mówiące o tym, że stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu, a więc nie podstaw do stwierdzenia, że skuteczność denosumabu w tej grupie pacjentów jest inna niż w populacji ogólnej. Podobnie, badanie RCT wykorzystane jako źródło danych klinicznych w modelu dla szpiczaka plazmocytowego obejmowało pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem (*Raje 2018a*), podczas gdy wnioskowany program dopuszcza wprowadzenie denosumabu również na późniejszym etapie choroby. Biorąc jednak pod uwagę, że polskie wytyczne zalecają rozpoczęcie leczenia BMA w momencie diagnozy szpiczaka u wszystkich chorych z chorobą kostną (*Giannopoulos 2021*), przeprowadzenie oceny ekonomicznej w modelu dla wskazania szpiczaka nowozdiagnozowanego uznano za racjonalne podejście zwłaszcza w świetle braku wiarygodnych danych klinicznych dotyczących zastosowania leku w chorobie nawrotowej (*AKL Xgeva 2021*). Ponadto dopuszczenie możliwości włączania do wnioskowanego programu lekowego również chorych z

nawrotową lub oporną postacią szpiczaka jest zgodne ze stanowiskiem Grupy Roboczej Bone Working Group of the International Myeloma (*Terpos 2021*), której członkowie wskazali, że denosumab jest rekomendowany nie tylko u pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym (rekomendacja stopnia A), ale właśnie również u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem (rekomendacja stopnia B). Jest to też tym bardziej uzasadnione ze względów etycznych i moralnych, gdyż uniemożliwienie włączenia tych pacjentów do leczenia denosumabem w przypadku jego refundacji oznaczałoby ich wykluczenie z dostępu do świadczeń gwarantowanych jedynie przez datę diagnozy szpiczaka, co oznaczałoby nierówne ich traktowanie w świetle prawa i stanowiło pogwałcenie ich praw podstawowych określonych art. 32 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej.

- Zestaw użyteczności przyjęty w modelach opierał się na różnych źródłach danych i metodach pomiaru użyteczności (TTO, EQ-5D); wykorzystane badania źródłowe charakteryzowały się ograniczoną jakością (niewielka próba uczestników, pomiar użyteczności metodami bezpośrednimi u osób z populacji ogólnej), co zwiększa niepewność otrzymanych wyników. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 zalecane jest używanie jednej metody pomiaru dla wszystkich stanów, najlepiej pochodzących z tego samego badania; w ramach wykonanego przeglądu nie zidentyfikowano jednak danych pozwalających na spełnienie ww. kryteriów. Należy jednak podkreślić, że zestawy użyteczności w modelu były zgodne z przyjętymi w innych, publikowanych analiz ekonomicznych dla denosumabu (*Raje 2018, Stopeck 2020*).
- Źródłem kluczowych danych modelu dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa denosumabu oraz komparatorów były badania RCT porównujące *head-to-head* denosumab z kwasem zoledronowym, jak również badania RCT dla kwasu zoledronowego vs brak leczenia, które posłużyły do oszacowania wyników zdrowotnych strategii braku leczenia; w związku z powyższym, przedstawione w analizie klinicznej ograniczenia dotyczące badań klinicznych oraz porównania pośredniego odnoszą się również do analizy ekonomicznej

8 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny efektywności kosztów zastosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwskażeń do zastosowania bisfosfonianów oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), w warunkach polskich.

Analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczność, której końcowym wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Zakres komparatorów dla denosumabu był różny w zależności od wskazania klinicznego i obejmował:

- brak aktywnego leczenia w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych; bisfosfoniany nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji w tym wskazaniu, co wynika z kryterium włączenia do wnioskowanego programu „nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów – w przypadku pacjentów z przerzutami do kości z nowotworów litych” (PL Xgeva 2021)
- kwas zoledronowy (ZA) – jako lek z grupy bisfosfonianów o dominującym udziale w rynku polskim – u pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii bisfosfonianami (██████████), oraz brak leczenia w przypadku pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania BF (██████████).

Źródłem kluczowych danych modelu dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa denosumabu oraz komparatorów były badania RCT porównujące *head-to-head* denosumab z kwasem zoledronowym, jak również badania RCT dla kwasu zoledronowego vs brak leczenia, które posłużyły do oszacowania wyników zdrowotnych strategii braku leczenia.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnym. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji. Modelowanie przeprowadzono oddzielnie dla populacji z guzami litymi (GL) oraz populacji ze szpiczakiem plazmocytowym, co było uzasadnione różną specyfiką ww. stanów klinicznych (i w związku z tym różną strukturą modeli ekonomicznych). Niemniej jednak, celem całościowej oceny opłacalności denosumabu, wyniki analizy przedstawiono zarówno w podziale na

poszczególne rodzaje nowotworów, jak i łącznej populacji wnioskowanego programu, ważąc średnie koszty i wyniki zdrowotne prognozowanym w analizie wpływu na budżet udziałem poszczególnych wskaźników wśród leczonych denosumabem (██████████).

W analizie wykorzystano globalne modele farmakoekonomiczne (oddzielne dla populacji z przerzutami do kości guzów litych oraz ze szpiczakiem plazmocytowym), które zostały zaadaptowane do warunków polskich przez autorów niniejszej analizy m.in. w zakresie kosztów jednostkowych i zużycia zasobów, stopy dyskontowania kosztów i wyników oraz prognozy opłacalności. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny efektywności klinicznej denosumabu (AKL *Xgeva 2021*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia. Analogiczną strukturę modeli wykorzystano m.in. w publikowanych analizach opłacalności denosumabu we wskazaniu GL (*Stopeck 2020*) i PCM (*Raje 2018, Terpos 2019*).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowania wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych, w szczególności brak współpłacenia świadczeniobiorców za wnioskowaną interwencję.

W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia zdarzeń kosztnych. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano w miarę możliwości najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, a zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, częstość SREs i AEs) określono w oparciu o badania RCT.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *Risk-Sharing Scheme*) oraz bez RSS. W ramach umowy RSS, Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia maksymalnej ceny hurtowej produktu leczniczego Xgeva na poziomie niższym niż wnioskowana cena urzędowa.

Modyfikacja parametrów w zadanym zakresie zmienności w ramach jedno- i wielokierunkowej (scenariuszowej) analizy wrażliwości doprowadziła w większości wariantów do niewielkich zmian wartości wskaźnika ICUR, niemniej jednak w kilku wariantach zaobserwowano większe odchylenia wyników.

Generalnie oba modele były wrażliwe na założenia związane z modelowaniem częstości zdarzeń kosztowych – zarówno metodę oceny SREs (analiza scenariuszowa z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego) jak i zastosowanie korekty częstości SREs do warunków rzeczywistych (scenariusze z pominięciem korekty lub zastosowaniem alternatywnego współczynnika w oparciu o badanie *Hatoum 2008*). W populacji GL, najbardziej konserwatywne scenariusze związane z modelowaniem zdarzeń kosztowych prowadziły do ponad dwukrotnego wzrostu ICUR (do poziomu ok. ██████████), co jednak w żadnym przypadku nie zmieniało podstawowego wniosku o kosztowej efektywności denosumabu. Wyższe (o ██████████ względem analizy podstawowej) wartości ICUR uzyskano również dla alternatywnego zestawu redukcji użyteczności z powodu zdarzeń kosztowych. W analizie jednokierunkowej, największy wpływ na wyniki w populacji GL miało oszacowanie ryzyka względnego SRE dla braku leczenia: w wariantach maksymalnego efektu BMA względem braku leczenia, ICUR zmniejszał się nawet do poziomu ██████████ za QALY, natomiast założenie minimalnych częstości SRE w ramieniu braku leczenia zwiększało koszt dodatkowego QALY do poziomu maksymalnie ██████████ nie zmieniając jednak wnioskowania z analizy. Przyjęcie krótkiego horyzontu analizy nie wpływało praktycznie na wyniki inkrementalne, co wynika z założenia stałej w czasie częstości SRE oraz braku uwzględnienia wpływu denosumabu na przeżycie całkowite w analizie podstawowej.

W modelu dla wskazania PCM, największy wzrost ICUR zaobserwowano w wariantach: bez uwzględnienia korekty częstości SRE do warunków rzeczywistych (wzrost o ██████████), horyzontu analizy zgodnego z maksymalną obserwacją pacjentów w badaniu RCT (wzrost ██████████ częstości SRE z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego oraz założenia minimalnego efektu BMA względem braku leczenia w zapobieganiu zdarzeniom kosztnym). Podobnie jednak jak w populacji GL, denosumab pozostawał kosztowo-efektywny przy progu ok. ██████████ zł nawet w najbardziej konserwatywnych scenariuszach.

W alternatywnym wariantcie modelowania zdarzeń kosztowych, opartych na analizie landmark w badaniu Raje 2018, ICUR był o 1/3 niższy od podstawowego i wynosił ██████████. Zaletą analizy landmark jest uwzględnienie redukcji częstości SREs w czasie, obserwowane w badaniu RCT jak również w badaniach obserwacyjnych dotyczących zastosowania bisfosfonianów. Z tego względu scenariusz z analizą landmark może lepiej odzwierciedlać długookresowe koszty i wyniki zdrowotne; biorąc pod uwagę, że analizę landmark wykonano post-hoc, w analizie podstawowej zdecydowano się przyjąć bardziej konserwatywny (potencjalnie zaniżający skuteczność denosumabu względem ZA) wariant ze stałą w czasie częstością SRE; podejście to jest również zgodne z innymi

opublikowanymi analizami dla denosumabu, w których wyniki analizy landmark uwzględniono w ramach dodatkowych scenariuszy (*Raje 2018, Terpos 2019*).

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były bardzo zbliżone do wartości wyznaczonych w analizie podstawowej, a uzyskane wysokie (ok. [REDAKT]) prawdopodobieństwo opłacalności denosumabu potwierdza wnioski wynikające z analizy podstawowej. Niemniej jednak, rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na względnie dużą niepewność oszacowania inkrementalnych kosztów i efektów zdrowotnych ocenianej interwencji. Obserwowana zmienność wyniku w dużej mierze z niepewności oszacowania względnej częstości SRE dla strategii braku leczenia, która ma znaczący, silnie nieliniowy wpływ na wyniki analizy zwłaszcza we wskazaniu nowotworów litych. Dodatkowo, fakt, że parametry krzywych OS, PFS, TTOT i częstości SRE losowane są jako zmienne niezależne może nieco zaburzać interpretację wyników, gdyż w rzeczywistości parametry te najprawdopodobniej cechują się istotną korelacją.

Podsumowując, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski wypływające z analizy podstawowej – w każdym wariancie AW (scenariuszowej oraz jednokierunkowej) denosumab pozostawał strategią opłacalną, a prawdopodobieństwo efektywności kosztów ocenianej interwencji wynosiło [REDAKT] w analizie z uwzględnieniem RSS (oraz [REDAKT]).

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono dwa badania porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w populacji pacjentów z chorobą kostną w przebiegu szpiczaka plazmocytozy (*Raje 2018 oraz Terpos 2019*); nie zidentyfikowano natomiast analiz opłacalności produktu Xgeva w populacji GL u chorych z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów (wszystkie publikowane AE dotyczyły porównania denosumabu vs ZA, a zatem w populacji niezgodnej z wnioskowaną). Struktura modeli wykorzystanych w *Raje 2018* i *Terpos 2019* nie odbiegała od modelu użytego w niniejszej adaptacji do warunków polskich. We wszystkich modelach używano tego samego zestawu użyteczności opartego na badaniach *van Agthoven 2004* i *Matza 2014*. Wyniki analizy *Terpos 2019* dla czterech krajów europejskich (Austria, Belgia, Grecja, Włochy) oraz są zbliżone do uzyskanych w analizie polskiej: inkrementalny efekt denosumabu względem ZA wyniósł - w zależności od kraju - od 0,19 do 0,24, podczas gdy w niniejszej analizie – 0,21. Porównanie wartości ICUR między krajami jest trudniejsze ze względu na możliwe różnice w cenie jednostkowej leku jak również wycenie kosztów zdarzeń kosztownych, stanowiących istotną składową kosztu całkowitego w modelu. W żadnej z analiz koszt uzyskania QALY nie przekraczał jednak progu opłacalności, co oznacza, że wniosek o kosztowej efektywności produktu Xgeva w warunkach polskich jest spójny z innymi publikowanymi badaniami ekonomicznymi.

9 Wnioski końcowe

Analiza ekonomiczna wykazała, że denosumab (produkt leczniczy Xgeva) jest efektywną kosztowo strategią zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (GL) nie kwalifikujących się do zastosowania bisfosfonianów oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), w warunkach polskich. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla denosumabu oszacowano na [REDACTED] (z uwzględnieniem RSS) w łącznej populacji wnioskowanego programu lekowego (GL + PCM) oraz odpowiednio [REDACTED] w poszczególnych subpopulacjach. Wartość ICUR nie przekroczyła progu opłacalności technologii lekových w Polsce (155 514 zł/QALY) również w żadnej z rozważanych subpopulacji GL (RGK / rak piersi / NDRP / inne guzy lite) i szpiczaka plazmocytoowego (pacjenci kwalifikujący / nie kwalifikujący się do BF).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają podstawowe wnioski z analizy – w każdym wariantcie analizy scenariuszy oraz jednokierunkowej AW strategia leczenia denosumabem pozostawała efektywna kosztowo względem komparatora, a obliczone w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo opłacalności denosumabu wynosiło [REDACTED]% w populacji GL i [REDACTED]% we wskazaniu szpiczaka plazmocytoowego (wyniki bez uwzględnienia RSS były zbliżone).

Aktualnie w Polsce chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami (np. w przypadku niewydolności nerek) nie mają dostępu do refundowanego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Należy wskazać zatem na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej u istotnej części chorych z rozważanej populacji docelowej dla denosumabu (100% - GL, [REDACTED]). Wprowadzenie wnioskowanego programu leczenia z zastosowaniem produktu Xgeva jest nie tylko opłacalne z punktu widzenia wskaźników ekonomicznych, lecz również stanowi odpowiedź na potrzeby zdrowotne pacjentów prowadząc do zmniejszenia częstości zdarzeń kostnych oraz poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem.

10 Załączniki

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 74. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> – bieżące konsultacje – ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> – modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich – analiza kosztów – opis metodyki analizy – przeprowadzenie obliczeń i opis wyników – przygotowanie analizy wrażliwości – walidacja modelu – opis ograniczeń analizy, dyskusja – korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> – przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – przegląd systematyczny użyteczności – korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> – bieżące konsultacje – ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

10.2 Przegląd systematyczny użyteczności

10.2.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacjom chorych

1. z guzami litymi z przerzutami do kości;
2. ze szpiczakiem plazmocytowym z obecnością zmiany osteolitycznej lub ogniskowej kości

przeprowadzono w celu dokonania analizy kosztów użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

10.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wytyczne *AOTMiT 2016* wskazują, że preferowanym źródłem użyteczności w analizach ekonomicznych jest oparcie się na źródłach wtórnych wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego (przeprowadzonego *de novo* na potrzeby analizy ekonomicznej).

10.2.2.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych

W ramach przeglądu badań ekonomicznych wykonanego na potrzeby niniejszej analizy zidentyfikowano publikację *Matuoka 2019* będącą przeglądem systematycznym analiz ekonomicznych mających na celu porównanie terapii bisfosfonianami z terapią denosumabem w populacji pacjentów chorych na raka piersi, gruczołu krokowego, płuc lub raka okrężnicy z przerzutami do kości. Na potrzeby przeglądu *Matuoka 2019* wykonano przegląd systematyczny baz danych Cochrane, Embase, JBI, Lilacs, PubMed, Scopus, oraz Web of Science w 2017 roku. Do przeglądu systematycznego *Matuoka 2019* włączono 6 badań ekonomicznych: *Xie 2011*, *Xie 2012*, *Snedecor 2012*, *Stopeck 2012*, *Snedecor 2013* oraz *Yfantopoulos 2013*. Odnaleziono również przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczący leczenia nowotworów z przerzutami do kości -w przeglądzie *Andronis 2018* wykonano przegląd systematyczny baz danych MEDLINE, MEDLINE in Process and EMBASE (via Ovid), CSDR, DARE, HTA and EED (Wiley Cochrane) oraz Conference Proceedings Citation Index (Web of Science) w okresie do marca 2017 roku. Kryteria włączenia spełniły następujące analizy ekonomiczne odnoszące się do terapii denosumabem w leczeniu nowotworów z przerzutami: *Ford 2013*, *Xie 2011*, *Xie 2012*, *Snedecor 2012*, *Stopeck 2012*, *Snedecor 2013* oraz *Yfantopoulos 2013*,

Następnie wykonano przegląd badań ekonomicznych włączonych do *Matuoka 2019* oraz *Andronis 2018* pod kątem wykorzystanych źródeł użyteczności.

Na podstawie przeglądów badań ekonomicznych *Matuoka 2019* oraz *Andronis 2018* zidentyfikowano 7 badań użyteczności spełniających kryteria włączenia do analizy: *Xie 2011*, *Snedecor 2012*, *Stopeck 2012*,

Snedecor 2013, Yfantopoulos 2013, Falicov 2006 (włączony na podstawie analizy piśmiennictwa) oraz *Weinfurt 2006* (włączony na podstawie analizy piśmiennictwa).

Następnie wykonano systematyczne wyszukiwanie uzupełniające badań użyteczności w populacji chorych na guzy lite z przerzutami do kości w bazie informacji medycznej Pubmed w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczących daty publikacji – włączano wyłącznie prace opublikowane nie wcześniej niż w 2017 roku. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano użyteczności wyznaczonych przede wszystkim z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, który jest zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*).

Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zawiązanym z przerzutami do kości u chorych z guzami litymi.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	Cancer OR Cancers OR neoplasm* OR neoplasia* OR neoplastic OR tumor OR tumors OR tumour* OR carcinoma*	4 904 531
2	"skeletal related events" OR SRE OR SRs OR "bone metastases" OR "bone metastasis"	34 878
3	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR EQ5D OR EQ-5D	31 015
4	#1 AND #2 AND #3 AND (2017:2021/3/19[pdat])	35

Data wyszukiwania 19.03.2021 r.

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności oraz publikacje w których użyteczności są dostosowywane przez autorów z pierwotnych źródeł związane z populacją chorych na guzy lite z przerzutami do kości, przedstawione dla następujących stanów zdrowia: wyjściowa wartość użyteczności (bez SRE), konieczność napromieniania kości, operacja kości, ucisk rdzenia kręgowego, podanie doustne leku, podanie dożylnie leku, SRE, martwica kości szczęki i żuchwy, hipokalcemia, toksyczność nerkowa. W poniższej tabeli (Tabela 76) przedstawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji do przeglądu badań użyteczności.

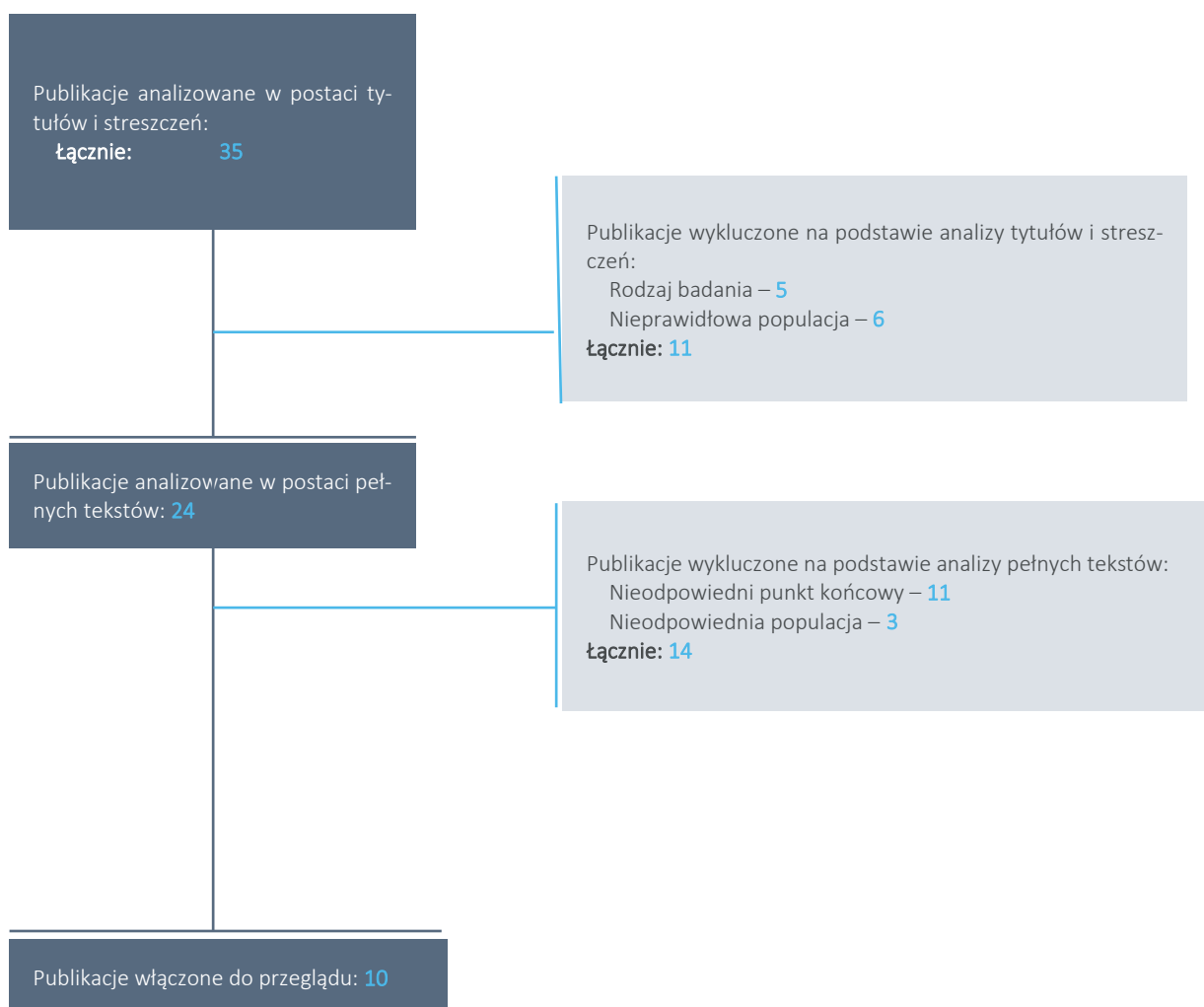
Tabela 76. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z guzami litymi z przerzutami do kości.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Guzy lite z przerzutami do kości	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Publikacja przedstawiająca wynik pomiaru użyteczności w guzach litych z przerzutami do kości	Brak oszacowań użyteczności

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej	Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej
Narzędzie pomiaru	Kwestionariusz EQ-5D Dodatkowo włączono publikacje w których metoda pomiaru nie była jednoznacznie sprecyzowana np. badania ekonomiczne w których dostosowywano użyteczności z kilku źródeł	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Język publikacji	Angielski, polski	Inny niż angielski i polski
Poszukiwane użyteczności (punkt końcowy)	Wyjściowa wartość użyteczności (bez SRE)(z ang. <i>baseline</i>), Użyteczności lub wartość utraty użyteczności związana z następującymi stanami zdrowotnymi: konieczność napromieniania kości, operacja kości, ucisk rdzenia kręgowego, podanie doustne leku, podanie dożylnie leku, SRE, martwica kości szczęki, hipokalcemia, toksyczność nerkowa.	Inne niż określone w kryteriach włączenia

Poniższy wykres przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań kosztów użyteczności w populacji chorych na guzy lite.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 35 rekordów potencjalnie zawierających użyteczności w guzach litych z przerzutami do kości. Analizie pełnych tekstów poddano 24 publikacje, z których 10 ostatecznie włączono do wyników przeglądu (*Cristino 2017, Kunikane 2018, Mendoza 2018, Saad 2017, Shinoda 2019, Stopeck 2019, van der Vliet 2017, von Moos 2018, Wood 2017, Yu 2019*).

Ostatecznie do przeglądu włączono łącznie 17 badań użyteczności stanów zdrowia w guzach listach z przerzutami do kości. Tabela 77 zestawia podstawowe informacje o metodyce i wynikach badań przedstawiających użyteczności u pacjentów z guzami litymi.

Tabela 77. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości.

Źródło	Metodyka	Wartość użyteczności
Cristino 2017	<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Kraj:</u> Czechy; <u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab; <u>Populacja:</u> guzy lite (rak gruczołu krokowego, rak piersi, inne) z przerzutami do kości; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji: .Matza 2014 oraz niepublikowanych danych producenta (Amgen)	Wyjściowo Rak gruczołu krokowego: 0,680 Rak piersi: 0,660 Inne guzy lite: 0,580
		Złamanie patologiczne Rak piersi:-0,080
		Konieczność napromieniania kości Rak piersi:-0,110
		Operacja kości Rak piersi:-0,150
		Ucisk rdzenia kręgowego Rak piersi:-0,535
		SRE Rak gruczołu krokowego:-0,1262 Rak piersi:-0,1017 Inne guzy lite:-0,1242
		Martwica kości szczęki Rak gruczołu krokowego:-0,009 Rak piersi:-0,008 Inne guzy lite:-0,010
		Hipokalcemia Rak gruczołu krokowego:-0,006 Rak piersi:-0,006 Inne guzy lite:-0,008
		Toksyczność nerkowa Rak gruczołu krokowego:-0,012 Rak piersi:-0,012 Inne guzy lite:-0,015
		Kunikane 2018
Przerzuty do kości brak SRE 0,764		
Mendoza 2017	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia w populacjach z badań klinicznych; <u>Kraj:</u> międzynarodowe; <u>Populacja:</u> rak piersi, rak gruczołu krokowego, NDRP, szpiczak mnogi, Inne; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Rak piersi 0,62
		Rak gruczołu krokowego 0,66
		NDRP 0,51
		Szpiczak mnogi 0,57
		Inne nowotwory 0,52
Wszystkie nowotwory średnio 0,60		
Saad 2017	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia (dane z badań PREVAIL, AFFIRM); <u>Kraj:</u> międzynarodowe;	Wyjściowo 0,829
		Jakiegokolwiek SRE -0,11

Źródło	Metodyka	Wartość użyteczności	
	<u>Populacja:</u> oporny na kastrację rak gruczołu krokowego; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D (PREVAIL).	Konieczność napromieniania kości lub operacja kości	-0,06
		Złamanie patologiczne	-0,20
		Ucisk rdzenia kręgowego	-0,24
Shinoda 2019	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Kraj:</u> Japonia; <u>Populacja:</u> nowotwory z przerzutami do kości; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Ogółem	0,58
		Brak SRE	0,67
		SRE	0,50
		SRE (dekrement użyteczności oszacowany z uwzględnieniem modelu regresji)	-0,19
Stopeck 2019	<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab; <u>Populacja:</u> guzy lite (RGK, rak piersi, NDRP) z przerzutami do kości; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji, Matza 2014, Fizazi 2011, Stopeck 2010, Henry 2011 oraz dane niepublikowane Amgen.	Wyjściowo	Rak gruczołu krokowego: 0,680 Rak piersi: 0,660 Inne guzy lite: 0,580
		Złamanie patologiczne	Rak gruczołu krokowego: -0,100 Rak piersi: -0,100 Inne guzy lite: -0,100
		Konieczność napromieniania kości	Rak gruczołu krokowego: -0,120 Rak piersi: -0,120 Inne guzy lite: -0,120
		Operacja kości	Rak gruczołu krokowego: -0,160 Rak piersi: -0,160 Inne guzy lite: -0,160
		Ucisk rdzenia kręgowego	Rak gruczołu krokowego: -0,500 Rak piersi: -0,500 Inne guzy lite: -0,500
		Martwica kości szczęki	Rak gruczołu krokowego: -0,0090 Rak piersi: -0,0090 Inne guzy lite: -0,0100
		Hipokalcemia	Rak gruczołu krokowego: -0,0060 Rak piersi: -0,0060 Inne guzy lite: -0,0080
		Toksyczność nerkowa	Rak gruczołu krokowego: -0,0120 Rak piersi: -0,0120 Inne guzy lite: -0,0150
		Podanie doustne leku	Rak gruczołu krokowego: -0,0012 Rak piersi: -0,0012 Inne guzy lite: -0,0012
		Podanie dożylny leku	Rak gruczołu krokowego: -0,0021

Źródło	Metodyka	Wartość użyteczności	
			Rak piersi: -0,0021 Inne guzy lite: -0,0021
van der Vliet 2017	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Interwencja:</u> nd.; <u>Populacja:</u> guzy lite, szpiczak lub chłoniak z przerzutami do kości; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Wyjściowo	0,68
von Moos 2018	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Kraj:</u> Francja, Belgia, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania; <u>Populacja:</u> zaawansowany rak piersi z przerzutami do kości; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Przerzuty do kości	0,64
		Brak przerzutów do kości	0,80
Wood 2017	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone, Europa; <u>Interwencja:</u> nd.; <u>Populacja:</u> zaawansowany/przerzutowy rak piersi HR+/HER; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Przerzuty do kości	0,68
Yu 2019	<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Kraj:</u> Chiny; <u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab; <u>Populacja:</u> zaawansowany rak płuc z przerzutami do kości; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji Doyle 2008, Hillner 2000.	Przerzuty do kości	0,626 (0,313-0,939)
		SRE	0,445 (0,222-0,667)
Xie 2011	<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Kraj:</u> międzynarodowa; <u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs placebo; <u>Populacja:</u> rak gruczołu krokowego z SRE i bez SRE; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D, użyteczności dostosowane z Reed 2004.	Rak gruczołu krokowego z SRE	Okres 30 dni przed lub po SRE: 0,615 Okres 60 dni przed lub po SRE: 0,628 Okres 90 dni przed lub po SRE: 0,644
		Rak gruczołu krokowego bez SRE	Okres 30 dni przed lub po SRE: 0,689 Okres 60 dni przed lub po SRE: 0,692 Okres 90 dni przed lub po SRE: 0,694
Snedecor 2012	<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone;	Wyjściowo, brak SRE	1 rok: 0,5669 2+ rok: 0,5669

Źródło	Metodyka	Wartość użyteczności		
	<u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab;	Złamanie patologiczne kręgowo	1 rok: 0,4564 2+ rok: 0,5153	
	<u>Populacja:</u> rak piersi z przerzutami do kości;	Złamanie patologiczne poza kręgowo	1 rok: 0,4501 2+ rok: 0,5153	
	<u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji Meadows 2007, Hillner 2004, Locker 2007, Logman 2010, Mansel 2007, Peasgood 2010.	Ucisk rdzenia kręgowego	1 rok: 0,3486 2+ rok: 0,3486	
		Operacja kości	1 rok: 0,2268 2+ rok: 0,3968	
		Konieczność napromieniania kości	1 rok: 0,4549 2+ rok: 0,4549	
		Ogółem SRE, denosumab	1 rok: 0,3907 2+ rok: 0,5028	
		Ogółem SRE, kwas zoledronowy	1 rok: 0,3803 2+ rok: 0,5035	
		Wyjściowo, brak SRE	0,70	
	Snedecor 2013	<u>Rodzaj badania:</u> CEA;	Złamanie patologiczne kręgowo	-0,13
		<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone;	Złamanie patologiczne poza kręgowo	-0,13
<u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab;		Ucisk rdzenia kręgowego	-0,17	
<u>Populacja:</u> oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości;		Operacja kości	-0,17	
<u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji Weinfurt 2005, Ford 2013.		Konieczność napromieniania kości	-0,07	
Stopeck 2012		Wyjściowo	RGK: 0,680 Rak piersi: 0,660 NDRP: 0,560	
	<u>Rodzaj badania:</u> CEA;	Złamanie patologiczne	Rak piersi: -0,070	
	<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone;	Konieczność napromieniania kości	Rak piersi: -0,100	
	<u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab;	Operacja kości	Rak piersi: -0,140	
	<u>Populacja:</u> guzy lite (rak piersi, rak gruczołu krokowego, inne) z przerzutami do kości;	Ucisk rdzenia kręgowego	Rak piersi: -0,560	
	<u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji Weinfurt 2005, Ford 2013			

Źródło	Metodyka	Wartość użyteczności	
		SRE (średnia ważona)	RGK: -0,150 Rak piersi: -0,142 NDRP: -0,124
		Złamanie patologiczne	Rak piersi: -0,045 Rak gruczołu krokowego: -0,052 Inne guzy lite: 0,041
Yfantopoulos 2013	<u>Rodzaj badania:</u> CEA;	Konieczność napromieniania kości	Rak piersi: -0,092
	<u>Kraj:</u> Grecja;		Rak gruczołu krokowego: -0,097
	<u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab;	Inne guzy lite: 0,070	
	<u>Populacja:</u> guzy lite (rak piersi, rak gruczołu krokowego, inne) z przerzutami do kości;	Operacja kości	Rak piersi: -0,130 Rak gruczołu krokowego: -0,076 Inne guzy lite: 0,036
	<u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji <i>Lothgren 2011</i> .	Ucisk rdzenia kręgowego	Rak piersi: -0,113 Rak gruczołu krokowego: -0,088 Inne guzy lite: 0,108
		SRE (średnia ważona)	Rak piersi: -0,064 Rak gruczołu krokowego: -0,080 Inne guzy lite: 0,060
Falicov 2006	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Kraj:</u> Kanada; <u>Populacja:</u> chorzy z przerzutami do kości wymagającymi operacji <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Pierwszy rok po operacji kości	0,05
Weinfurt 2006	<u>Rodzaj badania:</u> badanie kliniczne; <u>Kraj:</u> międzynarodowe; <u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs placebo; <u>Populacja:</u> rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D UK, dane z publikacji <i>Ford 2013</i> .	≤ 100 dni SRE	Złamanie patologiczne poza kręgowę: -0,13 Konieczność napromieniania kości: -0,07 Inne: -0,02

10.2.2.2 Populacja chorych na szpiczaka plazmocytozy z obecnością zmiany osteolitycznej lub ogniskowej kości

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazie informacji medycznych Medline (przez

PubMed). Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (AOTMiT 2016).

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 24 marca 2021 r.

Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zawiązanym ze szpiczakiem plazmocytowym.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	multiple myeloma	54 710
2	"skeletal related events" OR SRE OR SRs OR "bone metastases" OR "bone metastasis"	34 916
3	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR EQ5D OR EQ-5D	31 066
4	#1 AND #2 AND #3	10

Data wyszukiwania 24.03.2021 r.

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności oraz publikacje w których użyteczności są dostosowywane przez autorów z pierwotnych źródeł związane z populacją chorych na szpiczaka plazmocytowego z obecnością zmiany osteolitycznej lub ogniskowej kości, przedstawione dla następujących stanów zdrowia: wyjściowa wartość użyteczności (bez SRE), PFS, brak PFS, konieczność napromieniania kości, operacja kości, ucisk rdzenia kręgowego, podanie doustne leku, podanie dożylnie leku, SRE, martwica kości szczęki, hipokalcemia, toksyczność nerkowa. W poniższej tabeli (Tabela 79) przedstawiono szczegółowe kryteria kwalifikacji do przeglądu badań użyteczności.

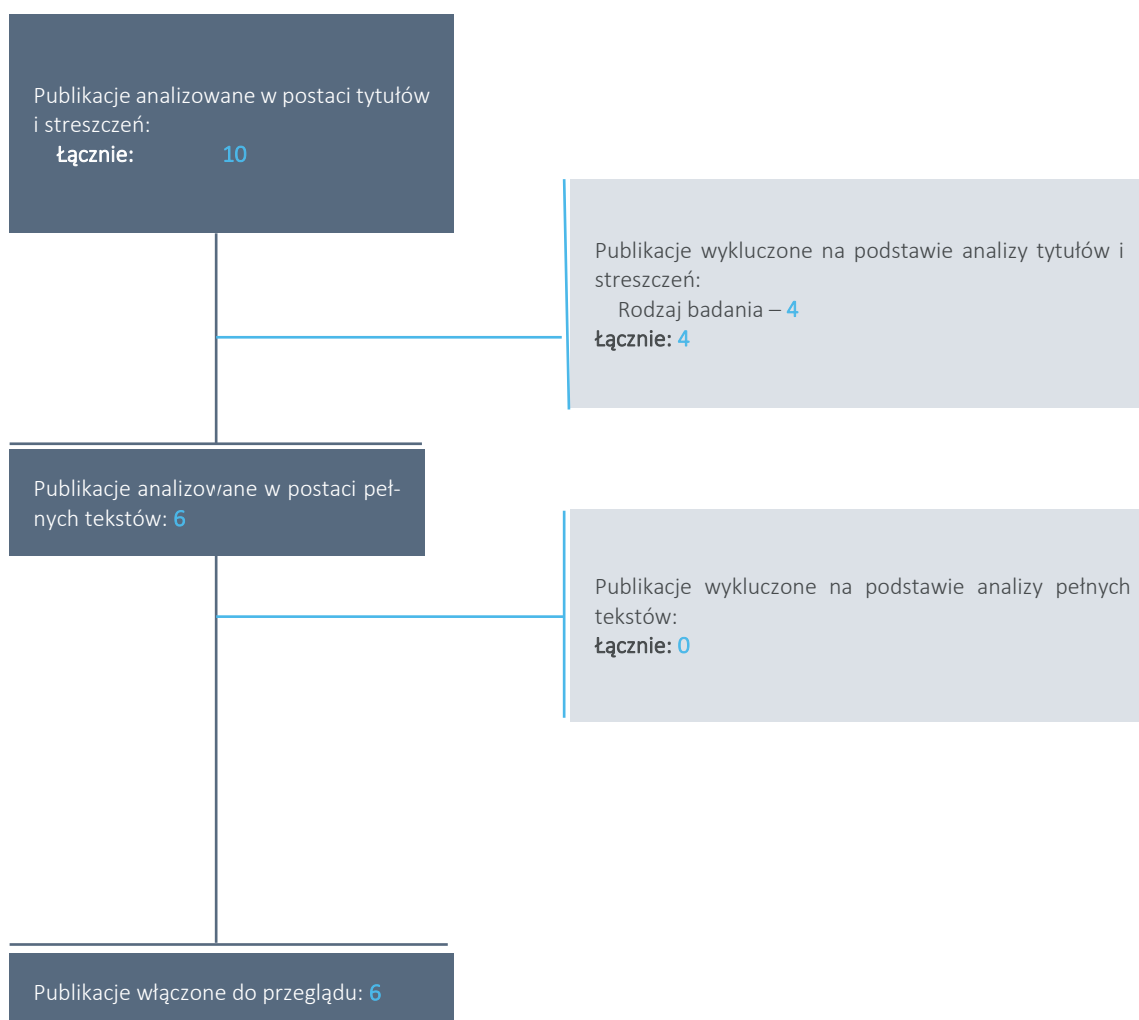
Tabela 79. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych ze szpiczakiem plazmocytowym.

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Populacja	Szpiczak plazmocytowy	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Publikacja przedstawiająca wynik pomiaru użyteczności w guzach litych z przerzutami do kości	Brak oszacowań użyteczności
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej	Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej
Narzędzie pomiaru	Kwestionariusz EQ-5D Dodatkowo włączono publikacje w których metoda pomiaru nie była jednoznacznie sprecyzowana np. badania ekonomiczne w których dostosowywano użyteczności z kilku źródeł	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Język publikacji	Angielski, polski	Inny niż angielski i polski

Kryterium	Warunek spełnienia kryterium	Opis powodu wykluczenia
Poszukiwane użyteczności (punkt końcowy)	Wyjściowa wartość użyteczności (bez SRE)(z ang. <i>baseline</i>), Użyteczności lub wartość utraty użyteczności związana z następującymi stanami zdrowotnymi: PFS, brak PFS, konieczność napromieniania kości, operacja kości, ucisk rdzenia kręgowego, podanie dożylne leku, podanie dożylnie leku, SRE, martwica kości szczęki, hipokalcemia, toksyczność nerkowa.	Inne niż określone w kryteriach włączenia

Poniższy wykres przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań kosztów użyteczności w populacji chorych na szpiczaka plazmocytowego.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 10 rekordów potencjalnie zawierających użyteczności w szpiczaku plazmocytowym z powikłaniami kostnymi. Analizie pełnych tekstów poddano 6 publikacje, z których wszystkie włączono do wyników przeglądu (*Delea 2012a*, *Delea 2012b*, *Mendoza 2017*, *Raje 2018*, *Sayuti 2019*, *Terpos 2019*).

Tabela 80 przedstawia podstawowe informacje o metodyce i wynikach badań przedstawiających użyteczności u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

Tabela 80. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

Źródło	Metodyka	Wartość użyteczności	
		Wyjściowo	Kwas zoledronowy: 0,485 Klodonian: 0,485
<i>Delea 2012a</i>	<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Kraj:</u> Kanada; <u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs klodonian;	Wzrost użyteczności na miesiąc – miesiąc 1-3	Kwas zoledronowy: +0,027 Klodonian: +0,023
	<u>Populacja:</u> szpiczak plazmocytowy; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Wzrost użyteczności na miesiąc – miesiąc 4-12	Kwas zoledronowy: +0,010 Klodonian: +0,013
		Przeżycie po progresji	Kwas zoledronowy: 0,485 Klodonian: 0,485
		Wyjściowo	0,485
<i>Delea 2012a</i>	<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Kraj:</u> Wielka Brytania; <u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs klodonian;	Wzrost użyteczności na miesiąc – miesiąc 1-3	Kwas zoledronowy: +0,0267 Klodonian: +0,0233
	<u>Populacja:</u> szpiczak plazmocytowy; <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Wzrost użyteczności na miesiąc – miesiąc 4-12	Kwas zoledronowy: +0,0100 Klodonian: +0,0133
		Wzrost użyteczności na miesiąc – miesiąc 12+	Kwas zoledronowy: +0,000 Klodonian: +0,000
		Przeżycie po progresji	0,485

Źródło	Metodyka	Wartość użyteczności
Mendoza 2017	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia w populacjach z badań klinicznych;	
	<u>Kraj:</u> międzynarodowe; <u>Populacja:</u> szpiczak plazmocytowy <u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Szpiczak mnogi 0,57
Raje 2018		Złamanie patologiczne -0,100
	<u>Rodzaj badania:</u> CEA;	Konieczność napromieniania kości -0,120
	<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone;	
	<u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab;	Ucisk rdzenia kręgowego -0,500
	<u>Populacja:</u> szpiczak plazmocytowy z powikłaniami kostnymi;	Operacja kości -0,160
	<u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji <i>Matza 2014, Stopeck 2012, van Agthoven 2004</i> , dane nieopublikowane Amgen.	Martwica kości szczęki -0,010
		Hipokalcemia -0,008
		Toksyczność nerkowa -0,015
		PCM przed progresją 0,800
		PCM po progresji 0,644
Sayuti 2019		Brak SRE 0,753
	<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia;	SRE 0,302
	<u>Kraj:</u> Indonezja;	
	<u>Populacja:</u> szpiczak plazmocytowy z powikłaniami kostnymi;	Podanie doustne leku Rak gruczołu krokowego:-0,0012 Rak piersi:-0,0012 Inne guzy lite:-0,0012
	<u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> EQ-5D.	Podanie dożylnie leku Rak gruczołu krokowego:-0,0021 Rak piersi:-0,0021 Inne guzy lite:-0,0021
Terpos 2019		Złamanie patologiczne -0,08
	<u>Rodzaj badania:</u> CEA;	Konieczność napromieniania kości -0,11
	<u>Kraj:</u> Austria, Belgia, Grecja, Włochy;	
	<u>Interwencja:</u> kwas zoledronowy vs denosumab;	Operacja kości -0,15
	<u>Populacja:</u> szpiczak plazmocytowy z powikłaniami kostnymi;	Ucisk rdzenia kręgowego -0,54
	<u>Metoda pomiaru użyteczności:</u> użyteczności dostosowane z publikacji <i>Matza 2014, Stopeck 2012, Matza 2013, van Agthoven 2004</i> .	Martwica kości szczęki -0,010
		Hipokalcemia -0,008
		Toksyczność nerkowa -0,015
		Denosumab (s.c.; na cykl) -,0011

Źródło	Metodyka	Wartość użyteczności
	Kwas zoledronowy (i.v.; na cykl)	-0,0021
	PCM przed progresją	0,800
	PCM po progresji	0,644

10.3 Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych

10.3.1 Cel i metodyka badania

Na potrzeby analizy przeprowadzono badanie ankietowe, w którym udział wzięło czterech polskich ekspertów klinicznych (lekarzy onkologów i hematologów), mających doświadczenie w leczeniu dorosłych z guzami litymi z przerzutami do kości oraz chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. Podstawowe dane ekspertów zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 81. Podstawowe dane o ekspertach biorących udział w badaniu ankietowym.

	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4
Imię i nazwisko	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Specjalizacja	Onkologia	Onkologia	Hematologia	Hematologia
Reprezentowany ośrodek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Celem badania ankietowego było uzyskanie informacji na temat epidemiologii, praktyki klinicznej oraz oszacowania potencjalnej grupy chorych, która w przyszłości będzie mogła być leczona denosumabem.

10.3.1 Wyniki badania ankietowego

W poniższych tabelach przedstawiono odpowiedzi ekspertów na pytania o odsetki, udziały oraz inne wartości liczbowe.

Populacji chorych z guzami litymi, u których występują przerzuty do kości

Tabela 82. Wyniki badania ankietowego: guzy lite z przerzutami do kości

Pytanie		
1. Proszę podać szacunkową liczbę chorych w Polsce z guzami litymi, u których występują przerzuty do kości w przedziale jednego roku (można odnieść do konkretnego roku kalendarzowego, np. 2020)? Jeżeli to możliwe, proszę dodatkowo przedstawić oszacowania w podziale na wyróżnione typy guzów litych.		
a. roczna liczba chorych z przerzutami do kości		
Guzy lite – łącznie, w tym:	-	-
Rak gruczołu krokowego	■	■
Rak piersi	■	■
Rak płuca	■	■
Inne *	■	■
b. liczba nowych pacjentów u których stwierdza się przerzuty do kości w ciągu roku		
Guzy lite – łącznie, w tym:	■	■
Rak gruczołu krokowego	■	■
Rak piersi	■	■
Rak płuca	■	■
Inne *	■	■
2. Proszę podać szacunkowo u jakiego odsetka chorych z przerzutami guzów litych do kości stosowane są leki modyfikujące metabolizm kostny (BMA, <i>bone-modifying agents</i>) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym?		
Guzy lite – łącznie, w tym:	■	■
Rak gruczołu krokowego	■	■
Rak piersi	■	■
Rak płuca	■	■
Inne *	■	■
3. Proszę podać u jakiego odsetka chorych stosujących leki modyfikujące metabolizm kostny w celu zapobiegania powikłaniom kostnym stosowane są: bisfosfoniary (kwas zoledronowy, pamidronian disodowy), denosumab oraz inne BMA?		
a. Rak gruczołu krokowego		
Kwas zoledronowy	■	■
Pamidronian disodowy	■	■
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
b. Rak piersi		
Kwas zoledronowy	■	■
Pamidronian disodowy	■	■
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■

Pytanie		
c. Rak płuca		
Kwas zoledronowy	■	■
Pamidronian disodowy	■	■
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
d. Inne*		
Kwas zoledronowy	■	■
Pamidronian disodowy	■	■
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
e. Guzy lite – łącznie		
Kwas zoledronowy		■
Pamidronian disodowy		■
Denosumab		■
Inne (jakie?)		■
4. Proszę podać u jakiego odsetka chorych z przerzutami guzów litych do kości występuje brak możliwości zastosowania bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań) i jednocześnie mógłby być stosowany denosumab?		
a. Odsetek chorych z nietolerancją leczenia bisfosfonianami		
Guzy lite – łącznie		■
Rak gruczołu krokowego	■	■
Rak piersi	■	■
Rak płuca	■	■
Inne *	■	■
b. Odsetek chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów		
Guzy lite – łącznie		■
Rak gruczołu krokowego	■	■
Rak piersi	■	■
Rak płuca	■	■
Inne *	■	■
5. Proszę podać najczęstsze przyczyny braku możliwości (przeciwwskazania do) zastosowania bisfosfonianów w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych z guzami litymi, u których możliwe byłoby jednak stosowanie denosumabu, wraz ze wskazaniem odsetka pacjentów którego dana przyczyna dotyczy:		
Ciężka niewydolność nerek (CrCl lub eGFR < 30 ml/min)	■	■
Ciężkie objawy grypopodobne skutkujące odmową podawania	■	

Pytanie		
Nadwrażliwość na bisfosfoniary	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Proszę podać jakie rodzaje leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (i w jakim odsetku) otrzymują chorzy z przerzutami guzów litych do kości, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfoniarów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań). Dodatkowo, w miarę możliwości, proszę wskazać schemat ich dawkowania		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Proszę oszacować u jakiego odsetka chorych z przerzutami guzów litych do kości, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfoniarów w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, w praktyce klinicznej będzie stosowany denosumab, zakładając jego refundację w ramach programu lekowego? Czy można się spodziewać osiągnięcia stanu równowagi w okresie kilku najbliższych lat, tj. stabilizacji odsetka chorych z populacji docelowej, włączanych do leczenia denosumabem w programie lekowym?		
a. 1 rok refundacji		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. 2 rok refundacji		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. 3 rok refundacji		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. 4 rok refundacji		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Proszę oszacować, jaki odsetek chorych stosujących obecnie bisfosfoniary otrzymuje je w następujących wskazaniach rejestracyjnych/refundacyjnych		
Zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pytanie		
Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową		
Razem		

* w tym: rak jelita grubego; rak żołądka lub jelita cienkiego; rak głowy i szyi; rak jajnika lub szyjki macicy; rak nerki; rak pęcherza moczowego; rak tarczycy; rak jądra

Dodatkowo [REDACTED] zamieściła komentarze do wybranych pytań oraz skomentowała swoje odpowiedzi podczas spotkania z przedstawicielami firmy Amgen. Wszystkie dodatkowe informacje i komentarze zostały zebrane w poniższej tabeli (w tabeli przedstawiono wyłącznie pytania do których odniosła się [REDACTED] nie zamieścił dodatkowych komentarzy.

Tabela 83. Wyniki badania ankietowego: guzy lite z przerzutami do kości – komentarze [REDACTED]

Pytanie
2. Proszę podać szacunkowo u jakiego odsetka chorych z przerzutami guzów litych do kości stosowane są leki modyfikujące metabolizm kostny (BMA, <i>bone-modifying agents</i>) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym?
[REDACTED]
3. Proszę podać u jakiego odsetka chorych stosujących leki modyfikujące metabolizm kostny w celu zapobiegania powikłaniom kostnym stosowane są: bisfosfoniary (kwas zoledronowy, pamidronian disodowy), denosumab oraz inne BMA?
[REDACTED]
6. Proszę podać jakie rodzaje leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (i w jakim odsetku) otrzymują chorzy z przerzutami guzów litych do kości, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfoniarów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań). Dodatkowo, W miarę możliwości, proszę wskazać schemat ich dawkowania
[REDACTED]
7. Proszę oszacować u jakiego odsetka chorych z przerzutami guzów litych do kości, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfoniarów w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, w praktyce klinicznej będzie stosowany denosumab, zakładając jego refundację w ramach programu lekowego? Czy można się spodziewać osiągnięcia stanu równowagi w okresie kilku najbliższych lat, tj. stabilizacji odsetka chorych z populacji docelowej, włączanych do leczenia denosumabem w programie lekowym?
[REDACTED]

Populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym

Tabela 84. Wyniki badania ankietowego: szpiczak plazmocytowy

Pytanie		
1. Proszę podać szacunkową liczbę chorych w Polsce z objawowym szpiczakiem plazmocytowym?		
Roczna liczba chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym:		
Roczna liczba nowych rozpoznań objawowego szpiczaka plazmocyto- wego rocznie		
2. Proszę podać szacunkowy odsetek chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym, u których występuje co najmniej jedno ognisko osteolityczne?		
w momencie diagnozy szpiczaka plazmocyto- wego:		
pojawiające się po pewnym czasie od diagnozy		
3. Proszę podać szacunkowo u jakiego odsetka chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym stosowane są leki modyfikujące metabolizm kostny (BMA, bone-modifying agents) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym		
Objawowy szpiczak plazmocytowy ze stwierdzonymi ogniskami osteolitycznymi		
4. Proszę podać szacunkowo u jakiego odsetka chorych stosujących leki modyfikujące metabolizm kostny w celu zapobiegania powikłaniom kostnym stosowane są: kwas zoledronowy, pamidronian disodowy, denosumab oraz inne BMA?		
a. Objawowy szpiczak plazmocytowy ze stwierdzonymi ogniskami osteolitycznymi		
Kwas zoledronowy		
Pamidronian disodowy		
Denosumab		
Inne (jakie?)		
5. Proszę podać u jakiego odsetka chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym występuje brak możliwości zastosowania bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań). Proszę wskazać główne przyczyny braku możliwości zastosowania bisfosfonianów u tych pacjentów?		
a. Odsetek chorych z nietolerancją leczenia bisfosfonianami		
Objawowy szpiczak plazmocytowy ze stwierdzonymi ogniskami osteolitycznymi		
b. Odsetek chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów		
Objawowy szpiczak plazmocytowy ze stwierdzonymi ogniskami osteolitycznymi		
6. Proszę podać, jakie rodzaje leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (i w jakim odsetku) otrzymują obecnie chorzy z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym, u których nie ma		

Pytanie		
możliwości zastosowania bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań). Dodatkowo, w miarę możliwości, proszę wskazać schemat ich dawkowania		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Proszę podać, u jakiego odsetka chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym mógłby zostać zastosowany denosumab, w podziale na chorych, u których bisfosfoniany mogą być zastosowane, chorych z nietolerancją leczenia bisfosfonianami oraz z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów?		
Chorzy, u których bisfosfoniany mogą być zastosowane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chorzy z nietolerancją leczenia bisfosfonianami	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Proszę oszacować u jakiego odsetka chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym, w praktyce klinicznej będzie stosowany denosumab, zakładając jego refundację w ramach programu lekowego? Czy można się spodziewać osiągnięcia stanu równowagi w okresie kilku najbliższych lat, tj. stabilizacji odsetka chorych z populacji docelowej, włączanych do leczenia denosumabem w programie lekowym?		
a) w populacji chorych, u których bisfosfoniany mogą być zastosowane		
I. 1 rok refundacji		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bisfosfoniany	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II. 2 rok refundacji		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bisfosfoniany	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III. 3 rok refundacji		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bisfosfoniany	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brak leczenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Razem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IV. 4 rok refundacji		
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pytanie		
Bisfosfoniary	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia	■	■
Razem	■	■
b) w populacji chorych, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfoniarów (z powodu nietolerancji leczenia lub przeciwwskazań)		
I. 1 rok refundacji		
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia	■	■
Razem	■	■
II. 2 rok refundacji		
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia	■	■
Razem	■	■
III. 3 rok refundacji		
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia	■	■
Razem	■	■
IV. 4 rok refundacji		
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia	■	■
Razem	■	■
9. Proszę podać najczęstsze przyczyny braku możliwości zastosowania (przeciwwskazania) bisfosfoniarów w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, u których możliwe byłoby jednak stosowanie denosumabu, wraz ze wskazaniem odsetka pacjentów którego dana przyczyna dotyczy:		
Ciężka niewydolność nerek (CrCl lub eGFR < 30 ml/min)	■	■
Z Inne objawy...nietolerancji bisfosfoniarów	■	■
10. Proszę oszacować średni czas trwania leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym:		
Średni czas stosowania bisfosfoniarów	■	■
Średni czas stosowania denosumabu	■	■

Pytanie		
11. Czy u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym stosuje się terapię bisfosfonianami w celu zapobiegania powikłaniom kostnym poza okresem aktywnego leczenia szpiczaka (np. chorzy w stadium remisji choroby)? Jeśli tak, to u jakiego odsetka chorych?		
Odsetek chorych otrzymujących bisfosfoniany poza okresem aktywnego leczenia szpiczaka		
12. Proszę oszacować, jaki odsetek chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych kwasem zoledronowym w celu zapobiegania powikłaniom kostnym otrzymuje lek w ramach katalogu chemioterapii, a jaki w ramach wykazu aptecznego (zakup w aptece otwartej za odpłatnością ryczałtową)		
katalog chemioterapii (apteka szpitalna)		
zakup w aptece otwartej		
13. Proszę oszacować, jaki odsetek chorych stosujących obecnie bisfosfoniany otrzymuje je w następujących wskazaniach rejestracyjnych/refundacyjnych		
Zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości		
Zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym		
Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową		
Razem		

Dodatkowo zarówno [REDAKTOWANE] zamieścili komentarze do wybranych pytań oraz skomentowali swoje odpowiedzi podczas spotkania z przedstawicielami firmy Amgen. Wszystkie dodatkowe informacje i komentarze przekazane przez ekspertów zostały zebrane w poniższej tabeli (w tabeli przedstawiono wyłącznie pytania do których się odniesiono).

Tabela 85. Wyniki badania ankietowego: szpiczak plazmocytowy – [REDAKTOWANE]

Ekspert	Komentarz
	1. Proszę podać szacunkową liczbę chorych w Polsce z objawowym szpiczakiem plazmocytowym?
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	2. Proszę podać szacunkowy odsetek chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym, u których występuje co najmniej jedno ognisko osteolityczne?
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	3. Proszę podać szacunkowo u jakiego odsetka chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym stosowane są leki modyfikujące metabolizm kostny (BMA, bone-modifying agents) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Ekspert	Komentarz
	<p>4. Proszę podać szacunkowo u jakiego odsetka chorych stosujących leki modyfikujące metabolizm kostny w celu zapobiegania powikłaniom kostnym stosowane są: kwas zoledronowy, pamidronian disodowy, denosumab oraz inne BMA?</p> <p>[Redacted]</p>
	[Redacted]
	<p>5. Proszę podać u jakiego odsetka chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym występuje brak możliwości zastosowania bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań). Proszę wskazać główne przyczyny braku możliwości zastosowania bisfosfonianów u tych pacjentów?</p> <p>[Redacted]</p>
	[Redacted]
	<p>6. Proszę podać, jakie rodzaje leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (i w jakim odsetku) otrzymują obecnie chorzy z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań). Dodatkowo, w miarę możliwości, proszę wskazać schemat ich dawkowania</p> <p>[Redacted]</p>
	[Redacted]
	<p>7. Proszę podać, u jakiego odsetka chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym mógłby zostać zastosowany denosumab, w podziale na chorych, u których bisfosfoniany mogą być zastosowane, chorych z nietolerancją leczenia bisfosfonianami oraz z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów? W jakiej grupie chorych, u których bisfosfoniany mogą być zastosowane, w szczególności rozważyłby Pan/Pani podanie denosumabu zamiast bisfosfonianów?</p> <p>[Redacted]</p>
	[Redacted]
	<p>8. Proszę oszacować u jakiego odsetka chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jednym ogniskiem osteolitycznym, w praktyce klinicznej będzie stosowany denosumab, zakładając jego refundację w ramach programu lekowego? Czy można się spodziewać osiągnięcia stanu równowagi w okresie kilku najbliższych lat, tj. stabilizacji odsetka chorych z populacji docelowej, włączanych do leczenia denosumabem w programie lekowym?</p>
a)	w populacji chorych, u których bisfosfoniany mogą być zastosowane
b)	w populacji chorych, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub przeciwwskazań)
	[Redacted]
	[Redacted]

Ekspert	Komentarz
9. Proszę podać najczęstsze przyczyny braku możliwości zastosowania (przeciwwskazania) bisfosfonianów w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, u których możliwe byłoby jednak stosowanie denosumabu, wraz ze wskazaniem odsetka pacjentów którego dana przyczyna dotyczy:	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
10. Proszę oszacować średni czas trwania leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym:	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
11. Czy u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym stosuje się terapię bisfosfonianami w celu zapobiegania powikłaniom kostnym poza okresem aktywnego leczenia szpiczaka (np. chorzy w stadium remisji choroby)? Jeśli tak, to u jakiego odsetka chorych?	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
12. Proszę oszacować, jaki odsetek chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych kwasem zoledronowym w celu zapobiegania powikłaniom kostnym otrzymuje lek w ramach katalogu chemioterapii, a jaki w ramach wykazu aptecznego (zakup w aptece otwartej za odpłatnością ryczałtową)	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
13. Proszę oszacować, jaki odsetek chorych stosujących obecnie bisfosfoniany otrzymuje je w następujących wskazaniach rejestracyjnych/refundacyjnych	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki refundacji Xgeva (denosumab), EAN 05909990935024.	21
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab).	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu Xgeva (denosumab) – PubMed.	23
Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu Xgeva (denosumab) – Cochrane Library.	23
Tabela 5. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.	25
Tabela 6. Charakterystyka metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.	27
Tabela 7. Opis stanów zdrowotnych modelu (PCM).	38
Tabela 8. Podsumowanie głównych założeń modelu (PCM).	39
Tabela 9. Udział poszczególnych typów nowotworów w populacji GL.	41
Tabela 10. Udział poszczególnych subpopulacji w zbiorczej analizie kosztów-użyteczności.	41
Tabela 11. Częstości SRE w badaniach RCT denosumab vs ZA (analiza podstawowa - bez 21-dniowego okna czasowego).	43
Tabela 12. Miesięczna częstość SRE w badaniach RCT (ważona strukturą populacji wg typu guza z badania <i>Hechmati 2013</i>) – populacja GL.	44
Tabela 13. Kalkulacja współczynnika korygującego dla częstości SRE obserwowanych w badaniach RCT w oparciu o dane RWE (z rzeczywistej praktyki).	44
Tabela 14. Względny efekt kwasu zoledronowego vs brak leczenia BMA w zapobieganiu SRE – populacja GL.	45
Tabela 15. Częstości SRE w porównywanych ramionach leczenia (analiza podstawowa) – populacja GL.	46
Tabela 16. Częstości SRE w badaniu RCT denosumab vs ZA (analiza podstawowa - bez 21-dniowego okna czasowego) – populacja PCM.	47
Tabela 17. Częstości SRE w porównywanych ramionach leczenia (analiza podstawowa) – populacja PCM.	48
Tabela 18. Częstości SRE w badaniu RCT denosumab vs ZA (analiza landmark w 15 mies. - bez 21-dniowego okna czasowego).	49
Tabela 19. Częstości SRE w porównywanych ramionach leczenia (analiza scenariuszy - landmark) – populacja PCM.	50
Tabela 20. Liczby poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych oraz ich udział w łącznej liczbie SRE w badaniach RCT denosumab vs ZA (analiza podstawowa - bez 21-dniowego okna czasowego) – populacja GL.	50
Tabela 21. Liczby poszczególnych rodzajów zdarzeń kostnych oraz ich udział w łącznej liczbie SRE w badaniu RCT denosumab vs ZA (analiza podstawowa - bez 21-dniowego okna czasowego) – populacja PCM.	51
Tabela 22. Cykliczne prawdopodobieństwo zakończenia leczenia denosumabem – populacja GL.	52
Tabela 23. Parametry uogólnionego rozkładu gamma OS – populacja GL.	53
Tabela 24. Parametry modelu Weibulla TTOT – populacja PCM.	57
Tabela 25. Parametry modelu Weibulla OS – populacja PCM.	59

Tabela 26. Parametry uogólnionego rozkładu gamma PFS – populacja PCM.....	61
Tabela 27. Częstości AEs w badaniach RCT denosumab vs ZA – populacja GL.....	62
Tabela 28. Częstość AEs w przeliczeniu na 4-tyg. cykl modelu – populacja GL.....	63
Tabela 29. Częstości AEs w badaniach RCT denosumab vs ZA – populacja PCM.....	63
Tabela 30. Częstość AEs ogółem w przeliczeniu na 4-tyg. cykl modelu – populacja PCM.	64
Tabela 31. Wyjściowe użyteczności stanów zdrowotnych w modelu – populacja GL.....	64
Tabela 32. Wyjściowe użyteczności stanów zdrowotnych w modelu – populacja PCM.	65
Tabela 33. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń kosztnych (analiza podstawowa) – populacje GL i PCM.....	66
Tabela 34. Redukcja QALY związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (analiza podstawowa) – populacja GL.....	67
Tabela 35. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (analiza podstawowa) – populacja PCM.....	68
Tabela 36. Redukcja użyteczności związana z podaniem BMA – populacje GL i PCM.....	69
Tabela 37. Koszt jednostkowy produktu Xgeva.	69
Tabela 38. Koszt jednostkowy kwasu zoledronowego.	70
Tabela 39. Względna intensywność dawkowania BMA w badaniach RCT dla denosumabu.	71
Tabela 40. Koszt BMA w 4-tygodniowym cyklu (z uwzględnieniem intensywności dawki).....	71
Tabela 41. Świadczenie związane z ambulatoryjnym podaniem leku w programie lekowym (zał. 1 do NFZ 59/2021/DGL).....	72
Tabela 42. Świadczenie związane z hospitalizacją jednodniową w celu podania chemioterapii (zał. 1 do NFZ 28/2021/DGL).....	73
Tabela 43. Koszt podania BMA w 4-tygodniowym cyklu (z uwzględnieniem intensywności dawki).	73
Tabela 44. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia denosumabem.	73
Tabela 45. Cykliczny (4-tyg.) koszt diagnostyki i monitorowania podczas leczenia BMA,	75
Tabela 46. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń kosztnych.	75
Tabela 47. Koszty jednostkowe leczenia epizodu zdarzeń niepożądanych.	76
Tabela 48. Porównanie rocznej częstości SRE w modelu vs badania obserwacyjne.	78
Tabela 49. Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego – analiza podstawowa (populacja GL).	78
Tabela 50. Zestawienie parametrów modelu ekonomicznego – analiza podstawowa (populacja PCM).....	82
Tabela 51. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości (populacja GL).....	85
Tabela 52. Warianty scenariuszowej analizy wrażliwości (populacja PCM).	86
Tabela 53. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (populacja GL).....	87
Tabela 54. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości (populacja PCM).	88
Tabela 55. Zestawienie rozkładów parametrów modelu ekonomicznego – probabilistyczna analiza wrażliwości (populacja GL).....	88

Tabela 56. Zestawienie rozkładów parametrów modelu ekonomicznego – probabilistyczna analiza wrażliwości (populacja PCM).	91
Tabela 57. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	93
Tabela 58. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa).	94
Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).	96
Tabela 60. Wyniki analizy kosztów-użyteczności bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).	97
Tabela 61. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w populacji GL w podziale na typ nowotworu, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).	97
Tabela 62. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w populacji GL w podziale na typ nowotworu, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).	97
Tabela 63. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w populacji PCM w podziale na pojedyncze komparatory, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).	98
Tabela 64. Wyniki analizy kosztów-użyteczności w populacji PCM w podziale na pojedyncze komparatory, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).	98
Tabela 65. Wyniki analizy progowej dla ceny zbytu netto produktu Xgeva, 3 fiołki po 120 mg (analiza podstawowa).	100
Tabela 66. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).	102
Tabela 67. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).	102
Tabela 68. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).	106
Tabela 69. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).	107
Tabela 70. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).	109
Tabela 71. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).	111
Tabela 72. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).	113
Tabela 73. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).	115
Tabela 74. Autorzy analizy ekonomicznej.	124

Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przerzutami do kości u chorych z guzami litymi.	126
Tabela 76. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych z guzami litymi z przerzutami do kości.	126
Tabela 77. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości.	129
Tabela 78. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych ze szpiczakiem plazmocytowym.	134
Tabela 79. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego użyteczności związanych ze szpiczakiem plazmocytowym.	134
Tabela 80. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności EQ-5D u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.	136
Tabela 81. Podstawowe dane o ekspertach biorących udział w badaniu ankietowym.	138
Tabela 82. Wyniki badania ankietowego: guzy lite z przerzutami do kości.	139
Tabela 83. Wyniki badania ankietowego: guzy lite z przerzutami do kości – komentarze [REDACTED]	142
Tabela 84. Wyniki badania ankietowego: szpiczak plazmocytowy	143
Tabela 85. Wyniki badania ankietowego: szpiczak plazmocytowy – [REDACTED]	146

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.	25
Wykres 2. Struktura modelu Markowa (wskazanie GL).	34
Wykres 3. Struktura modelu podzielonego przeżycia (wskazanie PCM).	36
Wykres 4. Dopasowana krzywa parametryczna OS vs estymator Kaplana-Meiera (Study 103); subpopulacja chorych z rakiem gruczołu krokowego.	54
Wykres 5. Dopasowana krzywa parametryczna OS vs estymator Kaplana-Meiera (Study 136); subpopulacja chorych z rakiem piersi.	54
Wykres 6. Dopasowana krzywa parametryczna OS vs estymator Kaplana-Meiera (Study 244); subpopulacja chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	55
Wykres 7. Dopasowana krzywa parametryczna OS vs estymator Kaplana-Meiera (Study 244); subpopulacja chorych z innymi typami GL.	55
Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera oraz dopasowany model parametryczny TTOT.	56

Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera OS w ramionach denosumabu i kwasu zoledronowego w badaniu 482 (wykres zaczerpnięty z publikacji <i>Raje 2018</i>).....	57
Wykres 10. Estymator Kaplana-Meiera oraz dopasowany model parametryczny Weibulla OS – populacja PCM. .	58
Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera PFS w ramionach denosumabu i kwasu zoledronowego w badaniu 482 (wykres zaczerpnięty z publikacji <i>Raje 2018</i>).....	60
Wykres 12. Estymatory Kaplana-Meiera oraz dopasowane modele parametryczne (uogólniony rozkład gamma) PFS – populacja PCM.	61
Wykres 13. Koszty inkrementalne (denosumab vs komparator) w podziale na kategorię kosztów i wskazanie kliniczne.....	94
Wykres 14. Zestawienie oszacowań kosztu uzyskania QALY dla denosumabu w podziale na wskazania, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).	99
Wykres 15. Zestawienie oszacowań kosztu uzyskania QALY dla denosumabu w podziale na wskazania, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (analiza podstawowa).	99
Wykres 16. Wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wyniki, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).	104
Wykres 17. Wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wyniki, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).....	104
Wykres 18. Wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wyniki, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).....	108
Wykres 19. Wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wyniki, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).	108
Wykres 20. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).....	110
Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).	111
Wykres 22. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).....	112
Wykres 23. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL).....	112
Wykres 24. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).	114
Wykres 25. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).....	115
Wykres 26. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników PSA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).	116

Wykres 27. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM).	116
Wykres 28. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań kosztów użyteczności w populacji chorych na guzy lite.	128
Wykres 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań kosztów użyteczności w populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego.	135

Piśmiennictwo

- Andronis 2018** Andronis L, Goranitis I, Bayliss S, Duarte R. Cost-Effectiveness of Treatments for the Management of Bone Metastases: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(3):301-322.
- AKL Xgeva 2021** ██████████ i wsp. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- Anderson 2018** Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Ogaily MS, Omel J, Raje N, Roodman GD, Yee GC, Kyle RA. Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(8): 812–818.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Xgeva 2021** ██████████ i wsp. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- BIA Xgeva 2021** ██████████ i wsp. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków, 2021
- CADTH 2011** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Denosumab. Project Number: SR0235-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/denosumab-14>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- CADTH 2016a** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Denosumab (Drug Plan Submission). Project Number: SR0433-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/denosumab-drug-plan-submission-0>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- CADTH 2016b** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Denosumab (Drug Plan Submission). Project Number: SR0433-001. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/denosumab-drug-plan-submission-1>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- ChPL Xgeva 2021** Charakterystyka produktu leczniczego Xgeva z dnia 07.08.2020 r.; dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.

- ChPL Zoledronic acid Actavis 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Zoledronic acid z dnia 22.10.2020 r.; dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zoledronic-acid-actavis>
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- Cristino 2017** Cristino J, Finek J, Jandova P, Kolek M, Pásztor B, Giannopoulou C, Qian Y, Brezina T, Lothgren M. Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid for preventing skeletal-related events in the Czech Republic. *J Med Econ* 2017; 20(8):799-812
- Delea 2012a** Delea TE, El Ouagari K, Rotter J, Wang A, Kaura S, Morgan GJ. Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with clodronate in multiple myeloma. *Curr Oncol* 2012; 19(6):e392-403
- Delea 2012b** Delea TE, Rotter J, Taylor M, Chandiwana D, Bains M, El Ouagari K, Kaura S, Morgan GJ. Cost-effectiveness of zoledronic acid vs clodronic acid for newly-diagnosed multiple myeloma from the United Kingdom healthcare system perspective. *J Med Econ* 2012; 15(3):454-464
- Dimopoulos 2021** Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schje-svold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U, EHA Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2021; 32(3): 309–322
- Doyle 2008** Doyle S., Andrew L, Mel W. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3), 374 (2008).
- EMA 2018** European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). XGEVA denosumab. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xgeva-ii-55_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- Falicov 2006** Falicov A, Fisher CG, Sparkes J, Boyd MC, Wing PC, Dvorak MF. Impact of surgical intervention on quality of life in patients with spinal metastases. *Spine* 2006;31:2849–56.
- FDA 2018** Amgen. FDA Approves XGEVA® (denosumab) For The Prevention Of Skeletal-Related Events In Patients With Multiple Myeloma Press Releases. Dostępne online pod adresem: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2018/01/fda-approves-xgeva-denosumab-for-the-prevention-of-skeletal-related-events-in-patients-with-multiple-myeloma>
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- Fizazi 2011** 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;377:813-22
- Ford 2013** Ford J, Cummins E, Sharma P, Elders A, Stewart F, Johnston R, Royle P, Jones R, Mulatero C, Todd R, Mowatt G. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Health Technol Assess.* 2013 Jul;17(29):1-386. doi: 10.3310/hta17290. PMID: 23870108; PMCID: PMC4780939.
- Giannopoulos 2021** Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2021.
- GUS 2020** Trwanie życia w 2019 roku. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html>
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.

- GUS 30/10/2020** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Dostępne on-line: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html>
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- Hatoum 2008** Hatoum HT, Lin S-J, Smith MR, Barghout V, Lipton A. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases: Analysis of a National Medical claims database. *Cancer*. 2008;113(6):1438-1445. doi:10.1002/cncr.23775
- Hechmati 2013** Hechmati G, Cure S, Gouépo A, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *Journal of Medical Economics*. 2013;16(5):691-700. doi:10.3111/13696998.2013.779921
- Henk 2012** Henk HJ, Teitelbaum A, Perez JR, Kaura S. Persistency with zoledronic acid is associated with clinical benefit in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2012;87(5):490-495. doi:10.1002/ajh.23164
- Henry 2011** Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-32
- Hillner 2000** Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, Smith TJ. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol*. 2000;18:72–79.
- Hillner 2004** Hillner BE. Benefit and projected cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy for patients with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2004;101:1311–1322.
- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Tom 2. Aktualizacja w dniu: 26.05.2020. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- Kohno 2005** Kohno N., Aogi K., Minami H. i in., Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005, 23 (15): 3314-3321
- Kunikane 2018** Kunikane H, Yokota I, Katakami N, Takeda K, Takayama K, Sawa T, Saito H, Harada M, Yokota S, Ando K, Saito Y, Ohashi Y, Eguchi K. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). *Oncol Lett* 2019; 17(1):1320-1326
- Locker 2007** Locker GY, Mansel R, Cella D, et al. Cost-effectiveness analysis of anastrozole versus tamoxifen as primary adjuvant therapy for postmenopausal women with early breast cancer: a US healthcare system perspective. The 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen Alone or in Combination) trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;106:229–238.
- Logman 2010** Logman JF, Heeg BM, Botteman MF, et al. Economic evaluation of zoledronic acid for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors in the UK. *Ann Oncol*. 2010; 21:1529–1536.

- Lothgren 2011** Lothgren M, Bracco A, Lucius B, Northridge K, Halperin M, Macarios D, et al. PCN116 cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for the prevention of skeletal-related events (sre) in patients with bone metastases from solid tumors in the Netherlands. *Value Health* 2011; 14(7):A455.
- Mansel 2007** R, Locker G, Fallowfield L, et al. Cost-effectiveness analysis of anastrozole vs tamoxifen in adjuvant therapy for early stage breast cancer in the United Kingdom: the 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen alone or in combination) trial. *Br J Cancer*. 2007;97:152–161.
- Matuoka 2019** Matuoka JY, Kahn JG, Secoli SR. Denosumab versus bisphosphonates for the treatment of bone metastases from solid tumors: a systematic review. *Eur J Health Econ* 2019; 20(4):487-499
- Matza 2013** Matza LS, Cong Z, Chung K, et al. Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:855–65.
- Matza 2014** Matza LS, Chung K, Van Brunt K, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *Eur J Health Econ* 2014;15:7-18
- Meadows 2007** Meadows ES, Klein R, Rousculp MD, et al. Cost-effectiveness of preventative therapies for postmenopausal women with osteopenia. *BMC Womens Health*. 2007;7:6.
- Mendoza 2017** Mendoza TR, Dueck AC, Shi Q, Ma H, Zhang J, Qian Y, Cleeland CS. The contribution of pain in determining the health status of cancer patients with bone metastases: A secondary analysis of data from three Phase III registration trials. *Eur J Pain* 2018; 22(3):565-571
- Mendoza 2018** Mendoza TR, Dueck AC, Shi Q, Ma H, Zhang J, Qian Y, Cleeland CS. The contribution of pain in determining the health status of cancer patients with bone metastases: A secondary analysis of data from three Phase III registration trials. *Eur J Pain* 2018; 22(3):565-571
- Mhaskar 2017** Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Haematological Malignancies Group*, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online December 18, 2017. doi:10.1002/14651858.CD003188.pub4
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
- NCPE 2011** National Centre for Pharmacoeconomics. Denosumab (Xgeva®). Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/denosumab-xgeva-3/>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- NFZ 28/2021/DGL** Zarządzenie Nr 28/2021/DGL z dnia 10.02.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-282021dgl,7314.html>
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- NFZ 59/2021/DGL** Zarządzenie Nr 59/2021/DGL z dnia 01.04.2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-592021dgl,7336.html>

- Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- NICE 2012** Denosumab for the prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. Technology appraisal guidance [TA265] Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta265>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- NICE 2021** NICE Pathway.Preventing and managing complications of myeloma. Last updated: 03 March 2021. Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma#path=view%3A/pathways/myeloma/preventing-and-managing-complications-of-myeloma.xml&content=view-node%3Anodes-bone-disease>
Data ostatniego dostępu: 19.04.2021 r.
- Olesen 2021** Olesen TB, Andersen IT, Ording AG, Ehrenstein V, Seesaghur A, Helleberg C, Silkjær T, Hernandez RK, Niepel D, Abildgaard N. Use of bisphosphonates in multiple myeloma patients in Denmark, 2005-2015. Support Care Cancer. 2021 Jan 18. doi: 10.1007/s00520-020-05934-8. Epub ahead of print. PMID: 33458807
- PBAC 2011** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab, solution for subcutaneous injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva® - July 2011. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-07/pbac-psd-denosumab-july11>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- PBAC 2018a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab: Injection 120 mg in 1.7 mL; Xgeva®. Data publikacji: lipiec 2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Denosumab-psd-july-2018> Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- PBAC 2018b** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab: Injection 120 mg in 1.7 mL; Xgeva®. Data publikacji: listopad 2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/Denosumab-psd-november-2018>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab: Injection 120 mg in 1.7 mL; Xgeva®. Data publikacji: lipiec 2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/denosumab-injection-120-mg-in-1.7-ml-xgeva>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- Peasgood 2010** Peasgood T, Ward SE, Brazier J. Health-state utility values in breast cancer. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010;10:553–566.
- PL Xgeva 2021** Projekt programu lekowego Xgeva
- PL Xgeva 2021** Projekt opisu programu lekowego “Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Qian 2017** Qian Y, Bhowmik D, Kachru N, Hernandez RK. Longitudinal patterns of bone-targeted agent use among patients with solid tumors and bone metastases in the United States. Support Care Cancer. 2017;25(6):1845-1851. doi:10.1007/s00520-017-3583-1
- Raje 2018** Raje N, Roodman GD, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Terpos E, Kennedy L, Sabatelli L, Intorcchia M, Hechmati G. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the

- prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in the United States of America. *J Med Econ* 2018; 21(5):525-536
- Raje 2018a** 1. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):370-381. doi:10.1016/S1470-2045(18)30072-X
- Reed 2004** Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, Saad F, Schulman KA. Costeffectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2004;171(4):1537-42.
- Rosen 2003** Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian S. i in., Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003, 21 (16): 3150-3157
- RP 41/2019** Rekomendacja nr 41/2019 z dnia 28 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji w sprawie oceny leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" – leczenie adjuwantowe.
- Saad 2002** Saad F., Gleason D.M., Murray R. i in., 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
- Saad 2004** Saad F., Gleason D.M., Murray R. i in., 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
- Saad 2017** Saad F, Ivanescu C, Phung D, Lorient Y, Abhyankar S, Beer TM, Tombal B, Holmstrom S. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(1):110-116
- Sayuti 2019** Sayuti NA, Andayani TM, Endarti D, Taroeno-Hariadi KW. Health- Related Quality of Life for Multiple Myeloma Patients with Bone Metastases in Indonesia: A Cross-Sectional Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20(10):3161-3166
- Scagliotti 2012** Scagliotti G.V., Hirsh V., Siena S. i in, Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: Subgroup analysis from a randomized phase 3 study, *Journal of Thoracic Oncology* 2012, 7 (12): 1823-1829
- Shinoda 2019** Shinoda Y, Sawada R, Yoshikawa F, Oki T, Hirai T, Kobayashi H, Matsudaira K, Oka H, Tanaka S, Kawano H, Haga N. Factors related to the quality of life in patients with bone metastases. *Clin Exp Metastasis* 2019; 36(5):441-448
- Snedecor 2012** Snedecor, S.J., Carter, J.A., Kaura, S., Botteman, M.F.: Costeffectiveness of denosumab versus zoledronic acid in the management of skeletal metastases secondary to breast cancer. *Clin. Ther.* 34(6), 1334–1349 (2012)
- Snedecor 2013** Snedecor, S.J., Carter, J.A., Kaura, S., Botteman, M.F.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *J. Med. Econ.* 16(1), 19–29 (2013)
- Snowden 2017** Snowden JA, Greenfield DM, Bird JM, Boland E, Bowcock S, Fisher A, Low E, Morris M, Yong K, Pratt G; UK Myeloma Forum (UKMF) and the British Society for Haematology (BSH). Guidelines for screening and management of late and long-term consequences of myeloma and its treatment. *Br J Haematol*. 2017;176(6):888-907

- Stopeck 2010** Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, doubleblind study. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:5132-9
- Stopeck 2012** 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. *J Med Econ* 2012;15:712-23
- Stopeck 2019** Stopeck A, Brufsky A, Kennedy L, Bhatta S, Bhowmik D, Buchanan J, Despiegel N, Hechmati G. Cost-effectiveness of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *J Med Econ* 2019; 23(1):37-47
- Stopeck 2020** Stopeck A, Brufsky A, Kennedy L, Bhatta S, Bhowmik D, Buchaan J, Despiegel N, Hechmati G. Cost-effectiveness of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with solid tu-mors and bone metastases in the United States. *Journal of Medical Economics* 2020; 23(1): 37-47
- Terpos 2015** Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, van de Donk NW, Bruno B, Sezer O, Broijl A, Bringhen S, Beksac M, Larocca A, Hajek R, Musto P, Johnsen HE, Morabito F, Ludwig H, Cavo M, Einsele H, Sonneveld P, Dimopoulos MA, Palumbo A, European Myeloma Network. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 2015; 100(10): 1254–1266. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176>
- Terpos 2019** Terpos E, Jamotte A, Christodouloupolou A, Campioni M, Bhowmik D, Kennedy L, Willenbacher W. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in four European countries: Austria, Belgium, Greece, and Italy. *J Med Econ* 2019; 22(8):766-776
- Terpos 2021** Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, Ntanasis-Stathopoulos I, Schjesvold F, de la Rubia J, Kyriakou C, Hillengass J, Zweegman S, Cavo M, Moreau P, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Munshi N, Durie B, Raje N, Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *The Lancet. Oncology* 2021; 22(3): e119–e130
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696
- van Agthoven 2004** van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et al. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer* 2004;40:1159-69
- van der Vliet 2017** van der Vliet QM, Paulino Pereira NR, Janssen SJ, Hornicek FJ, Ferrone ML, Bramer JA, van Dijk CN, Schwab JH. What Factors are Associated With Quality Of Life, Pain Interference, Anxiety, and Depression in Patients With Metastatic Bone Disease?. *Clin Orthop Relat Res* 2017; 475(2):498-507
- von Moos 2018** von Moos R, Body JJ, Rider A, de Courcy J, Bhowmik D, Gatta F, Hechmati G, Qian Y. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries. *J Bone Oncol* 2018; 11:1-9
- Weinfurt 2005** 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. *Ann Oncol* 2005;16:579-84
- Weinfurt 2006** Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Saad F. Effect of zoledronic acid on pain

- associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2006;17:986–9
- Wilkinson 2007** Wilkinson GS, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(13):1016-1024. doi:10.1093/jnci/djm025
- Wood 2017** Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported pain severity, pain interference and health status in HR+/HER2- advanced/metastatic breast cancer. *ESMO Open* 2017; 2(3):e000227
- Xie 2011** Xie, J., Namjoshi, M., Wu, E.Q., Parikh, K., Diener, M., Yu, A.P.: Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in hormone refractory prostate cancer patients with bone metastases. *J. Manag. Care Pharm.* 17(8), 621–634 (2011)
- Xie 2012** Xie, J., Diener, M., Sorg, R., Wu, E.Q., Namjoshi, M.: Cost-effectiveness of denosumab compared with zoledronic acid in patients with breast cancer and bone metastases. *Clin. Breast Cancer* 12(4), 247–258 (2012)
- Yfantopoulos 2013** Yfantopoulos, J., Christopoulou, A., Chatzikou, M., Fishman, P., Chalzaras, A.: The importance of economic evaluation in healthcare decision making—a case of denosumab versus zoledronic acid from Greece. A third-payer perspective. *Forum Clin. Oncol.* 4(2), 25–31 (2013)
- Yu 2019** Yu Z, Liu Y, Cui Y, Ma R, Zhan H, Chen W, Liu H. Cost-effectiveness of standard utilization of zoledronic acid for bone metastases from advanced lung cancer in China. *J Comp Eff Res* 2019; 8(7):487-495