

Analiza wpływu na budżet płatnika

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

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka	11
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xgeva oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
4 Perspektywa analizy	16
5 Horyzont czasowy	16
6 Porównywane scenariusze	17
7 Populacja docelowa.....	17
7.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	17
7.1.1 Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL)	18
7.1.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)	22
7.1.3 Populacja docelowa – zestawienie zbiorcze.....	26
7.2 Udziały rynkowe w porównywanych scenariuszach	27
7.2.1 Scenariusz istniejący.....	27
7.2.2 Scenariusz nowy	29
7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	32
7.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	32
8 Analiza kosztów	33
9 Zestawienie parametrów modelu	35
10 Założenia wariantów skrajnych	39
11 Założenia wariantów analizy wrażliwości	40
12 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	41
13 Wyniki analizy wpływu na budżet	42
13.1 Wariant podstawowy	42

13.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	42
13.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	45
13.2	Wariant minimalny.....	46
13.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	46
13.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	49
13.3	Wariant maksymalny.....	50
13.3.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	50
13.3.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	53
13.4	Wyniki analizy wrażliwości.....	54
13.4.1	Wariant z uwzględnieniem RSS.....	54
13.4.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	56
14	Aspekty etyczne i społeczne.....	58
15	Dyskusja i ograniczenia.....	59
16	Wnioski końcowe.....	62
17	Załączniki.....	64
17.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	64
17.2	Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych.....	64
17.2.1	Cel i metodyka badania.....	64
17.2.2	Wyniki badania ankietowego.....	65
17.3	Struktura leczenia w wariantach skrajnych analizy.....	75
17.3.1	Wariant minimalny.....	75
17.3.2	Wariant maksymalny.....	77
17.4	Wariant podstawowy – szczegółowe wyniki.....	81
	Spis Tabel.....	84
	Spis Wykresów.....	86
	Piśmiennictwo.....	87

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BF	Bisfosfoniany
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GL	Guzy lite
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mg	miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PCM	Szpiczak plazmocytowy
PDD	Przewidziana dzienna dawka (z ang. <i>Prescribed daily dose</i>)
PL	Program lekowy
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SRE	Zdarzenie kostne (z ang. <i>skeletal-related event</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZA	Kwas zoledronowy

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfoniaków oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (PL Xgeva 2021).

Analiza została wykonana na zlecenie Amgen Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu, opakowanie zawiera 3 fiołki, kod EAN 05909990935024).

Metodyka

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **scenariuszu istniejącym**, w którym produkt leczniczy Xgeva (denosumab) nie jest refundowany w Polsce w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz istniejący zakłada utrzymanie

dotychczasowych udziałów rynkowych technologii opcjonalnych stosowanych w rozważanym wskazaniu (brak leczenia; kwas zoledronowy).

- **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się, że Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wskazaniu zgodnym z wnioskiem o objęcie refundacją, a jako [REDACTED]. W scenariuszu nowym refundowany produkt leczniczy Xgeva będzie stopniowo i częściowo zastępował technologie opcjonalne we wnioskowanym wskazaniu (brak leczenia; kwas zoledronowy).

Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Horyzont czasowy objął pierwsze trzy lata kalendarzowe od prognozowanego startu refundacji produktu leczniczego Xgeva ([REDACTED]).

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty nabycia i podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz koszty leczenia SRE i AEs.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu produktu Xgeva ([REDACTED]) przyjęto zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją w rozważanym wskazaniu. [REDACTED]

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (w szczególności: prognozowane udziały rynkowe wnioskowanej technologii). Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Xgeva ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia 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 08/01/2021). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Roczna liczebność populacji docelowej dla denosumabu wynosi [REDACTED]

[REDACTED] pacjentów rocznie w wariantcie podstawowym, w tym:

- [REDACTED] dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (populacja GL),
- [REDACTED] dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z chorobą kostną, tj. co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości

Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych denosumabu przedstawione przez polskich ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego – roczna liczba leczonych denosumabem (roczne pacjento-terapie) wynosi kolejno [REDACTED] w wariantcie podstawowym.

Wpływ na budżet płatnika

Analiza z uwzględnieniem RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva w u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na zapobieganie powikłaniom kostnym [REDACTED]

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xgeva w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDACTED]

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki z perspektywy NFZ zwiększą się

kolejno [REDAKTOWANE]
a w wariancie maksymalnym - odpowiednio [REDAKTOWANE] w trzech pierwszych latach refundacji produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – zmiana trzyletnich inkrementalnych wydatków płatnika publicznego nie przekraczała [REDAKTOWANE]. Roczny wzrost wydatków NFZ wynosił [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Xgeva zmieniały się o [REDAKTOWANE] względem oszacowania podstawowego, w zakresie [REDAKTOWANE]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva w u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na zapobieganie powikłaniom kostnym [REDAKTOWANE]

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xgeva w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDAKTOWANE]

W wariancie minimalnym analizy, prognozowane wydatki z perspektywy NFZ zwiększą się kolejno o [REDAKTOWANE] a w wariancie maksymalnym - odpowiednio o [REDAKTOWANE] zł w trzech pierwszych latach refundacji produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – zmiana trzyletnich inkrementalnych wydatków płatnika publicznego nie przekraczała [REDAKTOWANE]. Roczny wzrost wydatków NFZ wynosił [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Xgeva zmieniały się o [REDAKTOWANE] względem oszacowania podstawowego, w zakresie [REDAKTOWANE]

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Xgeva we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do stanu istniejącego o [REDAKTOWANE] zł rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS oraz o [REDAKTOWANE] zł rocznie w wariancie podstawowym bez RSS. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy objęcie refundacją produktu Xgeva we wnioskowanej populacji będzie się wiązać z umiarkowanymi dodatkowymi wydatkami dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

Z uwagi na aktualny stan refundacji leczenia bisfosfonianami w Polsce oraz brak finansowania denosumabu należy podkreślić, że zapobieganiem i leczeniem powikłań kostnych nie są objęci chorzy z guzami litymi z przerzutami do kości i nietolerancją/przeciwwskazaniami do leczenia bisfosfonianami oraz chorzy na PCM z niewydolnością nerek. Należy wskazać zatem na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w zakresie dostępu do terapii denosumabem w wymienionych grupach chorych. Zapewnienie dostępu do leczenia denosumabem w tych grupach chorych stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby.

Warto również podkreślić, że w badaniach klinicznych udowodniono wyższą korzyść kliniczną z zastosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym, co przekłada się na zmniejszenie ogólnych kosztów leczenia powikłań kostnych. Dodatkowo łatwiejsza droga podania (doustnie vs dożylnie) przyczynia się do dalszego spadku kosztów leczenia (*Stopeck 2020*).

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji 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*).

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania leku Xgeva ze środków publicznych.

Analiza została wykonana na zlecenie Amgen Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu, opakowanie zawiera 3 fiolki, kod EAN 05909990935024), złożonego na skutek wezwania Amgen przez Ministerstwo Zdrowia do złożenia wniosku po wydanych zgodach na refundację leku Xgeva w ramach RDTL.

2 Metodyka

Analiza wpływu na budżet składa się z następujących etapów:

- Określenie liczebności populacji docelowej, tj. liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej interwencji,
- Określenie sytuacji rynkowej w zakresie technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, tj. udziałów mierzonych odsetkiem liczby chorych leczonych daną technologią medyczną, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (będącym przedłużeniem stanu obecnego, w którym Xgeva nie jest refundowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Xgeva w populacji chorych z przerzutami do kości guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym),
- Ustalenie kosztów jednostkowych technologii opcjonalnych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu,

- Wyznaczenie prognozy rocznych kosztów płatnika publicznego dla scenariuszy istniejącego i nowego; prognozowane roczne koszty zostały przedstawione dla każdego roku horyzontu czasowego,
- Wyznaczenie prognozy inkrementalnych wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu leczniczego Xgeva, dla każdego roku horyzontu czasowego analizy obliczono różnicę pomiędzy kosztem scenariusza nowego i kosztem scenariusza istniejącego.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- 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 08/01/2021*),
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2019. Dla zwiększenia przejrzystości opisu, w niniejszym dokumencie wyniki (liczebność populacji, liczba zrefundowanych opakowań, wydatki całkowite) zostały przedstawione w postaci wartości zaokrąglonych, podczas gdy w arkuszu kalkulacyjnym wartości nie były zaokrąglane.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (w szczególności: prognozowane udziały rynkowe wnioskowanej technologii). Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Xgeva oraz 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 fiole, 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024).



Obliczenie ceny leku dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z uwzględnieniem VAT (8%) oraz obowiązującej marży hurtowej (5% od urzędowej ceny zbytu) przedstawiono w poniższej tabeli.

Warunek refundacji	Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 3 fioł. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024
Grupa limitowa	„[REDAKTOWANE]”
PDD ³	4,29 mg (=120 mg / 28 dni)
Liczba PDD w opakowaniu	84
Cena hurtowa / PDD	[REDAKTOWANE]
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTOWANE]
Poziom odpłatności ⁴	bezpłatnie
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjent)	0 zł
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

³ DDD ustalona dla denosumabu przez WHO (indeks ATC/DDD) opiera się na dawkowaniu we wskazaniu leczenia osteoporozy. Na potrzeby niniejszych obliczeń przyjęto PDD zgodne ze schematem dawkowania zalecanym w *ChPL Xgeva 2020* oraz w projekcie programu lekowego (120 mg co 4 tygodnie)

⁴ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

4 Perspektywa analizy

Wyniki analizy zaprezentowano z perspektywy płatnika publicznego, czyli perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

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 w ramach programu lekowego), w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP.

5 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy, w którym przewiduje się stabilizację sytuacji rynkowej po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Xgeva w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (*PL Xgeva 2021*). Trzyletni horyzont jest w szczególności uzasadniony prognozami przedstawionymi przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego, zgodnie z którymi po trzecim roku refundacji spodziewana jest stabilizacja przyszłych udziałów denosumabu (szczegóły w załączniku 17.2).

Ze względu na przyjęte w analizie założenia o przejmowaniu udziałów rynkowych produktu leczniczego Xgeva, zakładające osiągnięcie udziałów docelowych w trzecim roku od podjęcia decyzji refundacyjnej, przyjęty horyzont czasowy pozwala na przedstawienie wyników w sytuacji stabilizacji wielkości sprzedaży, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet zestawiono dwa alternatywne scenariusze:

Scenariusz istniejący, stanowiący przedłużenie na lata 2022-2024 stanu istniejącego, w którym:

- produkt leczniczy Xgeva (denosumab) nie jest refundowany w Polsce w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym;
- przyjęto wzrost liczebności populacji docelowej wynikający z danych epidemiologicznych oraz danych NFZ.

Scenariusz nowy przedstawia sytuację, w której:

- Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wskazaniu zgodnym z wnioskiem o objęcie refundacją,
- przyjęto, że refundacja produktu leczniczego Xgeva będzie mieć miejsce od dnia [REDACTED],
- wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Xgeva skutkować będzie stopniowym, częściowym przejęciem rynku przez denosumab we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegółowe założenia dotyczące porównywanych scenariuszy przedstawiono w dalszych rozdziałach analizy.

7 Populacja docelowa

7.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

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*).

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

W pierwszym etapie wyznaczenia liczebności populacji chorych z przerzutami do kości guzów litych i nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów, którzy mogliby otrzymywać denosumab, wykonano modelowanie chorobowości rozważanego problemu zdrowotnego (model w formie przepływu pacjentów w czasie, w latach 1999-2024) w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne.

Jako punkt wyjścia przyjęto dane dotyczące zachorowalności na nowotwory złośliwe raportowane przez KRN. W modelowaniu uwzględniono wszystkie nowe przypadki nowotworów złośliwych począwszy od 1999 roku (zachorowalność po 2018 r. ekstrapolowano na dalsze lata w oparciu o dane z wcześniejszych lat). Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego, populację docelową pacjentów z nowotworami litymi podzielono na następujące rodzaje guzów:

- Rak gruczołu krokowego (kod ICD-10: C61);
- Rak piersi (kod ICD-10: C50);
- Rak płuca (kod ICD-10: C34);
- Inne guzy lite (uwzględniono następujące kody ICD-10: C18-C20; C16-C17; C01-C14, C30-C32; C53-C54, C56; C64; C67; C73; C62).

W ten sposób, na podstawie zachorowalności KRN wyznaczono liczbę nowych rozpoznań poszczególnych rodzajów GL dla każdego roku z zakresu czasowego 1999-2024. Następnie, w oparciu o długookresowe dane dotyczące przeżycia wolnego od przerzutów do kości (licząc od daty rozpoznania nowotworu), pochodzące z analizy elektronicznej bazy 569 000 pacjentów onkologicznych w Stanach Zjednoczonych (*Hernandez 2018*), wyznaczono roczną liczbę rozpoznań przerzutów do kości guzów litych dla poszczególnego zakresu kodów ICD-10. Uzyskany przepływ pacjentów z nowozdiagnozowanymi przerzutami do kości posłużył następnie do wyznaczenia rocznej liczby (chorobowości) chorych z przerzutami do kości guzów litych. W tym celu wykorzystano analizę przeżycia pacjentów onkologicznych po

wystąpieniu przerzutów do kości (w podziale na typy GL), opartą o dane z dużego populacyjnego badania kohortowego przeprowadzonego w Danii (*Svensson 2017*), obejmującego n=17 251 pacjentów z przerzutami do kości. Dane dotyczące 1-, 3- i 5-letniego przeżycia ekstrapolowano na horyzont długookresowy, a otrzymane krzywe przeżycia po wystąpieniu przerzutów – przypisane pacjentom w momencie rozpoznania przerzutów do kości – posłużyły w modelu do wyznaczenia corocznej liczby dożywających pacjentów z przerzutami do kości (tj. chorobowości). Ze względu na dużą złożoność i liczbę parametrów wykonanego modelu chorobowości, szczegółowe kalkulacje przedstawiono w wersji elektronicznej modelu BIA załączonej do wniosku (dane źródłowe, tj. zachorowalność KRN wg ICD-10, czas do wystąpienia przerzutów do kości oraz przeżycie po wystąpieniu przerzutów do kości – zakładka 'dane_przerzuty_do_kosci' oraz przepływ pacjentów - zakładka 'modelowanie_chorobowości'). Roczną liczebność chorych z przerzutami do kości guzów litych w horyzoncie analizy wpływu na budżet (2022-2024 r.) – łącznie i wg wyróżnionych typów GL – przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Prognozowana liczba chorych z przerzutami do kości guzów litych w Polsce.

Rodzaj nowotworu	Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
Rak piersi	5 833	6 119	6 409
Rak gruczołu krokowego	10 385	10 914	11 454
Rak płuca	3 916	3 976	4 032
Pozostałe guzy lite	5 047	5 236	5 429
GL- łącznie	25 181	26 244	27 324

Prognozowana liczba chorych z przerzutami do kości guzów litych w Polsce wynosi 25, 26 i 27 tys. osób w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy. Liczebność ta reprezentuje chorobowość roczną, tj. pacjentów na różnym etapie procesu nowotworowego (w tym chorych w schyłkowej fazie życia), w związku z czym niezasadnym byłoby założenie, że u wszystkich pacjentów w danym roku rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Odsetek pacjentów (z wyliczonej chorobowości), u których w praktyce rozważa się stosowanie BMA (bisfosfonianami lub denosumabem) przyjęto na poziomie 54,2% w analizie podstawowej. Wartość tę zaczerpnięto z dużej analizy elektronicznych rekordów pacjentów z przerzutami do kości guzów litych w Stanach Zjednoczonych (n=24 512; *Arellano 2015*). Celem badania było określenie rzeczywistego zużycia bisfosfonianów ze szczególnym uwzględnieniem podgrupy chorych z niewydolnością nerek. Łącznie w okresie badania leczenie z zastosowaniem bisfosfonianów otrzymało 54,2% pacjentów. Na tej podstawie przyjęto, że w warunkach rzeczywistych leczenie w zapobieganiu powikłaniom kostnym rozważa się u 54,2% pacjentów, tj. 14-15 tys. rocznie w

Polsce. Przyjęty odsetek jest zgodny z innymi dużymi badaniami populacyjnymi dotyczącymi rzeczywistego stosowania bisfosfonianów (*Hernandez 2015* – ok. 45-55%).

[Redacted content]

Tabela 4. Odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie kwasem zoledronowym w badaniach RCT z powodu AEs.

Badanie	leczeni ZA	zakończenie leczenia z powodu AEs	zakończenie leczenia z powodu AEs
Study 136 (<i>Stopeck 2010</i>)	■	■	■
Study 103 (<i>Fizazi 2011</i>)	■	■	■
Study 244 (<i>Henry 2011</i>)	■	■	■
Łącznie	■	■	■

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej: chorzy z przerzutami do kości guzów litych.

	Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
(I) Liczba chorych z guzami litymi i przerzutami do kości (KRN, Hernandez 2018, Svensson 2017)	25 181	26 244	27 324
<i>Udział chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (Arellano 2015)</i>			54,2%
(II) Liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym	13 651	14 228	14 813
Populacja docelowa – łącznie (III+ IV)			
1			
2			

Strukturę populacji GL według rodzaju guza, wyznaczoną przy założeniu, że przyjęte odsetki chorych u których rozważa się leczenie, występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do BF są takie same dla wszystkich nowotworów, przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Liczba pacjentów oraz struktura populacji docelowej według typów guzów litych.

Typ guza	Rok I (2022 r.)		Rok II (2023 r.)		Rok III (2024 r.)	
	Liczba chorych	Udział	Liczba chorych	Udział	Liczba chorych	Udział
Gruzoł krokowy	■	■	■	■	■	■
Pierś	■	■	■	■	■	■
Płuco	■	■	■	■	■	■
Pozostałe guzy lite	■	■	■	■	■	■

W analizie wrażliwości testowano alternatywny rozkład rodzajów GL: na podstawie badania *Qian 2017* (jak w analizie ekonomicznej; *AE Xgeva 2021*) oraz z korektą o różnice w średnim czasie leczenia BMA w poszczególnych populacjach (zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego).

7.1.2 Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM)

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej dla denosumabu we wskazaniu szpiczaka plazmocyto-owego rozważano wstępnie dwa podejścia: oparte na chorobowości oraz zachorowalności na szpiczaka mnogiego w Polsce. Ze względu na znaczące różnice w liczbie nowych zachorowań na PCM (ICD-10 C.90) raportowanej przez KRN oraz NFZ (1 452 zachorowania wg KRN vs 2 580 wg raportu NFZ w 2016 r.; *Raport PCM NFZ 2019*), jak również fakt, że leczenie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów może być wprowadzone na różnych etapach choroby (nie tylko u chorych z nowozdiagnozowanym PCM), jako punkt wyjścia w wariacie podstawowym przyjęto roczną chorobowość szpiczaka plazmocyto-owego w Polsce. Podejście to jest także spójne z zastosowanym w oszacowaniu liczebności populacji GL, co tym bardziej przemawiało za zastosowaniem takiej metodologii (por. Rozdział 7.1.1).

Rzopowszechnienie szpiczaka plazmocyto-owego (PCM) w Polsce określono w oparciu o dane otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia w piśmie z dnia 23 lutego 2021 r. (znak pisma: DAil.0123.24.2021; 2021.51291.BEKO) wysłanym w odpowiedzi na wniosek w sprawie udostępnienia informacji publicznej. Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 w latach 2016-2020 przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] i stanowi sumę (zob. Tabela 9):

- [Redacted list item]

Tabela 9. Liczebność populacji docelowej: chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym.

	Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
(I) Roczna chorobowość szpiczaka mnogiego (prognoza na podstawie danych DGL)	■	■	■
	■		■
(II) Liczba chorych z chorobą kostną	■	■	■
	■		■
	■	■	■
	■		■
	■	■	■
	■		■
	■	■	■
	■		■
Populacja docelowa – łącznie (IV + V)	■	■	■
1	■		
2	■		

7.1.3 Populacja docelowa – zestawienie zbiorcze

Zbiorcze zestawienie oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku, obejmujące:

- dorosłych 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 (populacja GL – oszacowanie przedstawiono w Rozdziale 7.1.1),
- dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z chorobą kostną, tj. co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości (populacja PCM - oszacowanie przedstawiono w Rozdziale 7.1.2);

przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Łączna liczebność populacji docelowej: chorzy z przerzutami do kości guzów litych i chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym.

Populacja	Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
Nowotwory lite (z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF)	■	■	■
Szpiczak plazmocytowy	■	■	■
Łączna liczebność populacji docelowej	■	■	■

Roczna liczebność populacji docelowej dla produktu Xgeva w ramach wnioskowanego programu lekowego wynosi ■ pacjentów rocznie, w tym ■ osób z przerzutami do kości nowotworów litych.

7.2 Udziały rynkowe w porównywanych scenariuszach

7.2.1 Scenariusz istniejący

Struktura udziałów technologii opcjonalnych stosowanych obecnie we wskazaniu określonym we wniosku określono w oparciu o definicje poszczególnych wskazań klinicznych oraz opinie ekspertów przedstawione w ramach badania ankietowego:

- ■
■
■
■;
- ■
■
■
■
■;
- ■
■
■
■.

Wyznaczoną na tej podstawie – oraz oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej – strukturę udziałów technologii opcjonalnych w scenariuszu istniejącym zamieszczono w poniższych tabelach: dla

łącznej populacji wnioskowanego programu lekowego (Tabela 11) oraz w podziale na wskazania GL i PCM (Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 11. Struktura udziałów w scenariuszu istniejącym: populacja łączna.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
██████████	████	█	█	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█	█	█

Tabela 12. Struktura udziałów w scenariuszu istniejącym: szpiczak plazmocytowy.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
██████████	████	█	█	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█	█	█

Tabela 13. Struktura udziałów w scenariuszu istniejącym: nowotwory lite łącznie oraz podział według typów guzów litych.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii		Liczba pacjento-terapii	
		denosumab	brak leczenia	denosumab	brak leczenia
Nowotwory lite łącznie					
██████████	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█
Rak gruczołu krokowego					
██████████	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█
Rak piersi					
██████████	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█
Niedrobnokomórkowy rak płuca					
██████████	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█
██████████	████	█	█	█	█

[Redacted content]

Zestawienie założonego w analizie podstawowej poziomu zastępowania technologii opcjonalnych przez denosumab zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Prognozowane udziały denosumabu w scenariuszu nowym.

Wskazanie	Zastępowana terapia	Udział denosumabu		
		Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
Szpiczak plazmocytowy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Nowotwory lite	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyznaczoną na tej podstawie – oraz oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej – strukturę udziałów technologii opcjonalnych w scenariuszu nowym zamieszczono w poniższych tabelach: dla

Xgeva® (denosumab)

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

łączonej populacji wnioskowanego programu lekowego (Tabela 15) oraz w podziale na wskazania GL i PCM (Tabela 16, Tabela 17).

Tabela 15. Struktura udziałów w scenariuszu nowym: populacja łączna.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
██████████	██████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████	████	████

Tabela 16. Struktura udziałów w scenariuszu nowym: szpiczak plazmocytowy.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
██████████	██████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████	████	████

Tabela 17. Struktura udziałów w scenariuszu nowym: nowotwory lite łącznie oraz podział według typów guzów litych.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii		Liczba pacjento-terapii	
		denosumab	brak leczenia	denosumab	brak leczenia
Nowotwory lite łącznie					
██████████	██████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████
Rak gruczołu krokowego					
██████████	██████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████
Rak piersi					
██████████	██████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████
Niedrobnokomórkowy rak płuca					
██████████	██████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████
██████████	██████	████	████	████	████

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii		Liczba pacjento-terapii	
		denosumab	brak leczenia	denosumab	brak leczenia
Inne typy nowotworów litych					
██████████	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██

7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

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).

Zgodnie ze statystykami NFZ w 2019 roku leczenie substancją czynną denosumab w ramach katalogu chemioterapii otrzymało 87 pacjentów (*Statystyka NFZ*). Biorąc pod uwagę specyfikę choroby oraz zbliżoną liczbę pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych denosumabem w poprzednich latach, należy uznać, że w 2020 i 2021 r. również ok. 80-90 pacjentów było/jest leczonych denosumabem.

7.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Produkt leczniczy Xgeva jest wskazany 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). Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, stanowi zatem sumę

- liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku [REDACTED] w pierwszym roku refundacji; zob. Rozdział 7.1)
- liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ([REDACTED] pacjentów; zob. Rozdział 7.3)

tj. łącznie [REDACTED] pacjentów/rok.

8 Analiza kosztów

Metodyka oszacowania kosztów w analizie wpływu na budżet jest zgodna z założeniami dotyczącymi kosztów jednostkowych i zużycia zasobów, przyjętych w podstawowym wariancie przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla wnioskowanej terapii (AE Xgeva 2021). Należy zaznaczyć, że ponieważ jednostką populacyjną przyjętą w BIA stanowią pacjento-lata leczenia, roczne koszty denosumabu i kwasu zole-dronowego oznaczają koszty pełnej rocznej terapii danym lekiem, tj. bez uwzględnienia możliwości zakończenia leczenia w trakcie tego okresu (krzywej TTOT)

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania i diagnostyki;
- koszty leczenia SRE;
- koszty leczenia AEs.

Szczegółowe uzasadnienie przyjętego podejścia przedstawiono w analizie ekonomicznej (AE Xgeva 2021).

Koszty roczne w populacji chorych z nowotworami litymi

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłego pacjenta z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości

Xgeva® (denosumab)

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

guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwskażeń do zastosowania bisfosfonianów, dla technologii opcjonalnych stosowanych w tym wskazaniu (denosumab oraz brak leczenia w zapobieganiu powikłaniom kostnym).

Tabela 18. Roczne koszty zapobiegania powikłaniom kostnym w przeliczeniu na pacjenta z populacji chorych na nowotwory lite.

Kategoria kosztów	Rodzaj terapii		
	denosumab (z RSS)	denosumab (bez RSS)	brak leczenia
Rak gruczołu krokowego			
Koszty leków	██████████	██████████	█
Koszty podania leków	1 262,76 zł	1 262,76 zł	-
Koszty monitorowania/diagnostyki	371,60 zł	371,60 zł	-
Koszty leczenia SRE	12 117,43 zł	12 117,43 zł	24 025,41 zł
Koszty leczenia AEs	206,23 zł	206,23 zł	-
Łącznie	██████████	██████████	██████████
Rak piersi			
Koszty leków	██████████	██████████	█
Koszty podania leków	1 300,86 zł	1 300,86 zł	-
Koszty monitorowania/diagnostyki	371,60 zł	371,60 zł	-
Koszty leczenia SRE	9 702,35 zł	9 702,35 zł	21 259,77 zł
Koszty leczenia AEs	206,23 zł	206,23 zł	-
Łącznie	██████████	██████████	██████████
Niedrobnokomórkowy rak płuca			
Koszty leków	██████████	██████████	█
Koszty podania leków	1 244,42 zł	1 244,42 zł	-
Koszty monitorowania/diagnostyki	371,60 zł	371,60 zł	-
Koszty leczenia SRE	18 631,79 zł	18 631,79 zł	29 905,06 zł
Koszty leczenia AEs	206,23 zł	206,23 zł	-
Łącznie	██████████	██████████	██████████
Inne typy nowotworów litych			
Koszty leków	██████████	██████████	█
Koszty podania leków	1 244,42 zł	1 244,42 zł	-
Koszty monitorowania/diagnostyki	371,60 zł	371,60 zł	-
Koszty leczenia SRE	10 776,67 zł	10 776,67 zł	18 058,41 zł
Koszty leczenia AEs	206,23 zł	206,23 zł	-
Łącznie	██████████	██████████	██████████

Koszty roczne w populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłego pacjenta ze szpiczakiem plazmocytoowym, dla technologii opcjonalnych stosowanych w tym wskazaniu (denosumab, kwas zoledronowy oraz brak leczenia w zapobieganiu powikłaniom kostnym).

Tabela 19. Roczne koszty zapobiegania powikłaniom kostnym w przeliczeniu na pacjenta z populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

Kategoria kosztów	Rodzaj terapii			
	denosumab (z RSS)	denosumab (bez RSS)	ZA	brak leczenia
Szpiczak plazmocytoowy				
Koszty leków	■	■	■	■
Koszty podania leków	1 243,01 zł	1 243,01 zł	4 343,76 zł	-
Koszty monitorowania/diagnostyki	371,60 zł	371,60 zł	1 741,09 zł	-
Koszty leczenia SRE	14 876,60 zł	14 876,60 zł	15 609,34 zł	27 384,81 zł
Koszty leczenia AEs	107,71 zł	107,71 zł	106,60 zł	-
Łącznie	■	■	■	■

Szczegółowe oszacowanie rocznych kosztów przedstawiono w wersji elektronicznej modelu wpływu na budżet, załączonej do wniosku o objęcie refundacją. W szczególności, koszty leczenia zdarzeń kostnych (SREs) oraz zdarzeń niepożądanych (AEs) obliczano jako iloczyn rocznych częstości wystąpienia SREs (AEs) w trakcie stosowania danej interwencji oraz średniego (ważonego udziałem danego rodzaju SRE/AE) kosztu leczenia jednego epizodu. Dane dotyczące kosztów jednostkowych i zużytych zasobów, które posłużyły do kalkulacji rocznych kosztów, przedstawiono również w zbiorczym zestawieniu tabelarycznym parametrów modelu (zob. Tabela 20 w Rozdziale 9).

9 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zebrano parametry, ich wartości oraz źródła oszacowania, wykorzystane na potrzeby obliczenia wpływu refundacji denosumabu na budżet płatnika publicznego, w wariantcie podstawowym analizy.

Tabela 20. Zestawienie parametrów modelu (wariant podstawowy BIA).

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie	
Parametry epidemiologiczne			
Liczebność populacji docelowej	<u>Guzy lite:</u> [redacted]	Oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o rzeczywiste dane dotyczące zachorowalności na nowotwory złośliwe raportowane przez KRN, dane NFZ, zidentyfikowane dane literaturowe oraz opinie ekspertów klinicznych (zob. Rozdział 7.1).	
	<u>Szczyłek plazmocytowy:</u> [redacted]		
Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym	[redacted]	Zgodnie z oszacowaniem liczebności populacji docelowej (zob. Rozdział 7.1)	
	[redacted]		
Udziały rynkowe w scenariuszu nowym	[redacted]	Na podstawie prognoz ekspertów klinicznych przedstawionych w ramach ankiety (zob. Rozdział 17.2)	
	[redacted]		
Parametry związane z kalkulacją rocznych kosztów leczenia			
Koszt jednostkowy denosumabu dla płatnika	Z RSS	[redacted]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania produktu Xgeva
	Bez RSS	[redacted]	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania produktu Xgeva

Parametr		Wartość	Źródło/uzasadnienie
Koszt jednostkowy kwasu zoledronowego		18,08 zł / mg (72,31 zł / 1 fiołka 4 mg)	Na podstawie średniego kosztu refundacji miligrama ZA w ramach katalogu CTH (51% pacjentów) i w ramach wykazu aptecznego (49% pacjentów)
Dawka denosumabu		120 mg / 4 tyg.	Zgodnie z projektem PL
Dawka kwasu zoledronowego		4 mg / 4 tyg.	Zgodnie z ChPL, dawkowaniem ZA w badaniu Study 482 oraz wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej (<i>Giannopoulos 2021</i>)
Względna intensywność dawki (RDI) denosumabu *	RGK	■	Study 103
	Rak piersi	■	Study 136
	NDRP; inne GL	■	Study 244
	Szpiczak plazmocytowy	■	Study 482
Względna intensywność dawki (RDI) kwasu zoledronowego *	Szpiczak plazmocytowy	85,4%	Study 482
Koszt jednostkowy podania denosumabu		108,16 zł	zał. 1 do NFZ 59/2021/DGL
Koszt jednostkowy podania kwasu zoledronowego		389,82 zł	zał. 1 do NFZ 28/2021/DGL
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia denosumabem		28,49 zł / 4 tyg.	Na podstawie zakresu diagnostyki określonego w projekcie PL oraz wyceny jednostkowych świadczeń wg NFZ (szczegóły w <i>AE Xgeva 2021</i>)
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia kwasem zoledronowym		133,47 zł / 4 tyg.	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 kręgowo	12 678,00 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Złamanie pozakręgowo	6 438,07 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Napromienianie kości	3 431,52 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	Operacja kości	6 438,07 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
Koszty jednostkowe leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (1 epizodu AE)	Ucisk rdzenia kręgowo	12 678,00 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	3 446,79 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
	hipokalcemia	1 798,10 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
toksyczność nerek	4 702,51 zł	Na podstawie założeń własnych i danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
RGK	2,119	Study 103 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Rak piersi	1,385	Study 136 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Częstość zdarzeń kostnych (SRE) / rok – denosumab	3,167	Study 244 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Inne GL	1,832	Study 244 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Szpiczak plazmocytowy	1,688	Study 482 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Częstość zdarzeń kostnych (SRE) / rok – kwas zoledronowy	1,771	Study 482 (częstość SRE w RCT) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
RGK	4,201	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	3,035	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)
Częstość zdarzeń kostnych (SRE) / rok – brak leczenia	5,084	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	3,070	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)
Szpiczak plazmocytowy	3,107	Study 482 (częstość SRE dla ZA w RCT) <i>Mhaskar 2017</i> (RR dla braku leczenia vs ZA) <i>Hechmati 2013</i> (korekta częstości SRE do warunków rzeczywistej praktyki)
Rozkład rodzajów zdarzeń kostnych	RGK	Złamanie kręgowce: 15% Złamanie pozakręgowce: 12% Napromienianie kości: 66% Study 103

Parametr	Wartość	Źródło/uzasadnienie
(SRE) – wszystkie interwencje	Operacja kości: 2% Ucisk rdzenia kręgowego: 6%	
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
Szpiczak plazmocytowy	Złamanie kręgowo: 43% Złamanie pozakręgowo: 39% Napromienianie kości: 11% Operacja kości: 7% Ucisk rdzenia kręgowego: 1%	Study 482
Częstość zdarzeń niepożądanych (AE) / rok. – denosumab	Guzy lite ONJ: 0,017 hipokalcemia: 0,013 toksyczność nerek: 0,026	Study 103, Study 136 i Study 244
	Szpiczak plazmocytowy ONJ: 0,005 hipokalcemia: 0,006 toksyczność nerek: 0,017	Study 482
Częstość zdarzeń niepożądanych (AE) / rok. – kwas zole-dronowy	Szpiczak plazmocytowy ONJ: 0,002 hipokalcemia: 0,002 toksyczność nerek: 0,021	Study 482

* szczegółowe założenia związane z RDI przedstawiono w AE Xgeva 2021

10 Założenia wariantów skrajnych

Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym analizy w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym oraz w populacji chorych z guzami litymi przyjęto alternatywne udziały denosumabu w zastępowaniu braku leczenia w scenariuszu nowym oszacowane na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z badania ankietowego. Prognozowany poziom zastępowania BF przyjęto jak w wariantcie podstawowym.

Tabela 21. Zestawienie założeń przyjętych w wariantcie minimalnym analizy.

Wskazanie	Parametr	Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)	Źródło
Szpiczak plazmocy- towy	Udziały denosumabu w sce- nariuszu nowym (zastępowanie brak leczenia)	■	■	■	Wartość średnia oszacowana na podsta- wie odp. ekspertów klinicznych z badania ankietowego
Nowotwory lite		■	■	■	

Strukturę leczenia w wariantcie minimalnym analizy przedstawiono szerzej w załączniku 17.3.1.

Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym analizy w populacji chorych z objawowym szpiczakiem plazmocyto-
wym przyjęto alternatywne udziały denosumabu w zastępowaniu BF w scenariuszu nowym oszacowane na
podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z badania ankietowego. Natomiast w populacji
chorych z guzami litymi w oszacowaniu liczebności populacji docelowej przyjęto, odsetek chorych z prze-
ciwwskazaniami lub nietolerancją BF na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z bada-
nia ankietowego.

Tabela 22. Zestawienie założeń przyjętych w wariantcie maksymalnym analizy.

Wskazanie	Parametr	Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)	Źródło
Szpiczak plazmo- cytowy	Udziały denosumabu w sce- nariuszu nowym (zastępo- wanie BF)	■	■	■	Wartość średnia oszacowana na podstawie odp. ekspertów klinicznych z badania ankietowego
Nowotwory lite	Udział chorych z nietoleran- cją / przeciwwskazaniami do bisfosfonianów		■		Wartość średnia oszacowana na podstawie odp. ekspertów klinicznych z badania ankietowego

Strukturę leczenia w wariantcie maksymalnym analizy przedstawiono szerzej w załączniku 17.3.2.

11 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 23. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena produktu Xgeva niższa o 5%	■	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 2	Cena produktu Xgeva wyższa o 5%	■	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Uwzględnienie analizy landmark w oszacowaniu kosztów SRE w populacji PCM	Częstość SRE – różna w okresach do 14 mies. i powyżej 14 mies.	Alternatywna metoda oceny SRE w badaniu RCT (<i>Study 482</i>)
AW 4	Struktura rodzajów GL w oparciu o <i>Qian 2017</i>	RGK: 26% Rak piersi: 33% Rak płuca: 26% Inne GL: 15%	Alternatywne źródło (<i>Qian 2017</i>), wykorzystane w <i>AE Xgeva 2021</i>
AW 5	Struktura rodzajów GL z korektą o średni czas leczenia BMA	RGK: 41% Rak piersi: 37% Rak płuca: 8% Inne GL: 14%	Średni czas leczenia różni się między rodzajami GL, w związku z czym udział poszczególnych wskazań w liczbie pacjento-lat leczenia może być inny niż rozkład liczby pacjentów wynikający wyłącznie z chorobowości
AW 6	Koszty leków wg dawek planowych	RDI = 1	Konserwatywny wariant bez uwzględnienia ew. czasowych przerw w leczeniu i wydłużenia odstępu między dawkami
AW 7	Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie <i>Hatoum 2008</i>	Współczynnik korygujący = 2,01	Alternatywne źródło (<i>Hatoum 2008</i>); podstawowe źródło – <i>Hechmati 2013</i>
AW 8	Min. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF - populacja GL	■	Minimalne oszacowanie ekspertów w badaniu ankietowym
AW 9	Max. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF - populacja GL	■	Maksymalne oszacowanie ekspertów w badaniu ankietowym
AW 10	Max. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF - populacja PCM	■	Maksymalne oszacowanie ekspertów w badaniu ankietowym

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 13.4.

12 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Aktualne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej oszacowano w oparciu o prognozowaną na 2021 rok liczebność populacji docelowej, przy założeniu udziałów rynkowych zgodnie ze scenariuszem istniejącym oraz rocznych kosztów terapii przedstawionych w Rozdziale 8.

Tabela 24. Aktualne (na 2021 rok) wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej.

Kategoria	Wydatki płatnika [zł]
Koszty leków (kwas zoledronowy)	2 252 245 zł
Koszty podania leków	12 144 511 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia	4 867 827 zł
Koszty zdarzeń kostnych (SREs)	113 994 244 zł
Koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	298 031 zł
Łącznie	133 556 858 zł

Łączne wydatki płatnika ponoszone w rozważanej populacji docelowej oszacowano na 133,6 mln zł w 2021 roku.

W związku z brakiem refundacji denosumabu we wnioskowanej populacji, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu wynoszą 0 zł.

13 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym.

13.1 Wariant podstawowy

13.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 25 przedstawia wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Xgeva.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	██████████	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	██████████	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Xgeva [zł]			
Scenariusz nowy	██████████	██████████	██████████

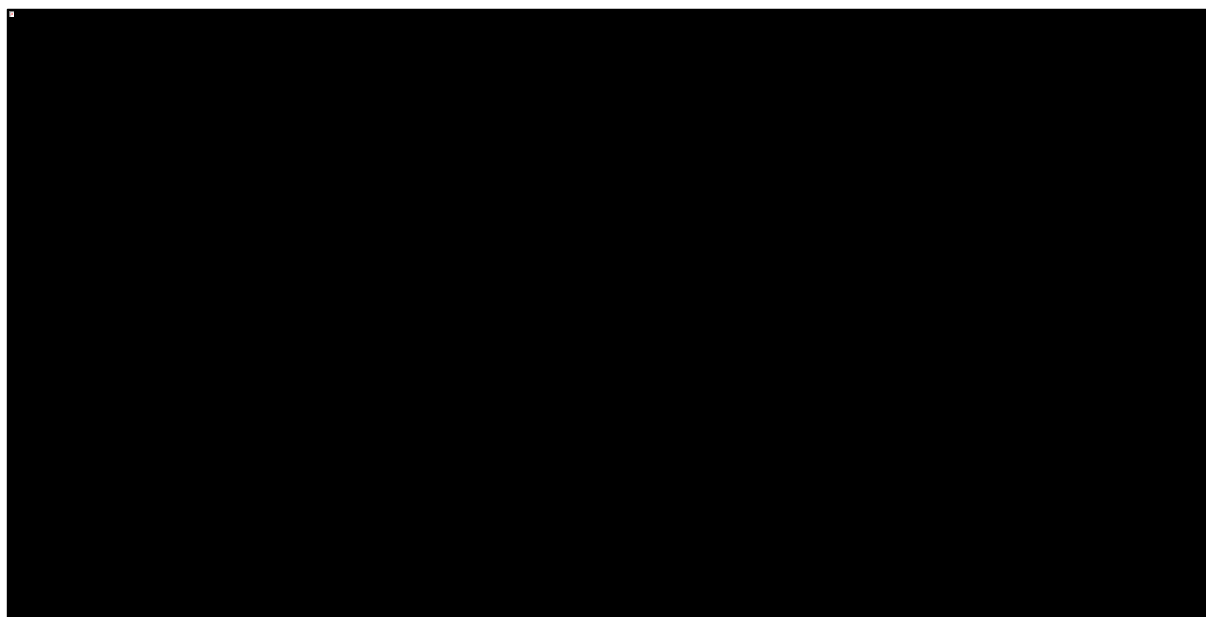
Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. Istniejący)	██████████	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva w u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na zapobieganie powikłaniom kostnym ██████████

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xgeva w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2022-2024.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem struktury wydatków ze względu na wnioskowane wskazanie refundacyjne oraz interwencję.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS w podziale na wskazania i interwencje

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki płatnika- scenariusz nowy			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	████████	████████	████████
Nowotwory lite, w tym:	████████	████████	████████
rak gruczołu krokowego	████████	████████	████████
rak piersi	████████	████████	████████
rak płuca	████████	████████	████████
inne guzy lite	████████	████████	████████
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	████████	████████	████████
bisfosfoniany	████████	████████	████████
brak leczenia	████████	████████	████████
Wydatki płatnika- scenariusz istniejący			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	████████	████████	████████
Nowotwory lite, w tym:	████████	████████	████████
rak gruczołu krokowego	████████	████████	████████
rak piersi	████████	████████	████████
rak płuca	████████	████████	████████
inne guzy lite	████████	████████	████████
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	██	██	██
bisfosfoniany	████████	████████	████████
brak leczenia	████████	████████	████████
Wydatki inkrementalne			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	████████	████████	████████
Nowotwory lite, w tym:	████████	████████	████████
rak gruczołu krokowego	████████	████████	████████
rak piersi	████████	████████	████████
rak płuca	████████	████████	████████
inne guzy lite	████████	████████	████████

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	████████	████████	████████
bisfosfoniany	████████	████████	████████
brak leczenia	████████	████████	████████

Tabela 27 przedstawia prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym.

Tabela 27. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Xgeva w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Produkt leczniczy	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Xgeva (1,7 ml roztworu × 3 fiołki)	████	████	████

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Xgeva w pierwszych trzech latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno ██████████ opakowań.

Szczegółowe wyniki analizy w podziale według kategorii kosztów przedstawiono w załączniku w rozdziale 17.4.

13.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Tabela 25 przedstawia wyniki podstawowego wariantu analizy wpływu na budżet, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Xgeva.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS.

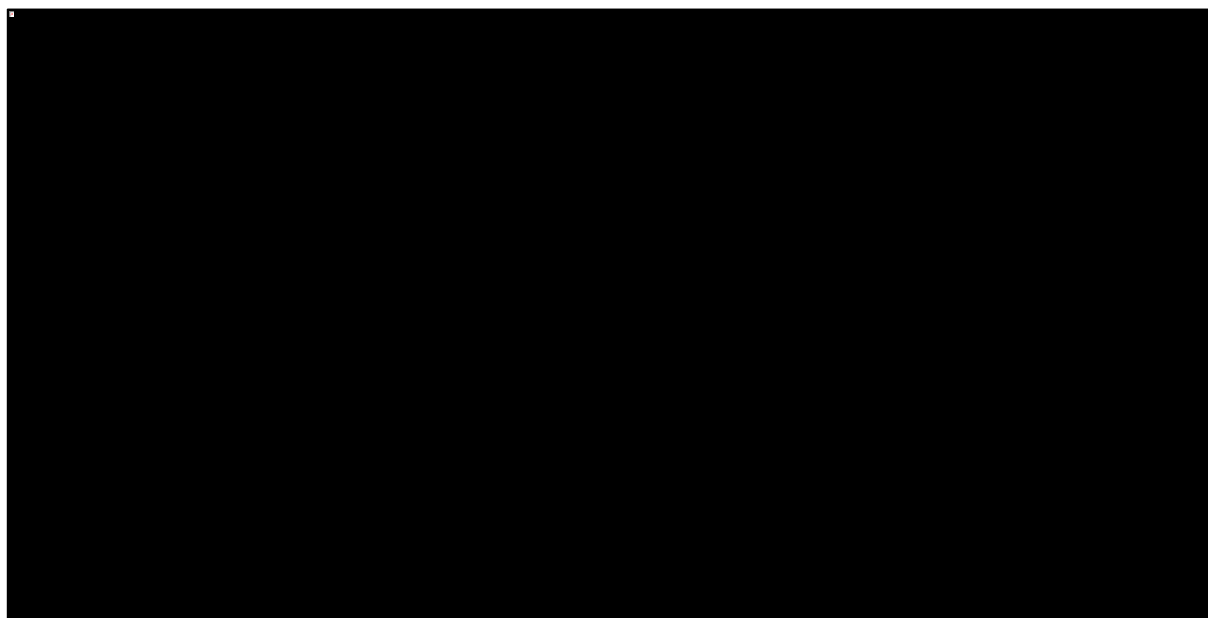
Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Xgeva [zł]			
Scenariusz nowy	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████	████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva w u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na zapobieganie powikłaniom kostnym [REDACTED]

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xgeva w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDACTED] w latach 2022-2024.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS.



13.2 Wariant minimalny

13.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 25 przedstawia wyniki minimalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Xgeva.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Xgeva® (denosumab)

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

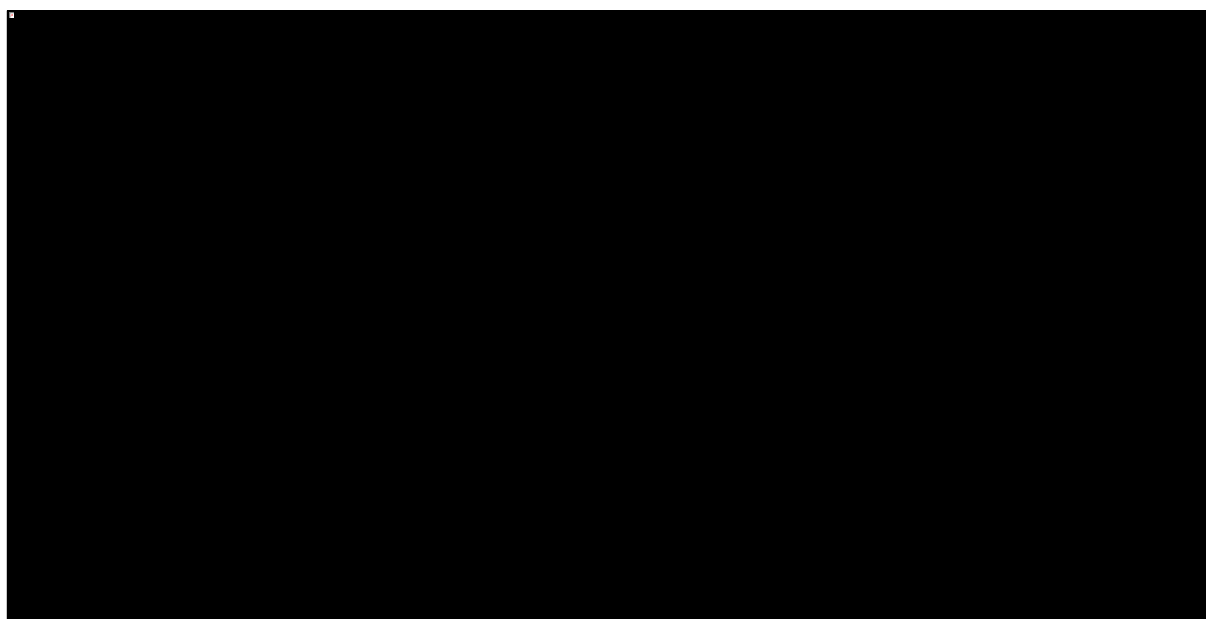
Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Scenariusz istniejący	██████████	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Xgeva [zł]			
Scenariusz nowy	██████████	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva w u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na zapobieganie powikłaniom kostnym ██████████

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xgeva w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2022-2024.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); z uwzględnieniem RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem struktury wydatków ze względu na wnioskowane wskazanie refundacyjne oraz interwencję.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); z uwzględnieniem RSS w podziale na wskazania i interwencje

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki płatnika- scenariusz nowy			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	██████████	██████████	██████████
Nowotwory lite, w tym:	██████████	██████████	██████████
rak gruczołu krokowego	██████████	██████████	██████████
rak piersi	██████████	██████████	██████████
rak płuca	██████████	██████████	██████████
inne guzy lite	██████████	██████████	██████████
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	██████████	██████████	██████████
bisfosfoniany	██████████	██████████	██████████
brak leczenia	██████████	██████████	██████████
Wydatki płatnika- scenariusz istniejący			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	██████████	██████████	██████████
Nowotwory lite, w tym:	██████████	██████████	██████████
rak gruczołu krokowego	██████████	██████████	██████████
rak piersi	██████████	██████████	██████████
rak płuca	██████████	██████████	██████████
inne guzy lite	██████████	██████████	██████████
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	██	██	██
bisfosfoniany	██████████	██████████	██████████
brak leczenia	██████████	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	██████████	██████████	██████████
Nowotwory lite, w tym:	██████████	██████████	██████████
rak gruczołu krokowego	██████████	██████████	██████████
rak piersi	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
rak płuca	████████	████████	████████
inne guzy lite	████████	████████	████████
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	████████	████████	████████
bisfosfoniany	████████	████████	████████
brak leczenia	████████	████████	████████

Tabela 27 przedstawia prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym.

Tabela 31. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Xgeva w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Produkt leczniczy	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Xgeva (1,7 ml roztworu × 3 fiolki)	████	████	████

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Xgeva w pierwszych trzech latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno ██████████ opakowań.

13.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Tabela 25 przedstawia wyniki minimalnego wariantu analizy wpływu na budżet, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Xgeva.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); bez uwzględnienia RSS.

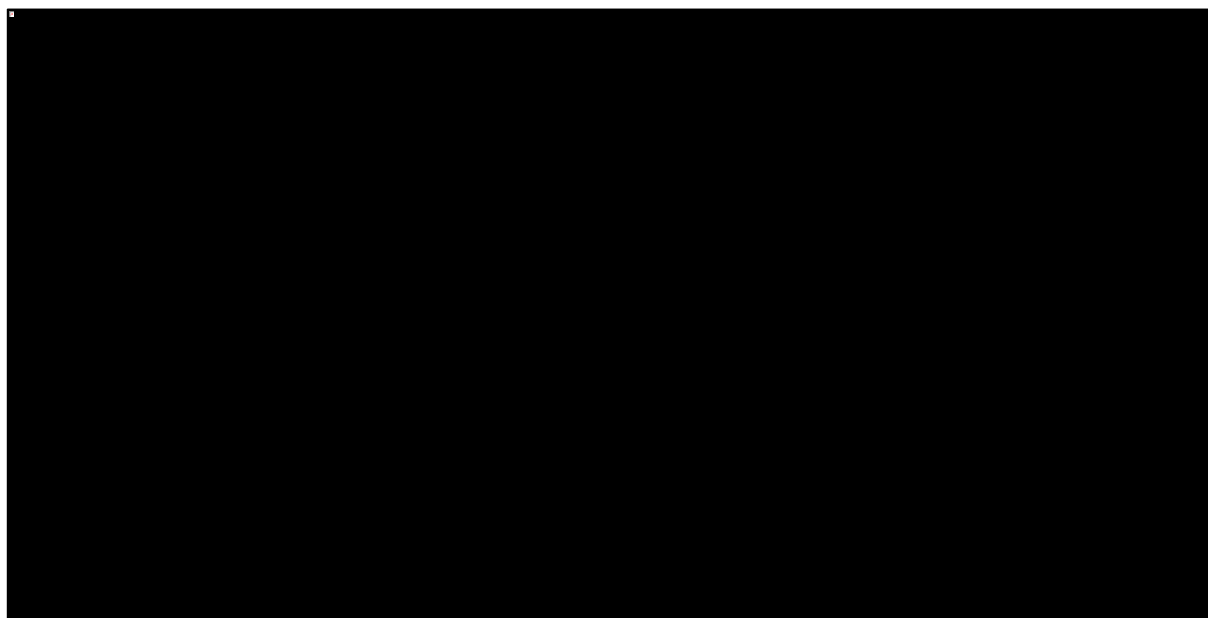
Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	138 134 782 zł	142 762 416 zł	147 406 193 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Xgeva [zł]			
Scenariusz nowy	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████	████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva w u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na zapobieganie powikłaniom kostnym [REDACTED]

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xgeva w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDACTED] w latach 2022-2024.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); bez uwzględnienia RSS.



13.3 Wariant maksymalny

13.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 25 przedstawia wyniki maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Xgeva.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Xgeva® (denosumab)

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

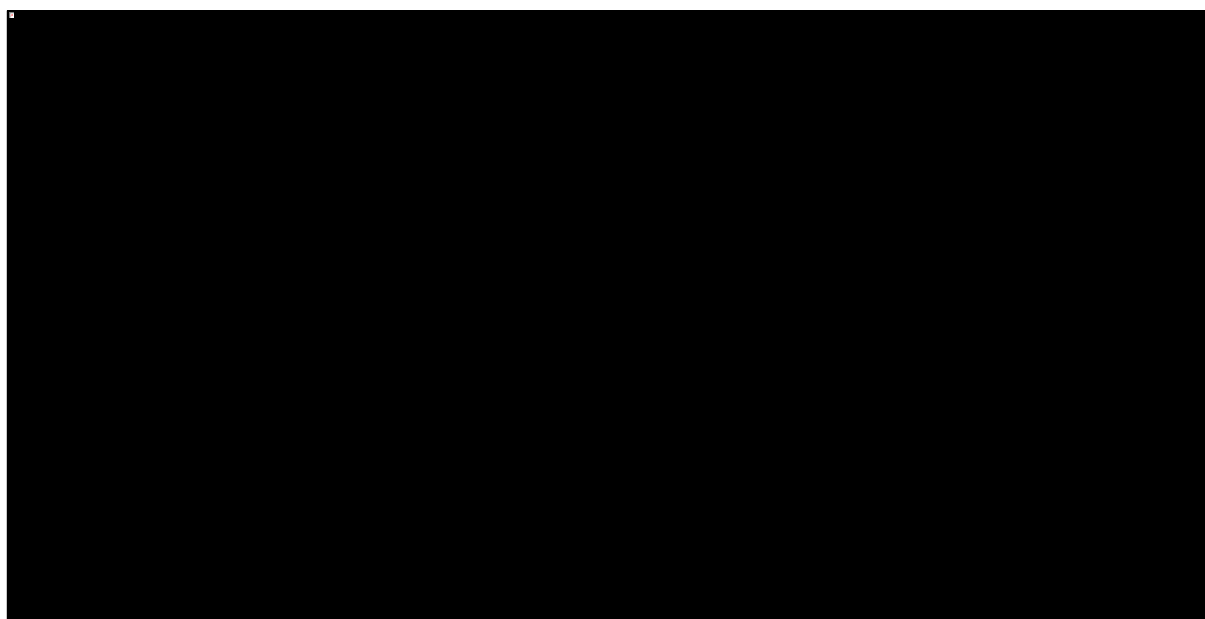
Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Scenariusz istniejący	██████████	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Xgeva [zł]			
Scenariusz nowy	██████████	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva w u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na zapobieganie powikłaniom kostnym ██████████

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xgeva w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 2022-2024.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS.



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem struktury wydatków ze względu na wnioskowane wskazanie refundacyjne oraz interwencję.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS w podziale na wskazania i interwencje

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki płatnika- scenariusz nowy			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	██████████	██████████	██████████
Nowotwory lite, w tym:	██████████	██████████	██████████
rak gruczołu krokowego	██████████	██████████	██████████
rak piersi	██████████	██████████	██████████
rak płuca	██████████	██████████	██████████
inne guzy lite	██████████	██████████	██████████
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	██████████	██████████	██████████
bisfosfoniany	██████████	██████████	██████████
brak leczenia	██████████	██████████	██████████
Wydatki płatnika- scenariusz istniejący			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	██████████	██████████	██████████
Nowotwory lite, w tym:	██████████	██████████	██████████
rak gruczołu krokowego	██████████	██████████	██████████
rak piersi	██████████	██████████	██████████
rak płuca	██████████	██████████	██████████
inne guzy lite	██████████	██████████	██████████
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	██	██	██
bisfosfoniany	██████████	██████████	██████████
brak leczenia	██████████	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne			
<u>W podziale na wskazania</u>			
Szpiczak mnogi	██████████	██████████	██████████
Nowotwory lite, w tym:	██████████	██████████	██████████
rak gruczołu krokowego	██████████	██████████	██████████
rak piersi	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
rak płuca	████████	████████	████████
inne guzy lite	████████	████████	████████
<u>W podziale na interwencje</u>			
denosumab	████████	████████	████████
bisfosfoniany	████████	████████	████████
brak leczenia	████████	████████	████████

Tabela 27 przedstawia prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym.

Tabela 35. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Xgeva w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Produkt leczniczy	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Xgeva (1,7 ml roztworu × 3 fiołki)	████	████	████

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Xgeva w pierwszych trzech latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno ██████████ opakowań.

13.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Tabela 25 przedstawia wyniki maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Xgeva.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); bez uwzględnienia RSS.

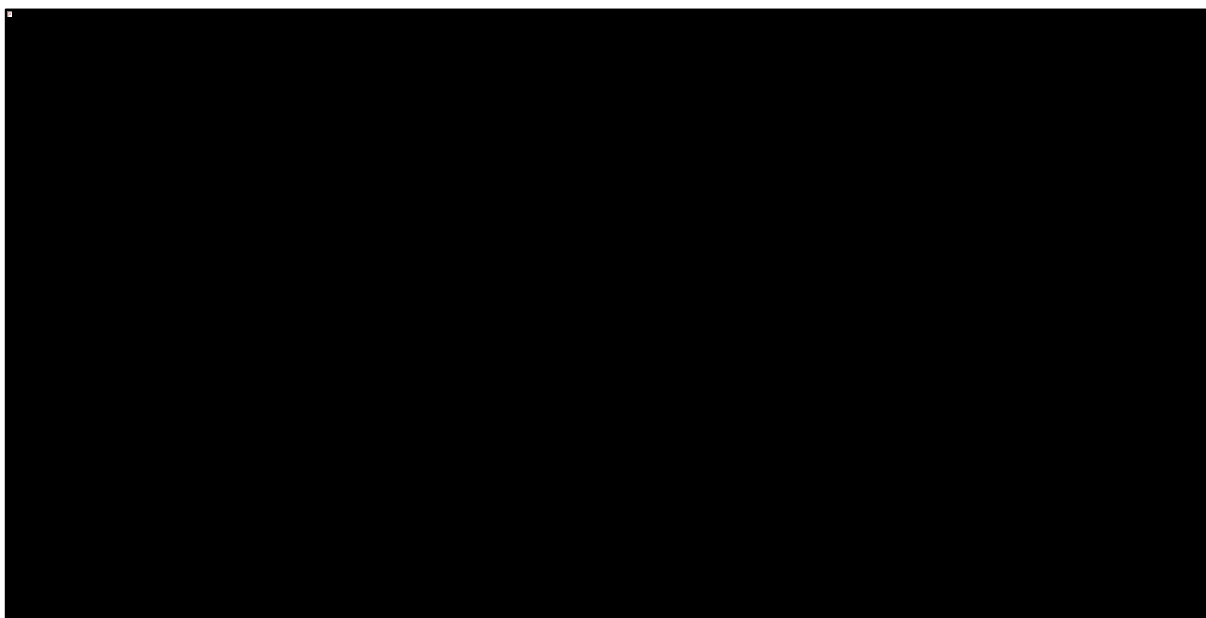
Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki budżetowe [zł]			
Scenariusz nowy	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	████████	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Xgeva [zł]			
Scenariusz nowy	████████	████████	████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████	████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva w u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na zapobieganie powikłaniom kostnym [REDACTED]

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Xgeva w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDACTED] w latach 2022-2024.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); bez uwzględnienia RSS.



13.4 Wyniki analizy wrażliwości

13.4.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli (Tabela 37) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xgeva.

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]			
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Xgeva® (denosumab)

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

13.4.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli (Tabela 38) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Xgeva.

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki inkrementalne płatnika [zł]			
Podstawowy			
AW 1: Cena produktu Xgeva niższa o 5%			
AW 2: Cena produktu Xgeva wyższa o 5%			
AW 3: Uwzględnienie analizy landmark			
AW 4: Rozkład GL wg <i>Qian 2017</i>			
AW 5: Rozkład rodzajów GL z korektą o średni czas leczenia BMA			
AW 6: Koszty leków wg dawek planowych (RDI=1)			
AW 7: Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie <i>Hatoum 2008</i>			
AW 8: Min. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF - populacja GL			
AW 9: Max. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF - populacja GL			
AW 10: Max. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF - populacja PCM			
Wydatki płatnika na refundację produktu Xgeva [zł]			
Podstawowy			
AW 1: Cena produktu Xgeva niższa o 5%			
AW 2: Cena produktu Xgeva wyższa o 5%			
AW 3: Uwzględnienie analizy landmark			
AW 4: Rozkład GL wg <i>Qian 2017</i>			
AW 5: Rozkład rodzajów GL z korektą o średni czas leczenia BMA			
AW 6: Koszty leków wg dawek planowych (RDI=1)			
AW 7: Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie <i>Hatoum 2008</i>			
AW 8: Min. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF - populacja GL			
AW 9: Max. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF - populacja GL			

14 Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o refundacji produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Xgeva ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 39).

Tabela 39. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla pacjentów z populacji docelowej
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

15 Dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji 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.

Aktualnie produkt leczniczy Xgeva (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*). Natomiast 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).

W chwili obecnej w Polsce finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych z przerzutami kostnymi nowotworów litych, u których występują przeciwwskazania do zastosowania bisfosfonianów lub nietolerancja takiego leczenia brak jest jakiegokolwiek możliwości aktywnego zapobiegania SRE, refundowanego ze środków publicznych, co stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę kliniczną w tej grupie. Natomiast w podgrupie chorych na szpiczaka plazmocytowego w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami w Polsce dostępne jest leczenie bisfosfonianami (kwas zoledronowy jako opcja terapeutyczna z wyboru zalecana wytycznymi i stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej, refundowana w warunkach polskich), a w przypadku wystąpienia niewydolności nerek brak aktywnego leczenia powikłań kostnych (rozumiane jako placebo w badaniach klinicznych).

Obecnie powszechnie zaleca się stosowanie bisfosfonianów (przede wszystkim refundowanego kwasu zoledronowego) oraz denosumabu w celu zapobiegania wystąpienia SRE u pacjentów z

zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (w tym u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym). Należy jednak podkreślić, że nie wszyscy pacjenci mogą otrzymać refundowany w tym wskazaniu kwas zoledronowy, przeciwwskazaniem do zastosowania bisfosfonianów są m.in. zaburzenia czynności nerek. Ponadto u części chorych dochodzi do nietolerancji bisfosfonianów prowadzącej do przedwczesnego zakończenia leczenia. Pomimo dostępu do bisfosfonianów ciągle istnieje niezaspokojona potrzeba umożliwienia zastosowania terapii bezpieczniejszej, niemającej wpływu na funkcję nerek (zgodnie z *ChPL Xgeva* brak jest konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i może ona być stosowana niezależnie od ich funkcji), co jest szczególnie istotne u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. W przebiegu PCM dochodzi bowiem do istotnego zaburzenia prawidłowego funkcjonowania nerek, które wyjściowo stwierdza się u około 20% pacjentów, jednak wraz z rozwojem choroby odsetek ten wzrasta do około 50% (*Jamroziak 2020*). Należy przy tym podkreślić, że nefrotoksyczne są wszystkie terapie stosowane w leczeniu PCM (chemioterapia), a zastosowanie bisfosfonianów dodatkowo zwiększa obciążenie pacjentów pod kątem funkcji nerek (*Jurczyszyn 2011*). Ogółem rokowania dla pacjentów z PCM są złe – zgodnie z danymi NFZ ok. 20% chorych zmarło w ciągu roku od daty rozpoczęcia leczenia (*Raport PCM NFZ 2019*). Z tego względu istotne jest dalsze poszukiwanie i umożliwienie chorym dostępu do leczenia wydłużającego przeżycie. Odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest zastosowanie denosumabu. Jak wykazano w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych na PCM stosowanie denosumabu prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z zastosowaniem kwasu zoledronowego – 46,1 miesiący vs 35,4 miesiący (HR = 0,82 [95% CI: 0,68; 0,99], p = 0,036) (*Raje 2018*), a w dłuższym okresie obserwacji możliwe jest wydłużenie przeżycia całkowitego. Co istotne, efekt ten uzyskano przy braku różnic w zakresie rodzajów podstawowego leczenia przeciwszpiczakowego, co było niejednokrotnie podkreślane przez ekspertów oraz zostało wskazane w wytycznych jako jeden z dodatkowych argumentów za zastosowaniem denosumabu u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM).

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Xgeva we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego [REDACTED] rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS oraz [REDACTED] rocznie w wariantcie podstawowym bez RSS. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy objęcie refundacją produktu Xgeva we wnioskowanej populacji będzie się wiązać z dodatkowymi wydatkami dla budżetu refundacyjnego NFZ, a zmiana trzyletnich inkrementalnych wydatków płatnika publicznego nie przekraczała [REDACTED]. Roczny wzrost wydatków NFZ w analizie z uwzględnieniem RSS wynosił [REDACTED].

minimalnym wyniosły [REDACTED]

16 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Xgeva we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS oraz o [REDACTED] [REDACTED] rocznie w wariantcie podstawowym bez RSS. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy objęcie refundacją produktu Xgeva we wnioskowanej populacji będzie się wiązać z umiarkowanymi dodatkowymi wydatkami dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

Z uwagi na aktualny stan refundacji leczenia bisfosfonianami w Polsce oraz brak finansowania denosumabu należy podkreślić, że zapobieganiem i leczeniem powikłań kostnych nie są objęci chorzy z guzami litymi z przerzutami do kości i nietolerancją/przeciwwskazaniami do leczenia bisfosfonianami oraz chorzy na PCM z niewydolnością nerek. Pomimo dostępu do bisfosfonianów ciągle istnieje niezaspokojona potrzeba umożliwienia zastosowania terapii bezpieczniejszej, niemającej wpływu na funkcję nerek, co jest szczególnie istotne u chorych na szpiczaka plazmocytowego. W przebiegu PCM dochodzi bowiem do istotnego zaburzenia prawidłowego funkcjonowania nerek, które wyjściowo stwierdza się u około 20% pacjentów, jednak wraz z rozwojem choroby odsetek ten wzrasta do około 50% (*Jamroziak 2020*). Należy przy tym podkreślić, że nefrotoksyczne są wszystkie terapie stosowane w leczeniu PCM (chemioterapia), a zastosowanie bisfosfonianów dodatkowo zwiększa obciążenie pacjentów (*Jurczyszyn 2011*). Ogółem rokowania dla pacjentów z PCM są złe – zgodnie z danymi NFZ ok. 20% chorych zmarło w ciągu roku od daty rozpoczęcia leczenia (*Raport PCM NFZ 2019*). Z tego względu istotne jest dalsze poszukiwanie i umożliwienie chorym dostępu do leczenia wydłużającego przeżycie. Odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest zastosowanie denosumabu. Jak wykazano w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych na PCM stosowanie denosumabu prowadzi do istotnego wydłużenia

przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z zastosowaniem kwasu zoledronowego – 46,1 miesiący vs 35,4 miesiący (HR = 0,82 [95% CI: 0,68; 0,99], p = 0,036) (*Raje 2018*), a w dłuższym okresie obserwacji możliwe jest wydłużenie przeżycia całkowitego. Co istotne, efekt ten uzyskano przy braku różnic w zakresie rodzajów podstawowego leczenia przeciwszpiczakowego, co było niejednokrotnie podkreślane przez ekspertów, oraz zostało wskazane w wytycznych jako jeden z dodatkowych argumentów za zastosowaniem denosumabu u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM). Zapewnienie dostępu do leczenia denosumabem w tej grupie chorych stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby.

Warto również podkreślić, że badaniach klinicznych udowodniono wyższą korzyść kliniczną z zastosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym, co przekłada się na zmniejszenie ogólnych kosztów leczenia powikłań kostnych. Dodatkowo łatwiejsza droga podania (doustnie vs dożylnie) przyczynia się do dalszego spadku kosztów leczenia (*Stopeck 2020*) oraz pozwoli na zmniejszenie obciążenia szpitali i ich personelu, gdyż umożliwi podanie denosumabu w ramach porady ambulatoryjnej, a nie tak jak ma to miejsce w przypadku bisfosfonianów – hospitalizacji 1-dniowej.

17 Załączniki

17.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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"> przygotowanie modelu ekonomicznego opis metodyki analizy analiza kosztów przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> opis metodyki analizy przeprowadzenie obliczeń i opis wyników opis ograniczeń analizy, dyskusja
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

17.2 Badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych

17.2.1 Cel i metodyka badania

Na potrzeby analizy przeprowadzono badanie ankietowe, w którym udział wzięło czterech polskich ekspertów klinicznych (lekarzy onkologów), 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 40. Podstawowe dane o ekspertach biorących udział w badaniu ankietowym.

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

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

17.2.2 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 41. 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	██	██

Pytanie		
Pamidronian disodowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Rak piersi		
Kwas zoledronowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pamidronian disodowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Rak płuca		
Kwas zoledronowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pamidronian disodowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Inne*		
Kwas zoledronowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pamidronian disodowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Guzy lite – łącznie		
Kwas zoledronowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pamidronian disodowy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Denosumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne (jakie?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rak gruczołu krokowego	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rak piersi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rak płuca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inne *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Odsetek chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów		
Guzy lite – łącznie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rak gruczołu krokowego	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pytanie		
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	■	
Nadwrażliwość na bisfosfoniany		■
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 bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań). Dodatkowo, w miarę możliwości, proszę wskazać schemat ich dawkowania		
Denosumab	■	■
Inne (jakie)	■	■
Brak leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym	■	■
7. Proszę oszacować u jakiego odsetka chorych z przerzutami guzów litych do kości, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfonianów 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	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym	■	■
Razem	■	■
b. 2 rok refundacji		
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym	■	■
Razem	■	■
c. 3 rok refundacji		
Denosumab	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym	■	■
Razem	■	■
d. 4 rok refundacji		
Denosumab	■	■

Pytanie		
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym	■	■
Razem	■	■
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	■	■
Zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym	■	■
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 [REDAKTOWANE] 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 [REDAKTOWANE] dodatkowych komentarzy.

Tabela 42. Wyniki badania ankietowego: guzy lite z przerzutami do kości – komentarze [REDAKTOWANE]

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?
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?
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
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
[REDAKTOWANE]

Pytanie
7. Proszę oszacować u jakiego odsetka chorych z przerzutami guzów litych do kości, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfonianów 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?

Populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym

Tabela 43. 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?)		

Pytanie		
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 możliwości zastosowania bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub z powodu przeciwwskazań). Dodatkowo, w miarę możliwości, proszę wskazać schemat ich dawkowania		
Denosumab	■	■
Inne (jakie)	■	■
Brak leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym	■	■
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	■	■
Chorzy z nietolerancją leczenia bisfosfonianami	■	■
Chorzy z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów	■	■
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 populacją docelowej, włączanych do leczenia denosumabem w programie lekowym?		
a) w populacji chorych, u których bisfosfoniany mogą być zastosowane		
I. 1 rok refundacji		
Denosumab	■	■
Bisfosfoniany	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia	■	■
Razem	■	■
II. 2 rok refundacji		
Denosumab	■	■
Bisfosfoniany	■	■
Inne (jakie?)	■	■
Brak leczenia	■	■
Razem	■	■

Pytanie			
III. 3 rok refundacji			
	Denosumab	■	■
	Bisfosfoniary	■	■
	Inne (jakie?)	■	■
	Brak leczenia	■	■
	Razem	■	■
IV. 4 rok refundacji			
	Denosumab	■	■
	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	■	■

Pytanie		
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:		
Ciężka niewydolność nerek (CrCl lub eGFR < 30 ml/min	■	■
Z Inne objawy...nietolerancji bisfosfonianów	■	■
10. Proszę oszacować średni czas trwania leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym:		
Średni czas stosowania bisfosfonianów	■	■
Średni czas stosowania denosumabu	■	■
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 44. Wyniki badania ankietowego: szpiczak plazmocytowy – komentarze [REDAKTOWANE]

Ekspert	Komentarz
	1. Proszę podać szacunkową liczbę chorych w Polsce z objawowym szpiczakiem plazmocytowym?
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDAKTOWANE]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDAKTOWANE]

Ekspert	Komentarz
2. Proszę podać szacunkowy odsetek chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym, u których występuje co najmniej jedno ognisko osteolityczne?	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
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	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
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?	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
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?	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
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	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
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?	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]

Ekspert	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
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	
b) w populacji chorych, u których nie ma możliwości zastosowania bisfosfonianów (z powodu nietolerancji leczenia lub przeciwwskazań)	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
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:	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
10. Proszę oszacować średni czas trwania leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym:	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[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?	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[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)	
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]
13. Proszę oszacować, jaki odsetek chorych stosujących obecnie bisfosfoniany otrzymuje je w następujących wskazaniach rejestracyjnych/refundacyjnych	

Ekspert	Komentarz
prof. dr hab. n. med. Hus	[REDACTED]
prof. dr hab. n. med. Giannopoulos	[REDACTED]

17.3 Struktura leczenia w wariantach skrajnych analizy

17.3.1 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym analizy przyjęto:

- w populacji chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym oraz w populacji chorych z guzami litymi przyjęto alternatywne udziały denosumabu w zastępowaniu braku leczenia w scenariuszu nowym oszacowane na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z badania ankietowego.

Tabela 45. Wariant minimalny: prognozowane udziały denosumabu w scenariuszu nowym.

Wskazanie	Zastępowana terapia	Udział denosumabu		
		Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
Szpiczak plazmocytowy	bisfosfoniary ¹	■	■	■
	brak leczenia	■	■	■
Nowotwory lite	brak leczenia	■	■	■

¹ bez zmian w stosunku do analizy podstawowej.

Tabela 46. Wariant minimalny: prognozowane udziały denosumabu i liczba chorych leczonych denosumabem w scenariuszu nowym w populacji chorych na szpiczaka plazmocytowego.

Okres refundacji	Zastępowana terapia	Udział denosumabu	Liczba chorych otrzymujących denosumab
Rok I (2022 r.)	bisfosfoniary	■	■
	brak leczenia	■	■
Rok II (2023 r.)	bisfosfoniary	■	■
	brak leczenia	■	■
Rok III (2024 r.)	bisfosfoniary	■	■
	brak leczenia	■	■

Tabela 47. Wariant minimalny: prognozowane udziały denosumabu i liczba chorych leczonych denosumabem w scenariuszu nowym w populacji chorych na guzy lite.

Okres refundacji	Zastępowana terapia	Udział denosumabu	Liczba chorych otrzymujących denosumab
Rok I (2022 r.)	brak leczenia	■	■
Rok II (2023 r.)	brak leczenia	■	■
Rok III (2024 r.)	brak leczenia	■	■

Tabela 48. Wariant minimalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji łącznej.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 49. Wariant minimalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 50. Wariant minimalny: Struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji chorych na nowotwory lite łącznie oraz w podziale według typów guzów litych.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii		Liczba pacjento-terapii	
		denosumab	brak leczenia	denosumab	brak leczenia
Nowotwory lite łącznie					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Rak gruczołu krokowego					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Rak piersi					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Xgeva® (denosumab)

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

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii		Liczba pacjento-terapii	
		denosumab	brak leczenia	denosumab	brak leczenia
■	■	■	■	■	■
Niedrobnokomórkowy rak płuca					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Inne typy nowotworów litych					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

17.3.2 Wariant maksymalny

W wariacie maksymalnym analizy przyjęto:

- w populacji chorych z guzami litymi w oszacowaniu liczebności populacji docelowej przyjęto, odsetek chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją BF na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z badania ankietowego;
- w populacji chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym przyjęto alternatywne udziały denosumabu w zastępowaniu BF w scenariuszu nowym oszacowane na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z badania ankietowego.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczebności populacji chorych z guzami litymi w wariacie maksymalnym, przyjmując udział chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją BF na poziomie ■ - jest to średnia z odpowiedzi polskich ekspertów klinicznych zebranych w ramach badania ankietowego (szczegółowe wyniki badania ankietowego przedstawiono w załączniku 17.2.).

Tabela 51. Wariant maksymalny: liczebność populacji docelowej: chorzy z przerzutami do kości guzów litych.

	Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
(I) Liczba chorych z guzami litymi i przerzutami do kości (KRN, Hernandez 2018, Svensson 2017)	25 181	26 244	27 324
Udział chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (Arellano 2015)			54,2%
(II) Liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym	13 651	14 228	14 813

Xgeva® (denosumab)

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

	Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
Udział chorych z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów (<i>średnia, badanie ankietowe</i>)			■
(III) Liczba chorych z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów ¹	■	■	■
Udział chorych z nietolerancją bisfosfonianów (<i>średnia, badanie ankietowe</i>)			■
(IV) Liczba chorych z nietolerancją bisfosfonianów ²	■	■	■
Populacja docelowa – łącznie (III+ IV)	■	■	■

¹ iloczyn (III) liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym oraz udziału chorych z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów (8,1%)

² iloczyn (IV) liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym oraz udziału chorych z nietolerancją bisfosfonianów (4,3%)

Tabela 52. Wariant maksymalny: liczba pacjentów oraz struktura populacji docelowej według typów guzów.

Typ guza	Rok I (2022 r.)		Rok II (2023 r.)		Rok III (2024 r.)	
	Liczba chorych	Udział	Liczba chorych	Udział	Liczba chorych	Udział
Gruzoł krokowy	■	■	■	■	■	■
Pierś	■	■	■	■	■	■
Płuco	■	■	■	■	■	■
Pozostałe guzy lite	■	■	■	■	■	■

W poniższych tabelach przedstawiono strukturę udziałów i liczby pacjentów w scenariuszu istniejącym i nowym w populacji chorych na guzy lite oraz chorych na szpiczaka plazmocytozowego w wariantach maksymalnych.

Scenariusz istniejący

Tabela 53. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu istniejącym w populacji łącznej.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniany	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniany	brak leczenia
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 54. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu istniejącym w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozowego.¹

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniany	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniany	brak leczenia
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Xgeva® (denosumab)

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

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
■	■	■	■	■	■	■	■

¹ bez zmian w stosunku do analizy podstawowej.

Tabela 55. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu istniejącym w populacji chorych na nowotwory lite łącznie oraz podział według typów guzów litych.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii		Liczba pacjento-terapii	
		denosumab	brak leczenia	denosumab	brak leczenia
Nowotwory lite łącznie					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Rak gruczołu krokowego					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Rak piersi					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Niedrobnokomórkowy rak płuca					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
Inne typy nowotworów litych					
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■

Scenariusz nowy

Tabela 56. Wariant maksymalny: prognozowane udziały denosumabu w scenariuszu nowym.

Wskazanie	Zastępowana terapia	Udział denosumabu		
		Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
Szpiczak plazmocytowy	bisfosfoniary	■	■	■
	brak leczenia ¹	■	■	■

Xgeva® (denosumab)

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

Wskazanie	Zastępowana terapia	Udział denosumabu		
		Rok I (2022 r.)	Rok II (2023 r.)	Rok III (2024 r.)
Nowotwory lite	brak leczenia ¹	■	■	■

¹ bez zmian w stosunku do analizy podstawowej.

Tabela 57. Wariant maksymalny: prognozowane udziały denosumabu i liczba chorych leczonych denosumabem w scenariuszu nowym w populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

Okres refundacji	Zastępowana terapia	Udział denosumabu	Liczba chorych otrzymujących denosumab
Rok I (2022 r.)	bisfosfoniary	■	■
	brak leczenia ¹	■	■
Rok II (2023 r.)	bisfosfoniary	■	■
	brak leczenia ¹	■	■
Rok III (2024 r.)	bisfosfoniary	■	■
	brak leczenia ¹	■	■

¹ bez zmian w stosunku do analizy podstawowej.

Tabela 58. Wariant maksymalny: prognozowane udziały denosumabu i liczba chorych leczonych denosumabem w scenariuszu nowym w populacji chorych na guzy lite.

Okres refundacji	Zastępowana terapia	Udział denosumabu	Liczba chorych otrzymujących denosumab
Rok I (2022 r.)	brak leczenia	■	■
Rok II (2023 r.)	brak leczenia	■	■
Rok III (2024 r.)	brak leczenia	■	■

Tabela 59. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym: w populacji łącznej.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 60. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Xgeva® (denosumab)

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

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii			Liczba pacjento-terapii		
		denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia	denosumab	bisfosfoniary	brak leczenia

Tabela 61. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji chorych na nowotwory lite łącznie oraz podział według typów guzów litych.

Okres refundacji	Populacja (roczne terapie)	Udziały rynkowe terapii		Liczba pacjento-terapii	
		denosumab	brak leczenia	denosumab	brak leczenia
Nowotwory lite łącznie					
Rak gruczołu krokowego					
Rak piersi					
Niedrobnokomórkowy rak płuca					
Inne typy nowotworów litych					

17.4 Wariant podstawowy – szczegółowe wyniki

Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS w podziale na kategorie kosztowe.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki płatnika- scenariusz nowy			
<u>W podziale na kategorie kosztów</u>			
koszty leków			

Xgeva® (denosumab)

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

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
koszty podania leków	████████	████████	████████
koszty diagnostyki i monitorowania	████████	████████	████████
koszty zdarzeń kostnych (SRE)	████████	████████	████████
koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	████████	████████	████████
Wydatki płatnika- scenariusz istniejący			
<u>W podziale na kategorie kosztów</u>			
koszty leków	████████	████████	████████
koszty podania leków	████████	████████	████████
koszty diagnostyki i monitorowania	████████	████████	████████
koszty zdarzeń kostnych (SRE)	████████	████████	████████
koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	████████	████████	████████
Wydatki inkrementalne			
<u>W podziale na kategorie kosztów</u>			
koszty leków	████████	████████	████████
koszty podania leków	████████	████████	████████
koszty diagnostyki i monitorowania	████████	████████	████████
koszty zdarzeń kostnych (SRE)	████████	████████	████████
koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	████████	████████	████████

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS w podziale na kategorie kosztowe.

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
Wydatki płatnika- scenariusz nowy			
<u>W podziale na kategorie kosztów</u>			
koszty leków	████████	████████	████████
koszty podania leków	████████	████████	████████
koszty diagnostyki i monitorowania	████████	████████	████████
koszty zdarzeń kostnych (SRE)	████████	████████	████████
koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	████████	████████	████████
Wydatki płatnika- scenariusz istniejący			
<u>W podziale na kategorie kosztów</u>			
koszty leków	████████	████████	████████
koszty podania leków	████████	████████	████████
koszty diagnostyki i monitorowania	████████	████████	████████
koszty zdarzeń kostnych (SRE)	████████	████████	████████

Kategoria	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)	Rok 3 (2024 r.)
koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	██████	██████	██████
Wydatki inkrementalne			
<u>W podziale na kategorie kosztów</u>			
koszty leków	██████	██████	██████
koszty podania leków	██████	██████	██████
koszty diagnostyki i monitorowania	██████	██████	██████
koszty zdarzeń kostnych (SRE)	██████	██████	██████
koszty zdarzeń niepożądanych (AEs)	██████	██████	██████

Spis Tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki refundacji Xgeva (denosumab), EAN 05909990935024.	14
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva (kladrybina, tabletki).	14
Tabela 3. Prognozowana liczba chorych z przerzutami do kości guzów litych w Polsce.	19
Tabela 4. Odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie kwasem zoledronowym w badaniach RCT z powodu AEs.	20
Tabela 5. Liczebność populacji docelowej: chorzy z przerzutami do kości guzów litych.	21
Tabela 6. Liczba pacjentów oraz struktura populacji docelowej według typów guzów litych.	22
Tabela 7. Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (dane NFZ przekazane w załączniku do pisma 2021.51291.BEKO).	23
Tabela 8. Liczba pacjentów, dla których sprawozdano świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 z produktem 5.08.10.0000076 (ACIDUM ZOLEDRONICUM - P - POZAJELITOWO (dane NFZ przekazane w załączniku do pisma 2021.51291.BEKO).	24
Tabela 9. Liczebność populacji docelowej: chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym.	26
Tabela 10. Łączna liczebność populacji docelowej: chorzy z przerzutami do kości guzów litych i chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym.	27
Tabela 11. Struktura udziałów w scenariuszu istniejącym: populacja łączna.	28
Tabela 12. Struktura udziałów w scenariuszu istniejącym: szpiczak plazmocytowy.	28
Tabela 13. Struktura udziałów w scenariuszu istniejącym: nowotwory lite łącznie oraz podział według typów guzów litych.	28
Tabela 14. Prognozowane udziały denosumabu w scenariuszu nowym.	30
Tabela 15. Struktura udziałów w scenariuszu nowym: populacja łączna.	31
Tabela 16. Struktura udziałów w scenariuszu nowym: szpiczak plazmocytowy.	31
Tabela 17. Struktura udziałów w scenariuszu nowym: nowotwory lite łącznie oraz podział według typów guzów litych.	31
Tabela 18. Roczne koszty zapobiegania powikłaniom kostnym w przeliczeniu na pacjenta z populacji chorych na nowotwory lite.	34
Tabela 19. Roczne koszty zapobiegania powikłaniom kostnym w przeliczeniu na pacjenta z populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego.	35
Tabela 20. Zestawienie parametrów modelu (wariant podstawowy BIA).	36
Tabela 21. Zestawienie założeń przyjętych w wariantcie minimalnym analizy.	40
Tabela 22. Zestawienie założeń przyjętych w wariantcie maksymalnym analizy.	40
Tabela 23. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.	40
Tabela 24. Aktualne (na 2021 rok) wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej.	42
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.	42

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS w podziale na wskazania i interwencje	44
Tabela 27. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Xgeva w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	45
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS.	45
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); z uwzględnieniem RSS.	46
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); z uwzględnieniem RSS w podziale na wskazania i interwencje	48
Tabela 31. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Xgeva w scenariuszu nowym (wariant minimalny).	49
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); bez uwzględnienia RSS.	49
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS.	50
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS w podziale na wskazania i interwencje	52
Tabela 35. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Xgeva w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).	53
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); bez uwzględnienia RSS.	53
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.	54
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.	56
Tabela 39. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego.	58
Tabela 40. Podstawowe dane o ekspertach biorących udział w badaniu ankietowym.	64
Tabela 41. Wyniki badania ankietowego: guzy lite z przerzutami do kości.	65
Tabela 42. Wyniki badania ankietowego: guzy lite z przerzutami do kości – komentarze [REDACTED] [REDACTED]	68
Tabela 43. Wyniki badania ankietowego: szpiczak plazmocytowy	69
Tabela 44. Wyniki badania ankietowego: szpiczak plazmocytowy – komentarze [REDACTED] [REDACTED]	72
Tabela 45. Wariant minimalny: prognozowane udziały denosumabu w scenariuszu nowym.	75
Tabela 46. Wariant minimalny: prognozowane udziały denosumabu i liczba chorych leczonych denosumabem w scenariuszu nowym w populacji chorych na szpiczaka plazmocyтового.	75
Tabela 47. Wariant minimalny: prognozowane udziały denosumabu i liczba chorych leczonych denosumabem w scenariuszu nowym w populacji chorych na guzy lite.	76
Tabela 48. Wariant minimalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji łącznej.	76
Tabela 49. Wariant minimalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji chorych na szpiczaka plazmocyтового.	76
Tabela 50. Wariant minimalny: Struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji chorych na nowotwory lite łącznie oraz w podziale według typów guzów litych.	76

Tabela 51. Wariant maksymalny: liczebność populacji docelowej: chorzy z przerzutami do kości guzów litych.	77
Tabela 52. Wariant maksymalny: liczba pacjentów oraz struktura populacji docelowej według typów guzów.....	78
Tabela 53. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu istniejącym w populacji łącznej.....	78
Tabela 54. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu istniejącym w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozowego. ¹	78
Tabela 55. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu istniejącym w populacji chorych na nowotwory lite łącznie oraz podział według typów guzów litych.....	79
Tabela 56. Wariant maksymalny: prognozowane udziały denosumabu w scenariuszu nowym.....	79
Tabela 57. Wariant maksymalny: prognozowane udziały denosumabu i liczba chorych leczonych denosumabem w scenariuszu nowym w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozowego.	80
Tabela 58. Wariant maksymalny: prognozowane udziały denosumabu i liczba chorych leczonych denosumabem w scenariuszu nowym w populacji chorych na guzy lite.	80
Tabela 59. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym: w populacji łącznej.	80
Tabela 60. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozowego.....	80
Tabela 61. Wariant maksymalny: struktura udziałów w scenariuszu nowym w populacji chorych na nowotwory lite łącznie oraz podział według typów guzów litych.....	81
Tabela 62. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS w podziale na kategorie kosztowe.	81
Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS w podziale na kategorie kosztowe.	82

Spis Wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); z uwzględnieniem RSS.	43
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant podstawowy); bez uwzględnienia RSS.	46
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); z uwzględnieniem RSS.....	47
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant minimalny); bez uwzględnienia RSS.	50
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); z uwzględnieniem RSS.....	51
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny); bez uwzględnienia RSS.....	54

Piśmiennictwo

- AE Xgeva 2021** [redacted] wsp. Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- 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** [redacted] wsp. Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Arellano 2015** Arellano J, Hernandez RK, Wade SW, Chen K, Pirolli M, Quach D, Quigley J, Liede A, Shahinian VB. Prevalence of renal impairment and use of nephrotoxic agents among patients with bone metastases from solid tumors in the United States. *Cancer Med.* 2015 May;4(5):713-20. doi: 10.1002/cam4.403. Epub 2015 Feb 8. PMID: 25663171; PMCID: PMC4430264.
- ChPL Xgeva® 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva® z dnia 07.08.2020 r.
- Fizazi 2011** Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):813-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353695; PMCID: PMC3090685.
- Giannopoulos 2021** Giannopoulos K, Jamroziak 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.
- 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, Hoefeler H, Lorusso V, Lüftner D, Duran I, Garzon-Rodriguez C, Ashcroft J, Wei R, Ghelani P, Bahl A. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ.* 2013;16(5):691-700. doi: 10.3111/13696998.2013.779921. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23441975.
- Henry 2011** Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. 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 Mar 20;29(9):1125-32. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343556.
- Hernandez 2015** Hernandez RK, Adhia A, Wade SW, O'Connor E, Arellano J, Francis K, Alvrtsyan H, Million RP, Liede A. Prevalence of bone metastases and bone-targeting agent use among solid tumor patients in the United States. *Clin Epidemiol.* 2015 Jul 17;7:335-45. doi: 10.2147/CLEP.S85496. PMID: 26229504; PMCID: PMC4514316.
- Hernandez 2018** Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer.* 2018 Jan 6;18(1):44. doi: 10.1186/s12885-017-3922-0. PMID: 29306325; PMCID: PMC5756362.

- 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: 22.03.2021 r.
- Jurczyszyn 2011** Jurczyszyn A [red], Skotnicki AB [red], SZPICZAK MNOGI wybrane zagadnienia Tom II. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2011.
Dostępne online pod adresem: http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/dokumenty/ksiazki/szpiczak_mnogi_t2.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.04.2021 r.
- Kim 2018** Kim C, Hernandez RK, Cyprien L, Liede A, Cheng PC. Patterns of bisphosphonate treatment among patients with multiple myeloma treated at oncology clinics across the USA: observations from real-world data. *Support Care Cancer*. 2018 Aug;26(8):2833-2841.
- Kohno 2005** Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3314-21. doi: 10.1200/JCO.2005.05.116. Epub 2005 Feb 28. PMID: 15738536.
- Mhaskar 2017** Mhaskar_R, Kumar_A, Miladinovic_B, Djulbegovic_B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD003188.
- 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 marca 2021 r.
- NFZ 28/2021** Zarządzenie Nr 28/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 59/2021** Zarządzenie Nr 59/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- 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
- PL Xgeva 2021** Program Lekowy „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)”
- 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 Jun;25(6):1845-1851. doi: 10.1007/s00520-017-3583-1. Epub 2017 Jan 24. PMID: 28120114; PMCID: PMC5403861.
- Raje 2018** Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legiec W, Krejčí M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease

- treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370-381.
- Raport PCM NFZ 2019** Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Narodowy Fundusz Zdrowia. Warszawa, grudzień 2019.
https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf
- Rosen 2003** Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman JJ. 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. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3150-7. doi: 10.1200/JCO.2003.04.105. PMID: 12915606.
- RP 85/2018** Rekomendacja nr 85/2018 z dnia 26 września 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 6 tabl., Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 4 tabl, Mavenclad, cladribinum, tabletki, 10 mg, 1 tabl., w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10: G35)”. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecania_mz/2018/121/REK/RP_85_2018_Mavenclad.pdf
- Saad 2002** Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 2;94(19):1458-68. doi: 10.1093/jnci/94.19.1458. PMID: 12359855.
- Saad 2004** Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Jun 2;96(11):879-82. doi: 10.1093/jnci/djh141. PMID: 15173273.
- Statystyka NFZ** Portal Statystyki NFZ prezentujący zbiór danych znajdujących się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia. Dostęp on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- Stopeck 2010** Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Vinięgra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 10;28(35):5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21060033.
- 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 tumors and bone metastases in the United States. *Journal of Medical Economics* 2020; 23(1): 37-47.
- Svensson 2017** Svensson E, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Rørth MR, Sørensen HT. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017 Sep 11;7(9):e016022. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016022. PMID: 28893744; PMCID: PMC5595184.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.