



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Podanie denosumabu (Xgeva<sup>®</sup>) w zapobieganiu  
powikłaniom kostnym (złamania patologiczne,  
konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia  
kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów  
operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów  
litych do kości**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-25/2011

Warszawa, czerwiec 2012

W przygotowaniu raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED]

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

1. Prof. dr hab. n. med. [REDACTED]
2. Dr n. med. [REDACTED]
3. Prof. dr hab. n. med. [REDACTED]
4. Dr n. med. [REDACTED]
5. Dr n. med. [REDACTED]
6. Dr n. med. [REDACTED]
7. Prof. dr hab. n. med. [REDACTED]
8. Prof. dr hab. n. med. [REDACTED]

Otrzymano opinie od wszystkich ekspertów. Prof. dr hab. n. med. [REDACTED], dr n. med. [REDACTED] oraz dr n. med. [REDACTED] zadeklarowali konflikt interesów.

---

Zastosowane skróty:

<b>Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BPI</b>	Skala oceny natężenia i wpływu bólu na codzienne życie (Brief Pain Inventory)
<b>BSAP</b>	Specyficzna dla kości fosfataza alkaliczna (Bone Specific Alkaline Phosphatase)
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>confidence interval</i> - przedział ufności
<b>EAU</b>	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology)
<b>ECOG</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology)
<b>HCM</b>	ang. <i>hypercalcemia in cancer metastasis</i> - hiperkalcemia w chorobie nowotworowej
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Iloraz hazardów; hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka, ryzyko zdrowotne
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessmen</i> - Ocena Technologii Medycznych
<b>i.v.</b>	ang. <i>Intravenously</i> - dożylnie
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie (Intravenous)
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention-to-Treat</i> - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MD</b>	ang. <i>mean difference</i> - średnia różnic
<b>ND</b>	nie dotyczy
<b>NCCN</b>	ang. National Comprehensive Cancer Network
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>

---

<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego.
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu.
<b>ONJ</b>	Martwica kości szczęki (ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i> , ONJ)
<b>OR</b>	ang. <i>Odds Ratio</i> - iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej).
<b>ORR</b>	ang. <i>Overall Response Rate</i> - ogólna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> - całkowity czas przeżycia
<b>p</b>	Wartość p/współczynnik istotności statystycznej - prawdopodobieństwo, z jakim zaobserwowana lub większa różnica pomiędzy badanymi grupami może być dziełem przypadku, przy założeniu, że w rzeczywistości różnica ta nie istnieje.
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
<b>PD</b>	and. <i>progressive disease</i> - progresja choroby
<b>PSA</b>	Swoisty antygen sterczowy (Prostate Specific Antygen)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALYs</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> - lata życia skorygowane jakością
<b>QoL</b>	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia chorych
<b>RANK</b>	Receptor aktywujący czynnik jądrowy $\kappa$ B (Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B)
<b>RANKL</b>	Ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy $\kappa$ B (Receptor activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B ligand)
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> - badanie kliniczne z randomizacją
<b>RR</b>	ang. <i>Response Rate</i> - odsetek odpowiedzi na leczenie
<b>RR</b>	ang. <i>Remission Rate</i> - odsetek remisji
<b>RR, RRR</b>	ang. <i>Relative Risk, Relative Risk Reduction</i> - ryzyko względne, redukcja ryzyka względnego
<b>SD</b>	ang. <i>Stable Disease</i> - stabilna choroba
<b>SMR</b>	Zapadalność na powikłania kostne (Skeletal Morbidity Rate)
<b>SRE</b>	Powikłania kostne (z wyłączeniem hiperkalcemii) (Skeletal Related Events, without hiperkalcemia)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28

---

	ustawy o refundacji
<b>uNTx/Cr</b>	Moczowy N- telopeptyd korygowany o kreatyninę
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> - Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WMD</b>	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> - Średnia ważona różnica
<b>Wytyczne</b>	„Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

---

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o ocenie.....	8
2. Problem decyzyjny .....	10
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	17
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	18
2.2.1. Istotność ocenianej technologii medycznej.....	18
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych.....	19
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	22
2.3.1. Interwencje .....	22
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	22
2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena.....	22
2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	22
2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią .....	23
2.3.2. Komparatory .....	23
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych .....	27
2.3.2.2. Interwencje, które wg ekspertów klinicznych w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą.....	27
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych .....	28
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych .....	28
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych.....	29
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	31
3. Opinie ekspertów .....	34
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	36
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	38
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	42
5. Finansowanie ze środków publicznych.....	46
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	46
5.2. Stan finansowania technologii ocenianej ze środków publicznych w innych krajach .....	48
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	50
6.1. Analiza kliniczna .....	50
6.1.1. Metodyka analizy klinicznej.....	50
6.1.2. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	51
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej .....	55

---

6.1.3.1. Skuteczność kliniczna.....	55
6.1.3.2. Bezpieczeństwo .....	63
6.2. Zagadnienia ekonomiczne i wpływ na system ochrony zdrowia .....	73
7. Podsumowanie .....	81
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	81
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	84
8. Piśmiennictwo.....	89
9. Aneks .....	93
9.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej .....	93

## 1. Podstawowe informacje o ocenie

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 11-12-05; MZ-PLA-460-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2012-09-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

**Podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.**

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej



---

*Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)*

Nie dotyczy

---

*Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia*

Nie dotyczy

---

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Denosumab (Xgeva®)

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

**Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.**

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

**Ministerstwo Zdrowia** (zlecenie z urzędu)

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

**Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda, Holandia**

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

1. **ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA**
2. **ACTAVIS GROUP PTC EHF, NORWEGIA**
3. **BAYER SCHERING PHARMA AG, NIEMCY**
4. **FARMACOM SP. Z O.O., POLSKA**
5. **HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA**
6. **MEDAC GMBH, NIEMCY**
7. **NOVARTIS EUROPHARM LIMITED, WIELKA BRYTANIA**
8. **NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY**
9. **RATIOPHARM GMBH, NIEMCY**
10. **STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY**
11. **TORREX CHIESI PHARMA GMBH, AUSTRIA**
12. **VIPHARM S.A., POLSKA**

## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny** dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust.2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z póź. zm.) w przedmiocie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie **denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.**

Pismem znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, z dnia 05.12.2011r. Minister Zdrowia określił termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiotowej sprawie do 30 czerwca 2012r. Pismem z dnia 05.03.2012, znak: MZ-PLA-460-12508-40/GB/11, termin ten został przesunięty na koniec września 2012r.

W dniu 9 marca 2012 roku Agencja zwróciła się do podmiotu odpowiedzialnego dla leku Xgeva (denosumab) – firmy Amgen Sp z o. o., z prośbą o przekazanie analiz HTA dotyczących świadczenia opieki zdrowotnej: „podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”, oraz z prośbą o przekazania informacji o możliwości ich przedłożenia do dnia 30.03.2011r. Pismem z dnia 13 marca 2012 roku podmiot odpowiedzialny poinformował o złożeniu do Ministra Zdrowia wniosku refundacyjnego we wskazaniu: **zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczolu krokowego z przerzutami do kości.** Firma poinformowała również, iż jest w trakcie przygotowywania analiz w odniesieniu do wskazania: **zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości,** niemniej niemożliwym będzie przedłożenie ich do Agencji w wyznaczonym terminie.

W związku z dalszą korespondencją pomiędzy Agencją a podmiotem odpowiedzialnym, w trakcie której ustalono, iż przedstawienie analiz we wskazaniu „**zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości**” przez podmiot odpowiedzialny nie będzie możliwe wcześniej niż na początku IV kwartału tego roku, pismem z dnia 21.05.2012r. (znak: AOTM-OT-431-25(15)/LB/2011) wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację **przeprowadzenia przez AOTM oceny skróconej,** zawierającej analizę efektywności klinicznej, analizę bezpieczeństwa, przeprowadzoną w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowych technologii medycznych w latach 2010-2011 (o ile zostaną przekazane przez Fundusz). Minister Zdrowia pismem z dnia 22.05.2012r., znak: MZ-PL-460-14444-14/GB/12 wyraził zgodę na zaproponowany w piśmie sposób realizacji zlecenia, zakładając, że uzyskane w ten sposób informacje będą wystarczające dla Rady Przejrzystości do wydania stanowiska oraz dla Prezesa do wydania rekomendacji.

Dodatkowo, pismem z dnia 18.04.2012r., znak: MZ-PLA-460-12499-164/LP/12, Minister Zdrowia przekazał wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab), 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: **zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczolu krokowego z przerzutami do kości,** który obecnie jest w trakcie oceny przez AOTM.

### 2.1. Problem zdrowotny

Rak jest główną przyczyną śmierci u kobiet i drugą najczęstszą przyczyną zgonów u mężczyzn. Spośród wszystkich nowotworów największą liczbą zgonów charakteryzują się: rak piersi, prostaty, płuc i jelita grubego. W większości przypadków śmierć nie jest spowodowana przez guza pierwotnego, ale przez przerzuty lub powikłania. Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego rak piersi, prostaty, płuc, pęcherza moczowego, tarczycy i nerki rozprzestrzenia się najczęściej. Rak

niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę. Zajęcie kości przez nowotwór może powodować silne bóle kości, złamania patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego, co jeszcze bardziej zmniejsza jakość życia pacjenta. Zabiegi, które mają na celu łagodzenie, zapobieganie lub opóźnianie tego zdarzenia dają możliwość poprawy jakości życia pacjenta.<sup>21</sup>

Następstwa przerzutów nowotworowych do kości nie wiążą się bezpośrednio z obecnością komórek nowotworu. Niedostatek lub nadmiar tkanki kostnej i ich następstwa są wynikiem braku równowagi między osteoklastami a osteoblastami. Zaburzenie równowagi i zwiększenie aktywności osteoklastów (najczęściej) lub osteoblastów w przebiegu nowotworów dokonuje się za pośrednictwem czynników wydzielanych przez komórki nowotworowe, do których zaliczają się: białko parathormonopodobne (PTHrP, parathormon-related protein), transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ , transforming growth factor  $\alpha$ ), interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu (TNF, tumor necrosis factor) i inne.<sup>21</sup>

Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SRE, skeletal-related events). Zmiany kostne mogą się bezpośrednio wiązać z obecnością w kościach komórek nowotworowych, ale mogą również występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. antyestrogeny i inhibitory aromatazy u chorych na raka piersi lub analogi gonadoliberyny u chorych na raka gruczołu krokowego).<sup>35</sup>

Niezależnie od patogenezы ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są:

- złamanie patologiczne kręgow lub innych kości;
- ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu
- hiperkalcemia;
- wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.<sup>21,33,49,54</sup>

## **Przegląd typów nowotworów z częstym rozprzestrzenianiem się do kości**

### **Nowotwór złośliwy sutka (C50)**

#### Epidemiologia

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury ok. 22%; standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 47/100 tys.). W latach 1999-2008 współczynnik ten wzrósł o 8,3/100 tys. Rak piersi u mężczyzn występuje bardzo rzadko – w 2008 roku zanotowano 119 przypadków nowych zachorowań. W Polsce rak piersi jest przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet. Od początku lat 60. XX wieku obserwuje się w Polsce rosnącą umieralność na ten nowotwór. W 2008 roku zarejestrowano 5362 zgony z powodu raka piersi (wskaźnik struktury 13,1%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w 2008 roku 14,7/100 tys.<sup>26</sup>

Według innego źródła (Szczeklik 2011) w 2008 roku zarejestrowano w Polsce 14 576 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 44,2/100 tys.) i 5362 zgony z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 14,8/100 tys.).<sup>54</sup>

Poniżej przedstawiono dane KRN odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka piersi w 2009 roku.

**Tabela 1. Epidemiologia występowania raka piersi w Polsce w 2009 roku. Dane KRN**

	Liczba	Współczynnik surowy /100 tys.	Współczynnik standaryzowany /100 tys.	Częstość
Zachorowania	15 752	79,8	50,4	22,77%
Zgony	5 242	26,6	14,1	12,82%

## Etiologia

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest wiek > 35r.ż roku życia, a w dalszej kolejności: wczesny wiek pierwszej miesiączki (przed 11 rokiem życia), późny wiek menopauzy (po 55 roku życia), późny wiek pierwszej ciąży (po 35 roku życia) lub bezdzietność, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*).<sup>26</sup>

Około 0,5% kobiet ma przerzuty w chwili rozpoznania, natomiast u około 4,7% następuje rozwój przerzutów do kości w ciągu pięciu lat. Pojawienie się przerzutów do kości wiąże się z ogólnym zmniejszeniem mediany czasu przeżycia. Jednakże ogólne przeżycie w większym stopniu zależy od obecności przerzutów do narządów miękkich. Rak piersi najczęściej rozprzestrzenia się do kości, wątroby, płuc i mózgu. Szacuje się, że chorzy na raka piersi z przerzutami tylko do kości przeżywają sześć miesięcy dłużej niż ci, z przerzutami do kości i przerzutami poza kością (2,1 lat w porównaniu do 1,6 lat).<sup>26</sup>

## **Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61)**

### Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Dane epidemiologiczne dotyczące RGK przedstawiono w tabeli poniżej. Wykrywalność RGK w ostatnim 10-leciu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczenia stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowych raków).<sup>26</sup>

Według innego źródła (*Szczeklik 2011*) RGK stanowi 12,7% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2008 roku współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 29,9/100 tys. (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe), a współczynnik umieralności 12,9/100 tys. Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 rż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej jest zbliżona na całym świecie.<sup>54</sup>

Poniżej przedstawiono dane KRN odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka gruczołu krokowego w 2009 roku.

**Tabela 2. Epidemiologia występowania raka gruczołu krokowego w Polsce w 2009 roku. Dane KRN**

	Liczba	Współczynnik surowy /100 tys.	Współczynnik standaryzowany /100 tys.	Częstość
Zachorowania	9 142	49,6	32,8	13,28
Zgony	4 042	21,9	13,1	7,71%

### Etiologia

Do najważniejszych czynników ryzyka należą: wiek (RGK rozpoznaje się zwykle po 65. rż.) oraz uwarunkowania genetyczne (kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczące mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK). Dziedziczny RGK jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej trzech krewnych pierwszej linii lub u co najmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat.<sup>54</sup>

Ponad 95% RGK stanowią gruczolakoraki. Zwykle powstają w strefie obwodowej stercza, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej i najczęściej są wieloogniskowe. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerwowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych,

co przyczynia się do powstawania wodonercza i niewydolności nerek. Znaczemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zasłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości gładkich.<sup>54</sup>

Rak prostaty często rozwija się do kości. W momencie rozpoznania 22% pacjentów ma stadium IV choroby, spośród których u 25% rozwijają się przerzuty. W jednym z badań potwierdzono, że u 90% pacjentów z rakiem prostaty, u których doszło do przerzutów kostnych doszło do zgonu. Przeżywalność jest znacznie ograniczona u pacjentów z RGK z obecnością przerzutów do kości, a 5-letnie przeżycie spada z 56% u pacjentów bez przerzutów do 3% u pacjentów z przerzutami kostnymi.<sup>54</sup>

### Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34)

Pierwotne nowotworów płuca dzieli się ze względu na postaci morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia na: raki niedrobnokomórkowe – 80% (płaskonabłonkowy, gruczołowy, wielkokomórkowy), raki drobnokomórkowe – 20%. Podstawową cechą różnicującą dwie grupy jest podatność na chemioterapię. Raki niedrobnokomórkowe należą do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia. Rak drobnokomórkowy charakteryzuje się natomiast szczególnie szybkim wzrostem, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów oraz znaczną podatnością na chemioterapię, która stanowi podstawową metodę leczenia tego nowotworu.<sup>26</sup>

#### Epidemiologia

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich kilku latach raka płuca rozpoznano u około 15 tys. mężczyzn i około 5500 kobiet (standaryzowane współczynniki zachorowalności odpowiednio, około 52 i 15 / 100 tys. osób). Spośród nowotworów złośliwych rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów mężczyzn i kobiet. W 2008 roku zarejestrowano 22 512 zgonów, w tym 16 880 u mężczyzn i 5632 u kobiet (wskaźnik struktury, odpowiednio, 32,3% i 13,8%). Standaryzowany współczynnik umieralności na 100 tys. osób wyniósł w 2008 roku 61,5 u mężczyzn i 15,5 u kobiet. Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.<sup>26</sup>

Według innego źródła (*Szczeklik 2011*) rak płuca stanowi około 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce w 2008 r. wynosiła około 20 tys. Rak płuca występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (w 2008 roku w Polsce 15 tys. zachorowań wśród mężczyzn i 5 tys. u kobiet). W ciągu ostatnich kilku lat obserwuje się zahamowanie wzrostu zachorowań na raka płuca, ale tendencja ta dotyczy wyłącznie mężczyzn. Średnia wieku zachorowania wynosi 60 lat. Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 11% u kobiet. Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu raka płuca w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły w 2008 roku odpowiednio 61,4/100 tys. i 15,5/100 tys.<sup>54</sup>

Poniżej przedstawiono dane KRN odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka oskrzela i płuca w 2009 roku.

**Tabela 3. Epidemiologia występowania raka oskrzela i płuca w Polsce w 2009 roku. Dane KRN**

	Liczba		Współczynnik surowy /100 tys.		Współczynnik standaryzowany /100 tys.		Częstość %	
	M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	14703	5900	79,8	29,9	53,3	16,7	21,35	8,53
Zgony	16357	5947	88,8	30,1	58,3	16,0	31,21	14,54

## Etiologia

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od czynnego lub biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (około 90% wszystkich zachorowań), a także w nieznacznym stopniu od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz czynników genetycznych. Obecnie zasadnicze znaczenie ma profilaktyka pierwotna, która polega na całkowitej eliminacji narażenia na działanie składników dymu tytoniowego.<sup>26,54</sup>

Rokowanie w przypadku raka płuca jest bardzo słabe. Każdego roku więcej ludzi umiera z powodu raka płuc niż na jakiegokolwiek innego raka (40 osób / 100 tys.). Jednoroczne przeżycie obejmuje około 25% chorujących mężczyzn i około 26% kobiet. Pięcioletnia przeżywalność obejmuje jedynie 7,8% w przypadku mężczyzn i 8,7% u kobiet i dotyczy wcześniej wykrytych nowotworów z możliwością operacyjnego leczenia (chirurgia resekcyjna). Rozprzestrzenianie się nowotworu do kości jest powszechne w przypadku raka płuca. Średnio u około 36% pacjentów z rakiem płuca przerzuty do kości przyczyniają się do wystąpienia wcześniejszego zgonu. Innymi organami, do których rak płuca często nacieka to nadnercza i mózg.<sup>26,54</sup>

Podstawową metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, stosowaną we wczesnych stadiach nowotworu (stopień I i II), jest radykalna resekcja mięszu płucnego. Stopień III raka płuc stanowi niejednorodną grupę, w której można wyróżnić guzy kwalifikujące się do resekcji, guzy o ograniczonej reelekcyjności (stopień IIIA) oraz guzy zazwyczaj nieresekcyjne (stopień IIIB – zwłaszcza, gdy stwierdza się przerzuty w węzłach śródpiersiowych po przeciwnej stronie). Chemioterapia pooperacyjna pozwala uzyskać niewielkie, ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia. Obecnie metoda ta jest stosowana u wybranych chorych po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniu II i IIIA, bez poważnych chorób współistniejących oraz w dobrym stanie ogólnym. Chemioterapię powinno się rozpocząć w ciągu pierwszych 6-8 tygodni po operacji i prowadzić w 3 lub 4 cyklach 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę i winorelbinę. Stosuje się także inne leki: taksoidy, gemcytabinę i pemetreksed. Chemioterapia przedoperacyjna stosowana jest rzadziej i dotyczy wybranych chorych, u których resekcja nowotworu jest uwarunkowana uzyskaniem jego regresji.<sup>26</sup>

Podstawową metodą leczenia drobnokomórkowego raka płuca jest chemioterapia. Do najbardziej aktywnych leków cytotoksycznych należą cisplatyna, karboplatyna, etopozyd, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna (z nich komponowane są schematy chemioterapii). Najczęściej stosuje się skojarzenie cisplatyny lub karboplatyny z etopozydem, rzadziej schemat zawierający winkrystynę, doksorubicynę i cyklofosamid. Leczenie trwa na ogół kilka miesięcy (4-6 cykli).<sup>26</sup>

## **Inne guzy lite**

Prawie każdy nowotwór może powodować przerzuty do kości. Według dostępnych danych około 35-42% spośród wszystkich nowotworów: tarczycy, nerek i pęcherza moczowego może powodować przerzuty do kości. Rak jelita głównie rozprzestrzenia się do wątroby, ale w 6-10% przypadków powoduje także przerzuty do kości. Rak jelita grubego jest trzecią najczęstszą chorobą nowotworową, po raku piersi, prostaty i płuc, ze znaczną liczbą chorych z zajęciem kości. Każdy z nowotworów charakteryzuje się różną pod-klasyfikacją, patofizjologią i różnym sposobem leczenia czy odmiennym rokowaniem. Na przykład rak brodawkowy tarczycy ma bardzo dobre rokowanie w porównaniu do raka anaplastycznego tarczycy. Guzy pęcherza moczowego mogą być powierzchowne i wymagać jedynie leczenia miejscowego (ablacji) lub mogą powodować nacieki do mięśni i wymagać zabiegu radykalnej chirurgii lub radykalnej radioterapii. Dlatego umiejscowienie, droga przerzutów do kości w każdym rodzaju nowotworu zależy od jego pierwotnej lokalizacji, typu komórki, klasyfikacji leczenia i leczenia anty-nowotworowego.<sup>21</sup>

Według jednego z ekspertów klinicznych zajęcie układu kostnego w przebiegu złośliwych nowotworów dotyczy przynajmniej 50% wszystkich chorych. Zmiany kostne najczęściej wstępują u chorych na szpiczaka plazmocytozy (80–100%), raka gruczołu krokowego (70–75%), raka piersi (65–75%), raka tarczycy (50%), raka płuca (30–40%), czerniaka (15–40%) i raka nerki (20–25%).

**Tabela 4. Liczba zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe (często powodujące przerzuty kostne) w 2009 roku – dane KRN**

	Liczba		Współczynnik surowy /100 tys.		Współczynnik standaryzowany /100 tys.		Częstość %	
	M	K	M	K	M	K	M	K
<b>Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (C64)</b>								
Zachorowania	2733	1866	14,8	9,5	10,3	5,5	3,97	2,70
Zgony	1553	984	8,4	5,0	5,5	2,3	2,96	2,41
<b>Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67)</b>								
Zachorowania	4709	1380	25,6	7,0	16,7	3,6	6,84	1,99
Zgony	2499	647	13,6	3,3	8,4	1,4	4,77	1,58
<b>Nowotwór złośliwy tarczycy (C73)</b>								
Zachorowania	359	1712	1,9	8,7	1,5	6,5	0,52	2,47
Zgony	60	174	0,3	0,9	0,2	0,4	0,11	0,43
<b>Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90)</b>								
Zachorowania	503	629	2,7	3,2	1,8	1,6	0,73	0,91
Zgony	532	637	2,9	3,2	1,9	2 1,5	1,02	1,56

### **Patofizjologia przerzutów do kości i następstwa kliniczne przerzutów do kości (osteoliza nowotworowa)**

Struktura kostna zapewnia idealne środowisko dla adhezyjnych komórek nowotworowych. Przepływ krwi przez szpik kostny zapewnia spore możliwości transportu komórek nowotworowych. Z kolei wiele czynników wzrostu zapewnia odpowiednie dla ich wzrostu podłoże. Gdy komórki nowotworowe zostają osadzone w szpiku kostnym, podstawowe procesy fizjologii (przebudowy, rozrostu) kości są zakłócone. Osteoliza nowotworowa to chorobliwe niszczenie kości występujące w otoczeniu przerzutu komórek nowotworowych, które przedostały się do szpiku kostnego.<sup>49</sup>

W zdrowej kości równowaga między procesami jej powstawania i resorpcji (tzw. Remodeling, rozrostu) nie jest zakłócona, ponieważ aktywność osteoblastów i osteoklastów jest zrównoważona. Istnieje kilka schorzeń uwarunkowanych genetycznie, takich jak dziedziczna postępująca osteoliza czy choroba Pageta, w których dochodzi do zachwiania gospodarki wapniowej organizmu. W chorobach związanych ze stanem zapalnym (reumatoidalne zapalenie stawów schorzenia przyzębia), chorobach metabolicznych kości (osteoporoza postmenopauzalna i postteroidowa), a także w wielu nowotworach (szpiczak mnogi, stadium przerzutowe raka piersi, raka gruczołu krokowego lub płuc) dochodzi do stopniowej demineralizacji tkanki kostnej. Proces ten jest spowodowany wzrostem aktywności i liczby osteoklastów. Właściwe funkcjonowanie i dojrzewanie komórek kościogubnych (osteoklastów) regulowane jest przez osteoprotegerynę (OPG), receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-kB (RANK) oraz ligand RANK, czyli RANKL.<sup>49</sup>

U zdecydowanej większości pacjentów cierpiących na zaawansowane stadium wielu nowotworów (m.in. raka piersi, płuc, nerki lub prostaty) pojawiają się przerzuty do kości długich, kręgosłupa, miednicy, żeber i czaszki. Osoby te przeważnie doświadczają dotkliwego bólu związanego z postępującą osteolizą. Jednocześnie występują hiperkalcemia, zwiększenie łamliwości i deformacje tkanki kostnej, czasem ucisk rdzenia kręgowego przez złamane kręgi oraz niedokrwistość. Znaczny wzrost stężenia wapnia we krwi chorych, który jest następstwem rozległej osteolizy, charakteryzuje nie tylko raka piersi i płuc, ale również

szpiczaka mnogiego, raki jajnika i trzustki. Do hiperkalcemii dochodzi w wyniku wytwarzania przez komórki guza białka o działaniu podobnym do parathormonu (PTH-rP).<sup>49</sup>

Zmiany zachodzące w tkance kostnej wskutek powstawania przerzutów dzielone są na osteolityczne (rak piersi, płuc, nerki, szpiczak mnogi) i osteoblastyczne (rak prostaty), przy czym u osób z rakiem płuc i prostaty zaobserwowano dwa typy przekształceń. W sytuacji wydzielania przez komórki nowotworowe cytokin stymulujących osteoklastogenezę, występuje osteoliza, a w przypadku wytwarzania aktywatorów procesu mineralizacji dochodzi do przekształceń osteoblastycznych. Postępująca degradacja kości jest ściśle związana z zachwianiem równowagi w układzie RANK/RANKL/OPG.<sup>49</sup>

#### Przekształcenia osteolityczne towarzyszące nowotworom:

W przebiegu nowotworów występują najczęściej zmiany osteolityczne, które zwykle prowadzą do powstania tzw. „błędne koła” – wzajemnych interakcji między komórkami nowotworowymi, osteoklastami i osteoblastami. Następstwem tych oddziaływań jest niszczenie kości oraz nasilona proliferacja komórek guza. Do syntetyzowanych przez nowotwór czynników pobudzających różnicowanie, namnażanie i aktywację komórek kościogubnych należą IL-1, -6, -8, -11, TNF, sRANKL, M-CSF, TGF- $\beta$ , VEGF, MMP, PTH, PTH-rP i prostaglandyny. IL-1, -6, -8 i TNF są cytokinami mogącymi stymulować osteoklastogenezę w sposób niezależny od RANKL, podczas gdy M-CSF wzmagają wytwarzanie RANKL przez komórki podścieliska i przedłużają funkcjonowanie osteoklastów blokując ich apoptozę.<sup>49</sup>

W następstwie osteolizy nowotworowej osteoklasty syntetyzują kilka czynników wzrostu, w tym BMP, IGF-1, TGF- $\beta$  i bFGF. Wzmagają one proliferację komórek nowotworowych, co prowadzi do sekrecji większej ilości czynników proosteolitycznych. TGF- $\beta$  i uwolnione jony Ca<sup>2+</sup> stymulują komórki nowotworowe do wydzielania PTH-rP, które aktywuje osteoblasty do ekspresji RANKL. W ten sposób dochodzi do zamknięcia „błędne koła” autostymulacji rozkładu kości w przebiegu nowotworu.<sup>49</sup>

W raku piersi głównym czynnikiem odpowiedzialnym za pobudzenie osteoklastogenezы jest PTH-rP, który zwiększa ekspresję RANKL i obniża poziom OPG. Komórki guza nie wytwarzają RANKL, mogą za to wpływać na komórki szpiku kostnego lub osteoblasty zwiększając jego syntezę. Oprócz PTH-rP, komórki nowotworowe syntetyzują kilka cytokin oddziałujących na różnicowanie osteoklastów, takich jak IL-1, -6, -11, PGE<sub>2</sub>, TNF, LIF i OPG.<sup>49</sup>

U osób z rakiem płuca większość zmian chorobowych zachodzących w kościach ma charakter osteolityczny. Potwierdziły to badania *in vitro*, wykazujące wydzielanie przez komórki nowotworowe RANKL, IL-1, IL-8, PTHrP i TNF. Nielicznym w tym przypadku przekształceniom osteoblastycznym sprzyjają, wytwarzane przez komórki nowotworowe, BMP-2, BMP-4 oraz OPG.<sup>49</sup>

#### Przekształcenia osteoblastyczne towarzyszące nowotworom

W przebiegu rozwoju niektórych nowotworów w kościach może dochodzić także do przekształceń osteoblastycznych, które zachodzą w wyniku sekrecji przez komórki nowotworowe licznych stymulatorów osteogenezy. Należą do nich czynniki wzrostu (BMP, IGF-1, IGF-2, IL-6, TGF- $\beta$ , PDGF, FGF-1, FGF-2, FGF-8, VEGF), a także inne związki, takie jak białko Wnt, ET-1, OPG, uPA, MDA-BF-1 oraz PSA. Z kolei zaktywowane osteoblasty wydzielają TGF- $\beta$ , BMP i VEGF, które pobudzają rozwój guza.<sup>49</sup>

Komórki raka prostaty charakteryzuje zarówno nadmierne wytwarzanie RANKL, który wiążąc się bezpośrednio z RANK, indukuje dojrzewanie osteoklastów, jak i synteza czynników biorących udział w formowaniu kości, czyli BMP, TGF- $\beta$  i OPG. Komórki nowotworowe poza syntezą RANKL i OPG są zdolne do wydzielania RANK, IL-11, IGF-1, PDGF, FGF, VEGF, MDA-BF-1, uPA oraz PSA. W zaawansowanej, inwazyjnej postaci raka prostaty, wszystkie elementy układu RANK/RANKL/OPG ulegają znaczącej ekspresji w porównaniu z wyjściową postacią nowotworu, przy czym poziom OPG jest stosunkowo najwyższy. Dochodzi również do wzmożonej sekrecji endoteliny 1 (ET-1), co prowadzi do wzrostu liczby osteoblastów, zwiększonej mineralizacji, spadku mobilności osteoklastów oraz pobudzenia wydzielania innych czynników wzrostu o charakterze osteogennym.<sup>49</sup>



### **Terapie stosowane w walce z osteolizą nowotworową**

W leczeniu zaburzeń metabolizmu kostnego obiecujące są dane dotyczące stosowania leków antyresorpcyjnych (bifosfonianów) oraz przeciwciał monoklonalnych (denosumab) skierowanych przeciwko RANKL. Bifosfoniany, hamując dojrzewanie preosteoklastów i aktywność dojrzałych osteoklastów oraz indukując ich apoptozę, przyczyniają się do redukcji zmian osteolitycznych występujących w wielu nowotworach. Związki te obniżają syntezę RANKL i wzmagają wytwarzanie OPG. Ponadto bifosfoniany nie tylko stymulują apoptozę komórek nowotworowych i zmniejszają ich proliferację, ale również wyraźnie ograniczają zdolności przerzutowe guza. Wśród bifosfonianów dużą efektywność antyresorpcyjną wykazują klodronian (rak piersi, szpiczak mnogi), ibandronian (rak piersi), pamidronian (rak piersi, szpiczak mnogi), kwas zoledronowy (rak prostaty, piersi, szpiczak mnogi).<sup>21,26,33,35,49,54</sup>

Zastosowanie ludzkich przeciwciał monoklonalnych wysoce swoistych wobec RANKL (denosumab, AMG 162) blokuje wiązanie RANKL do RANK i tym samym utrudnia osteoklastogenezę. Skuteczność antyosteolityczna tych immunoglobulin, jest potwierdzana w badaniach klinicznych u pacjentów chorujących na raka prostaty i piersi lub szpiczaka mnogiego.<sup>21,26,33,35,49,54</sup>

Wykorzystanie raloksyfenu, będącego przedstawicielem leków z grupy SERM (selective estrogen response modulators) nie tylko ogranicza degradację kości, ale dodatkowo minimalizuje niebezpieczeństwo wystąpienia raka piersi. U kobiet w wieku postmenopauzalnym przyjmujących raloksyfen przez 8 lat zaobserwowano 66% redukcję ryzyka zachorowania na inwazyjną postać raka piersi w porównaniu z grupą kontrolną.<sup>21,26,33,35,49,54</sup>

#### **2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia**

Tabela poniżej przedstawia skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych**

	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych	Niezdolność do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia
	X			X	X
			X	X	X
	■	■	■	■	■
	X	X	X		
	I	■	■	■	■
	I	I	I	■	I

	X			X	X
	X	X	X	X	X

**Uzasadnienie eksperta:**

- [redacted] – „Pojawienie się tych powikłań kostnych jest związane z obniżeniem jakości życia i przyczynia się do wcześniejszej niepełnosprawności chorych. Konsekwencją złamań patologicznych jest przewlekły ból i konieczność unieruchomienia. Najbardziej poważnym, z punktu widzenia klinicznego, następstwem obecności przerzutów jest uszkodzenie rdzenia kręgowego, które może doprowadzić do niedowładów, zaburzeń zwieraczowych lub paraliżu. Pojawienie się powikłań kostnych ma również wpływ na przeżycie pacjenta”.
- [redacted] – „Wyniki randomizowanych badań klinicznych”.
- [redacted] – „Obecność przerzutów kostnych to ograniczenie aktywności, niezdolności do pracy, konieczność leczenia powikłań”.
- [redacted] – „Złamania patologiczne z powodu przerzutowych zmian kostnych w przebiegu trudnego leczenia prowadzą do w/w następstw”.
- [redacted] – „Udowodnione zmniejszenie ryzyka względnego SRE na korzyść denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym”.

**2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej**

Podstawowe informacje na temat substancji leczniczej oraz zagadnienia rejestracyjne dotyczące produktu leczniczego Xgeva® zostały przedstawione są w rozdziale 2.3.1

**2.2.1. Istotność ocenianej technologii medycznej**

Tabela poniżej przedstawia istotność ocenianej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tabela 6. Istotność ocenianej technologii wg ekspertów klinicznych**

	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
[redacted]				X
[redacted]				X
[redacted]	I	I	I	I
[redacted]			X	X
[redacted]	I	I	I	■
[redacted]	I	I	I	■

			X	X
			X	X

**Uzasadnienie eksperta:**

- [redacted] – „Zapobieganie powikłaniom kostnym umożliwia poprawę jakości życia pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym. Denosumab wydłuża czas do pierwszego i kolejnych powikłań kostnych wykazując w tym wyższą bądź nie gorszą skuteczność jak kwas zoledronowy. Pozwala to opóźnić czas do pojawienia się niepełnosprawności i poprawić jakość życia. Mimo statystycznie wyższej skuteczności denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego w badaniu z rakiem stercza i rakiem piersi nie obserwowano różnic między lekami w przeżyciu całkowitym. Podobne obserwacje poczyniono w badaniu z pozostałymi guzami litymi”.
- [redacted] – „Wyniki randomizowanych badań klinicznych”.
- [redacted] – „Poprawa jakości życia, obniżenie zgonów z powodu choroby nowotworowej”.
- [redacted] – „Powikłania kostne skracają przeżywalność i obniżają jakość życia”.

**2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych**

W rozpatrywanym wskazaniu klinicznym świadczeniami alternatywnymi są leki z grupy bisfosfonianów. Technologie te zostały opisane w punkcie 2.3.2

**2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej**

Poniżej przedstawiono dane KRN odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na wybrane nowotwory złośliwe (często powodujące przerzuty kostne) w 2009 roku. Szczegółowe dane epidemiologiczne w odniesieniu do guzów litych przedstawione są w pkt 2.1. w części ‘epidemiologia’.

**Tabela 7. Epidemiologia występowania nowotworu: oskrzela i płuca, piersi, gruczolu krokowego, nerki, tarczycy, pęcherza moczowego i szpiczaka mnogiego w Polsce w 2009 roku. Dane KRN**

	Liczba		Współczynnik surowy /100 tys.		Współczynnik standaryzowany /100 tys.		Częstość %	
	M	K	M	K	M	K	M	K
<b>Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34)</b>								
Zachorowania	14703	5900	79,8	29,9	53,3	16,7	21,35	8,53
Zgony	16357	5947	88,8	30,1	58,3	16,0	31,21	14,54
<b>Nowotwór złośliwy sutka (C50)</b>								
Zachorowania	-	15 752	-	79,8	-	50,4	-	22,77
Zgony	-	5 242	-	26,6	-	14,1	-	12,82
<b>Nowotwór złośliwy gruczolu krokowego (C61)</b>								
Zachorowania	9 142	-	49,6	-	32,8	-	13,28	-
Zgony	4 042	-	21,9	-	13,1	-	7,71%	-
<b>Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (C64)</b>								

Zachorowania	2733	1866	14,8	9,5	10,3	5,5	3,97	2,70
Zgony	1553	984	8,4	5,0	5,5	2,3	2,96	2,41
<b>Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego (C67)</b>								
Zachorowania	4709	1380	25,6	7,0	16,7	3,6	6,84	1,99
Zgony	2499	647	13,6	3,3	8,4	1,4	4,77	1,58
<b>Nowotwór złośliwy tarczycy (C73)</b>								
Zachorowania	359	1712	1,9	8,7	1,5	6,5	0,52	2,47
Zgony	60	174	0,3	0,9	0,2	0,4	0,11	0,43
<b>Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90)</b>								
Zachorowania	503	629	2,7	3,2	1,8	1,6	0,73	0,91
Zgony	532	637	2,9	3,2	1,9	2 1,5	1,02	1,56

Źródło: Dane KRN 2012. <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

Dodatkowo przedstawiono dane DGL NFZ odnoszące się do liczby chorych na nowotwory złośliwe z możliwymi przerzutami kostnymi – leczonych denosumabem (Xgeva®) oraz dane wskazujące na ogólną liczbę chorych na złośliwego raka gruczołu krokowego i wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego.

**Tabela 8. Liczba pacjentów leczonych denosumabem (Xgeva®) w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w 2011 i 2012 roku. Dane DGL NFZ**

Nowotwór (icd-10)	Liczba leczonych	
	2011	2012 (do kwietnia)
Zmiany przekraczające granice części nosowej gardła (C11.8)	-	1
Zmiana przekraczająca granice wargi, jamy ustnej i gardła (C14.8)	1	-
Żołądek, nieokreślony (C16.9)	1	1
Nowotwór złośliwy odbytnicy (C20)	-	1
Trzustka, nieokreślona (C25)	-	1
Oskrzele lub płuco, nieokreślone (C34)	-	2
Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8)	1	1
Oskrzele lub płuco, nieokreślone (C34.9)	-	3
Oplucna (C38.4)	-	1
Międzybłoniak opłucnej (C45.0)	-	1
Tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone (C49)	-	1
Tkanka łączna i tkanka miękka miednicy (C49.5)	1	-
Tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone (C49.9)	-	1
Nowotwór złośliwy sutka (C50)	10	28
Brodawka i otoczka brodawki sutkowej (C50.0)	2	6
Centralna część sutka (C50.1)	1	1
Ćwiartka górna wewnętrzna sutka (C50.2)	2	2
Ćwiartka dolna wewnętrzna sutka (C50.3)	-	1

Ćwiartka górna zewnętrzna sutka (C50.4)	3	8
Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka (C50.5)	1	1
Zmiana przekraczająca granice sutka (C50.8)	2	5
Sutek, nieokreślony (C50.9)	11	25
Trzon macicy, nieokreślone (C54.9)	1	1
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61)	18	30
Jądro, nieokreślone (C62)	-	1
Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (C64)	3	5
Pęcherz moczowy, nieokreślony (C67.9)	1	2
Nowotwór złośliwy tarczycy (C73)	-	1
Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80)	-	2
<b>Łączna liczba pacjentów leczona denosumabem (Xgeva®)</b>	<b>59</b>	<b>133</b>

**Tabela 9. Ogólna liczba chorych na złośliwego raka gruczołu krokowego i wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego w 2010 i 2011 roku. Dane DGL NFZ**

Nowotwór (icd-10)	Liczba leczonych	
	2010	2011
Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61)	72 872	78 792
Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego (C79.5)	2 044	2 378

Według danych DGL NFZ w 2011 roku w Polsce denosumab otrzymywało 59 chorych, natomiast do kwietnia 2012 roku liczba ta wzrosła do 133. Ogólna liczba chorych na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego wyniosła 72 872 w 2010 i 78 792 w 2011 roku. Z kolei ogólna liczba chorych na wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego kształtowała się na poziomie 2 044 w 2010 i 2 378 w 2011 roku.

Ponadto dołączono dane epidemiologiczne dostarczone przez ekspertów klinicznych.

█ – „Rak stercza został rozpoznany w Polsce w 2009 roku w 9 142 przypadkach, zanotowano 4042 zgonów (Krajowy Rejestr Nowotworów). Chorobowość jest oceniana w krajach europejskich na około 78,9/100 000. Rak nerki został rozpoznany w Polsce w 2009 roku u 1380 kobiet i 4709 mężczyzn, zgony zanotowano u 647 kobiet i u 2499 mężczyzn (Krajowy Rejestr Nowotworów). Chorobowość jest oceniana w krajach europejskich na około 9,0/100 000. Nie ma danych dotyczących pacjentów z przerzutami do kości. Prawdopodobnie większość pacjentów z zaawansowanym rakiem stercza i rakiem nerek ma przerzuty do kości”.

█ – „Rak piersi: Wg. Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w roku 2009 stwierdzono 15.752 nowych zachorowań na tą chorobę. Uwzględniając przeżycia 5-cio letnie na poziomie 70% można szacować, że chorobowość będzie kształtowała się na poziomie ok.75.000 chorych. Ponieważ przerzuty do układu kostnego stwierdza się u 65 – 75% chorych, to liczba pacjentek wymagających leczenia wyniesie ok. 52.000. Rak płuca: Wg. KRN w roku 2009 stwierdzono 20.603 nowe zachorowania (14.703 u mężczyzn i 5.900 u kobiet. Uwzględniając czas przeżycia chorobowość można oszacować na ok. 50.000. Ok. 30 – 40 % chorych będzie miało przerzuty do kości, czyli ok. 20.000”.

█ – „Rak stercza około 10 tys./rok”.

█

– „Wskazania do zastosowania w/w technologii medycznej; przerzuty kostne w przebiegu leczenia raka nerki i pęcherza moczowego. Zachorowalność na raka nerki kobiet(K) i mężczyzn(M) w Polsce wg. KRN w 2009 roku - 1856 K i 2733 M a śmiertelność - 984K i 1533M. Zachorowalność na raka pęcherza moczowego w 2009 roku - 1380K i 4709M a śmiertelność 647K i 2499M. Brak danych z NFZ na temat leczenia w/w chorych z powodu współistniejących przerzutów kostnych. Oszacowania własne, co do wskazań klinicznych i akceptowania w/w technologii, którą możemy zastosować u około 25% chorych na raka nerki i pęcherza moczowego w zaawansowanych stadiach choroby tzn grup, u których wystąpił zgon w danym roku”.

– „Częstość występowania przerzutów do kości u chorych z rakiem płuca wynosi 40% z rakiem piersi 70%. U mężczyzn rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym /ponad 20%/ a pęcherza piętym, rak nerki 7”.

### 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

#### 2.3.1. Interwencje

**Nazwa Produktu Leczniczego:** Denosumab (XGEVA®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości

**Kod ATC:** M05BX04

**Mechanizm działania:** denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uniemożliwiającym dojrzewanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów. Przeciwciało skierowane jest przeciwko RANKL (ligandowi receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B) wiążąc się z tą cząsteczką z dużym powinowactwem i swoistością. Zapobiega to aktywacji RANK (receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B) na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. To działanie uniemożliwia interakcje RANKL/RANK na ich powierzchni, co zmniejsza resorpcję kości.

**Wskazania rejestracyjne:** zapobieganie SRE (złamaniom patologicznym, radioterapii kości, uciskowi rdzenia kręgowego, zabiegowi chirurgicznemu kości) u dorosłych pacjentów z guzami litymi, u których występują przerzuty do kości.

**Dawkowanie i sposób podawania:** zalecana dawka to 120 mg. Lek podawany jest podskórnie co 4 tygodnie w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Konieczna jest suplementacja wapnia (500 mg) i witaminy D (400 IU), chyba że doszło do wystąpienia hiperkalcemii.<sup>12</sup>

##### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Rejestracja: pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu XGEVA® zostało wydane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w dniu 18 listopada 2010 roku, natomiast przez Komisję Europejską (EMA) w dniu 11 lipca 2011.<sup>12</sup>

##### 2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

**Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.**

##### 2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela poniżej przedstawia wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tabela 10. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych**

	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie
	Rak stercza, rak nerki
	Rak piersi, rak płuca
	Rak stercza, rak piersi
	„Przerzuty kostne w przebiegu leczenia raka nerki i pęcherza moczowego”
	„Rak płuca, rak piersi, rak pęcherza moczowego, rak nerki”

#### 2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią

W omawianym wskazaniu Xgeva (denosumab), 120 mg nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

Źródło: AOTM <http://www.aotm.gov.pl/>

#### 2.3.2. Komparatory

Na podstawie opinii ekspertów i rekomendacji klinicznych, ustalono, że komparatorami dla denosumabu w rozpatrywanym wskazaniu (zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości) mogą być:

- Kwas zoledronowy
- Klodronian
- Pamidronian

#### **Kwas zoledronowy**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** bisfosfoniany

**Kod ATC:** M05 BA08

**Mechanizm działania:** polega na inhibicji resorpcji kości przez osteoklasty. Kwas zoledronowy ma duże powinowactwo do zmineralizowanej kości. Dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje niewyjaśniony. Kwas zoledronowy hamuje resorpcje nie zaburzając przy tym mechanizmu tworzenia i mineralizacji kości.

**Wskazania do stosowania:** zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacja kości, hiperkalcemia) występującym u pacjentów z

---

zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości, leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową.<sup>13</sup>

### **Kludronian**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** bisfosfoniany

**Kod ATC:** M05 BA02

**Mechanizm działania:** zmniejsza resorpcję kości przez wpływ na osteoklasty. Mechanizm działania hamującego resorpcję kości u człowieka nie został całkowicie poznany. Nie wpływa na proces mineralizacji. Zwiększa wytrzymałość tkanki kostnej, zmniejsza stężenia wapnia we krwi (w przypadku hiperkalcemii).

**Wskazania do stosowania:** hiperkalcemia w chorobach nowotworowych; osteoliza spowodowana chorobą nowotworową; zmniejszenie częstotliwości występowania przerzutów do kości w pierwotnym raku piersi.<sup>10</sup>

### **Pamidronian**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** bisfosfoniany

**Kod ATC:** M05 BA03

**Mechanizm działania:** polega na hamowaniu resorpcji tkanki kostnej. In vitro lek wiąże się silnie z kryształami hydroksyapatytu i hamuje zarówno formowanie się, jak i rozpuszczanie tych kryształów. Hamowanie osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej in vivo może być przynajmniej częściowo zależne od wiązania się leku z mineralnymi składnikami tkanki kostnej. Pamidronian hamuje dostęp prekursorów osteoklastów do kości i ich przekształcanie w dojrzałe formy. Jednak zasadniczy sposób działania in vitro i in vivo preparatu zależy od miejscowego i bezpośredniego hamowania resorpcji przez związane z tkanką kostną bisfosfoniany.

**Wskazania do stosowania:** leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów (przerzuty nowotworowe do kości z przewagą procesów litycznych), szpiczak mnogi, hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych, choroba Pageta kości.<sup>11</sup>

Opinie ekspertów klinicznych w odniesieniu do alternatywnych interwencji stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu przedstawiają punkty 2.3.2.1 i 2.3.2.5



**Tabela 11. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Kategoria odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Acidum pamidronicum	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990587810	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	60,62	76,64	76,62	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,22
Acidum pamidronicum	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990587841	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	128,5	153,27	153,24	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,23
Acidum pamidronicum	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990587872	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	267,98	306,51	306,49	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,22
Acidum pamidronicum	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 30 ml	5909990587902	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	407,78	459,73	459,73	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2
Acidum pamidronicum	PAMIFOS-30, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	2 fiol.s.subs. (+2 rozp.szkló)	5909990661671	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	273,6	312,52	306,49	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	9,23
Acidum pamidronicum	PAMIFOS-60, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp.szkló)	5909990661688	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	273,6	312,52	306,49	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	9,23
Acidum pamidronicum	PAMIFOS-90, proszek i rozpuszczalnik do	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp.szkló)	5909990661695	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego -	410,4	462,54	459,73	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	6,01

Podanie denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości AOTM-OT-431-25/2011

	sporządzania roztworu do infuzji, 90 mg			kwas pamidronowy						
Acidum pamidronicum	Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp.a 2 ml (PE)	5909991012649	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	135	160,22	153,24	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	10,18
Acidum pamidronicum	Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp.a 4 ml (PE)	5909991012663	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	270	308,67	306,49	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	5,38
Acidum pamidronicum	Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp.a 6 ml (PE)	5909991012687	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	406,08	457,91	457,91	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2
Dinatrii clodronas	Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (but.)	5909990029815	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas kłodronowy	270	308,62	308,62	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2
Dinatrii clodronas	Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (blist.)	5909990029822	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas kłodronowy	270	308,62	308,62	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990421879	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas kłodronowy	282,7	322,21	308,62	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	16,79
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990953523	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas kłodronowy	282,7	322,21	308,62	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	16,79
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	120 kaps.	5909990953530	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas kłodronowy	341,58	386,66	370,34	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	19,52

Źródło: 37

2.3.2.1. *Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych*

Tabela poniżej przedstawia interwencje obecnie stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tabela 12. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych**

	Opinia
	„Kwas zoledronowy. Kwas pamidronowy (nieskuteczny w zapobieganiu powikłaniom kostnym w raku prostaty i raku nerki). Klodronian (nieskuteczny w zapobieganiu powikłaniom kostnym w raku prostaty i raku nerki)”
	„Obecnie w zapobieganiu poważnym zdarzeniom kostnym u chorych na nowotwory lite stosowany jest kwas pamidronowy lub klodronian. Wyjątkiem są chorzy na raka prostaty, u których stosowany jest przede wszystkim kwas zoledronowy”
	Kwas zoledronowy
	„Bisfosfoniany, Kwas zoledronowy, Radioterapia z pól zewnętrznych, Izotopy; stront 89 samar 153, Inhibitory kinaz u chorych na raka jasnokomórkowego nerki”
	„Bisfosfoniany, leczenie izotopowe, napromienienie, cementoplastyka”

2.3.2.2. *Interwencje, które wg ekspertów klinicznych w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą*

Tabela poniżej przedstawia interwencje, które wg ekspertów klinicznych, mogą w rzeczywistej praktyce medycznej zostać zastąpione przez ocenianą interwencję.

**Tabela 13. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję wg ekspertów klinicznych**

	Opinia
	Kwas zoledronowy
	„Z badań klinicznych wynika, że u chorych na nowotwory lite denosumab może zastąpić kwas zoledronowy, kwas pamidronowy i klodronowy. Wydaje się jednak, że całkowite wyeliminowanie dotychczas stosowanych leków byłoby zbyt pochopne. Należy więc przyjąć, że denosumab nie tyle zastąpi, co rozszerzy dotychczasowe możliwości leczenia chorych przede wszystkim z przerzutami osteoblastycznymi”
	„Brak taniej technologii medycznej w chwili obecnej w Polsce”

	Kwas zoledronowy
	Kwas zoledronowy

### 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Tabela poniżej przedstawia najtańsze interwencje stosowane w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tabela 14. Najtańsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych**

	Opinia
	„Kludronian ( choć nie wykazano jego skuteczności w innych wskazaniach niż rak piersi)”
	„Leczenie kwasem pamidronowym (pamidronian)”
	„Zarejestrowana w Polsce Zometa (kwas zoledronowy) finansowana przez NFZ”
	„Bisfosfoniany, radioterapia paliatywna z pól zewnętrznych”
	„Bisfosfoniany doustne - /Kludronian/”

### 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Tabela poniżej przedstawia najskuteczniejsze interwencje stosowane w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tabela 15. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych**


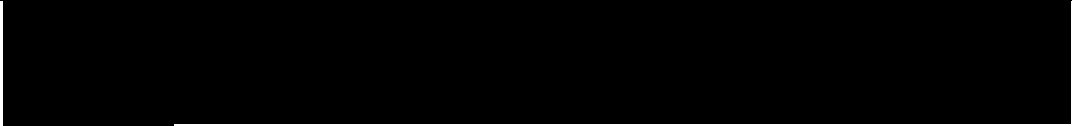





	Opinia
	Kwas zoledronowy
	„U chorych na raka prostaty kwas zoledronowy (pozytywna rekomendacja AOTM). u pozostałych chorych na nowotwory złośliwe z ryzykiem wystąpienia powikłań kostnych kwas pamidronowy”
	[Redacted]
	Denosumab
	[Redacted]
	Denosumab, kwas zoledronowy
	Kwas zoledronowy

**2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych**

Tabela poniżej przedstawia interwencje rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tabela 16. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

	Opinia
	„Kwas zoledronowy (Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych M.Krzakowski 2011)”
	„U chorych na inne niż rak prostaty choroby nowotworowe rekomendowaną technologią jest kwas pamidronowy”
	[Redacted]
	Zometa (kwas zoledronowy)

	  
	
	„NCCN wytyczne z 2011 roku”
	Kwas zoledronowy

### 2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dotychczas substancja czynna denosumab oceniana była przez Agencję pod postacią leku Prolia (denosumab), 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, we wskazaniu: osteoporoza u pacjentek powyżej 65 roku życia ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T score  $\leq$  -2,5 mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Tabela 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP / Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 34/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Prolia (denosumabum)”, wskazanie: osteoporoza u pacjentek powyżej 65 roku życia ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T score <math>\leq</math> -2,5 mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów, przy 30% odpłatności pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej efektywność kliniczna denozumabu w zapobieganiu złamaniom jest dobrze udokumentowana. Pozytywne wyniki przedstawionych badań naukowych są dodatkowo uwiarygodnione dobrze wyjaśnionym mechanizmem działania leku, obejmującym wpływ na kość beleczkową i korową. Rada wzięła pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, które powinny być stosowane we wtórnej prewencji złamań u pacjentek z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów lub u których leczenie bisfosfonianami okazało się nieskuteczne.</p> <p>Rada uważa również, że istotną zaletą denozumabu jest możliwość dogodnego dla pacjentek podawania podskórnego raz na pół roku, co zwiększa szansę na stosowanie się do zaleceń dawkowania i na powodzenia terapii u pacjentek w większości obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi i koniecznością przyjmowania znacznej ilości leków doustnych.</p> <p>Koszt denozumabu jest niższy od terapii alternatywnych o potwierdzonej skuteczności (teryparatyd i ranelinian strontu), ponadto leczenie denozumabem jest opłacalne w porównaniu z zaprzestaniem leczenia (brak leczenia, ze względów finansowych, stanowi aktualną praktykę w przypadku wielu pacjentek, u których nie mogą być stosowane doustne bisfosfoniany).</p>

Źródło: AOTM <http://www.aotm.gov>

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu była jedna technologia medyczna – Zometa (kwas zoledronowy).

**Tabela 18. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP / Prezesa AOTM
<b>Kwas zoledronowy</b>	
<p>Rekomendacja nr 56/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.</p>	<p><u>Treść:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy), jako świadczenia gwarantowanego wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, poprzez usunięcie wnioskowanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej i umieszczenie przedmiotowego produktu leczniczego w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową. Równocześnie Prezes Agencji uważa, że finansowanie ze środków publicznych leczenia pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, należy ograniczyć do subpopulacji pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, dla których wnioskowana technologia może przynieść największą korzyść zdrowotnych. Przedstawiona przez producenta aktualna propozycja cenowa jest korzystna, aczkolwiek niewystarczająca. Niezbędne są dalsze negocjacje i finansowanie leku powinno mieć miejsce wyłącznie w przypadku dalszego obniżenia ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy), jako świadczenia gwarantowanego wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem o udokumentowanej skuteczności w przypadku leczenia pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, opornego na leczenie hormonalne (Saad 2004). Eksperti kliniczni wskazują, że w przebiegu raka gruczołu krokowego przerzuty do kości mają zwykle charakter osteosklerotyczny, w których lepszą odpowiedź na leczenie uzyskuje się stosując kwas zoledronowy. Kwas zoledronowy jest pierwszym bisfosfonianem o udowodnionej aktywności u chorych na uogólnionego RGK (skuteczność innych bisfosfonianów, u tych chorych jest wątpliwa).<sup>2</sup> Kliniczne badanie rejestracyjne kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości przeprowadzono u pacjentów z rakiem prostaty i rakiem sutka. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych oraz wyniki poniżej omówionych dowodów naukowych, wysoce zasadnym jest ukierunkowanie stosowania kwasu zoledronowego na subpopulację pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, dla których wnioskowana technologia wydaje się przynosić największy efekt zdrowotny. Trudności nastręcza oszacowanie populacji docelowej, zarówno ze względu na brak prowadzonych rejestrów, jak również brak publikowanych danych. Równocześnie oszacowany poziom kosztów wnioskowanej terapii jest za wysoki i wymaga znacznego obniżenia ceny leku. Jest to wskazane szczególnie, iż lek znajduje zastosowanie u chorych z relatywnie długim czasem przeżycia, którym trzeba zapewnić zadowalającą jakość życia, a równocześnie nie ma on wpływu na</p>



	<p>zwiększenie długości przeżycia chorych.</p> <p>Podkreślenia wymaga również fakt, że pacjenci z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego najczęściej otrzymują już w ramach terapii wspomagającej w leczeniu przerzutów do kości inne bisfosfoniary (kwas pamidronowy i klodronowy), pomimo ich nieudowodnionej efektywności u wskazanej grupy pacjentów. Pozwala to zakładać, że wprowadzenie kwasu zoledronowego na listy refundacyjne dla sprecyzowanej subpopulacji nie będzie skutkowało niepokojącymi zmianami w budżecie płatnika publicznego, natomiast zwiększy efektywność leczenia pacjentów z grupy docelowej.</p>
<p>Stanowisko RK nr 70/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.</p>	<p><u>Treść:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy)”, poprzez umieszczenie leku w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową. Finansowanie powinno być ograniczone do podgrupy chorych z przerzutami do kości hormonoopornego raka gruczołu krokowego. Warunkiem finansowania świadczenia jest znaczne obniżenie ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego. Lek powinien być stosowany u chorych z rakiem hormonoopornym, gdyż takiego wskazania dotyczyło badanie rejestracyjne.</p> <p>W analizach ekonomicznych wykazano opłacalność stosowania zoledronianu w porównaniu z innymi bisfosfonianami (pamidronianem i klodronianem – przyjmując skuteczność tych leków na poziomie placebo), które jednak w opinii Rady nie były właściwymi komparatorami dla zoledronianu w analizowanej populacji chorych. Przy właściwym w opinii Rady porównaniu z „placebo” (tj. brakiem leczenia bisfosfonianami) współczynnik ICUR musiałby być znacznie wyższy niż w przedstawionych analizach i próg opłacalności (trzykrotność PKB per capita) mógłby zostać przekroczony – z tego względu Rada uzależniła pozytywne stanowisko wobec finansowania opiniowanego leku od znacznego obniżenia jego ceny.</p> <p>Ponadto Rada uznała, że właściwym trybem refundacji w przypadku kwasu zoledronowego jest refundacja w ramach wykazów leków refundowanych, zgodnie z obecną praktyką refundacji innych bisfosfonianów.</p> <p>Stosowanie kwasu zoledronowego może być związane z ciężkim powikłaniem, jakim jest martwica żuchwy (w przypadku około 2% chorych leczonych krócej niż 2 lata i około 15% leczonych powyżej 4 lat) – ryzyko tego powikłania można jednak zmniejszyć poprzez ograniczenie liczby stomatologicznych zabiegów chirurgicznych u pacjentów, u których lek ten jest stosowany.</p>
<p>Stanowisko RK nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.</p>	<p><u>Treść:</u> Rada Konsultacyjna nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, z powodu niepełnych danych na temat efektywności kosztowej.</p> <p>Jednocześnie Rada rekomenduje niefinansowanie kwasu zoledronowego (Zometa®) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań wskazują, że jedyną grupą pacjentów, u których kwas zoledronowy jest bardziej efektywny klinicznie od innych bisfosfonianów, są najprawdopodobniej pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, opornym na leczenie hormonalne. Dane dotyczące kosztów tej terapii są jednak niepełne i nieaktualne.</p> <p>W pozostałych wskazaniach, objętych wnioskiem, nie udowodniono większej efektywności klinicznej kwasu zoledronowego w porównaniu z innymi bisfosfonianami dożylnymi, co przy wysokiej cenie leku nie uzasadnia finansowania go ze środków publicznych.</p>

Źródło: AOTM <http://www.aotm.gov>

### 3. Opinie ekspertów

Tabela 19. Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia eksperta
[REDACTED]	<p>„Odnoszę się wyłącznie do nowotworów leczonych przez urologów – raka stercza, raka nerki i innych guzów litych układu moczowego. Denosumab powinien być stosowany u pacjentów z w/w guzami litymi i przerzutami do kości, jako lek dostępny w ramach pełnej refundacji bądź w procedurze chemioterapii niestandardowej.</p> <p>W raku stercza – u pacjentów z hormonoopornym rakiem stercza powinien być refundowany w pełni, ponieważ jest najskuteczniejszym lekiem w tym wskazaniu. W innych przypadkach raka stercza – np. hormonowrażliwym raku stercza z przerzutami do kości- lek powinien być dostępny w ramach procedury chemioterapii niestandardowej.</p> <p>W przypadku raka nerki i innych guzów litych układu moczowego z przerzutami do kości lek powinien być dostępny dla pacjentów w ramach procedury chemioterapii niestandardowej. Nowotworom tym towarzyszy często niewydolność nerek. Denosumab nie wykazuje toksyczności wobec nerek, stanowi więc lepszą alternatywę niż kwas zoledronowy dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, rakiem nerki i innymi guzami litymi układu moczowego.</p> <p>Powikłania kostne stanowią ważną komplikację związaną z procesem nowotworowym.</p> <p>Powodują one obniżenie jakości życia i przyczyniają się do szybszej niepełnosprawności chorych.</p> <p>Zapewnienie dostępu do tej technologii opóźni pojawienie się powikłań związanych z przerzutami do kości, a zatem moment uzależnienia chorego od otoczenia i poprawi jego jakość życia.</p> <p>Dotychczas jedynym skutecznym lekiem w tym wskazaniu u pacjentów z rakiem stercza, rakiem nerki był kwas zoledronowy (Zometa), który wymaga dostosowania dawki do stanu wydolności nerek.</p> <p>Denosumab nie wykazuje toksyczności wobec nerek, stanowi więc lepszą alternatywę dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, ponieważ nowotworom tym często towarzyszy niewydolność nerek..</p> <p>Zometa podawana jest dożylnie w długotrwałym wlewie. Ten sposób administracji stanowi komplikację dla pacjenta i personelu medycznego. Denosumab podawany jest podskórnie, co oszczędza czas personelu i pacjenta.”</p>
[REDACTED]	<p>„Uważam, że stosowanie denosumabu u chorych z przerzutami nowotworowymi do kości powinno być finansowane ze środków publicznych. Problemem jest brak badań porównujących skuteczność tego leku do kwasu pamidronowego, który jest główną technologią medyczną w Polsce w omawianych wskazaniach. Biorąc jednak pod uwagę, że w wielu badaniach wykazano wyższą skuteczność kwasu zoledronowego w porównaniu z pamidronianami można przyjąć, że denosumab jest również bardziej skuteczny w zapobieganiu powikłaniom kostnym niż kwas pamidronowy (ale brak jest bezpośrednich dowodów).</p> <p>W badaniu, w którym przeważali chorzy na szpiczaka mnogiego nie wykazano znamiennej statystycznie przewagi denosumabu nad kwasem zoledronowym. Ponieważ w szpiczaku mnogim dominują przerzuty osteolityczne pośrednio można wyciągnąć wniosek, że w wypadku przerzutów osteolitycznych wyniki leczenia denosumabem, kwasem zoledronowym, a prawdopodobnie również kwasem pamidronowym będą podobne. Prawdopodobnie uzyskane różnice na korzyść denosumabu w badaniach klinicznych z udziałem chorych na nowotwory lite dotyczyły przerzutów osteosklerotycznych (osteoblastycznych). Wydaje się więc, ale</p>

	<p>również brak na to bezpośrednich dowodów, że denosumab powinien być stosowany u chorych z osteoblastycznymi przerzutami nowotworowymi do układu kostnego i ewentualnie u chorych z przerzutami osteolitycznymi którzy nie odnieśli korzyści z wcześniejszego leczenia pamidronianem lub kwasem zoledronowym w wypadku chorych na raka prostaty. Niestety na to również brak jest bezpośrednich dowodów w postaci badania klinicznego.</p> <p>W oparciu o dowody wynikające z przeprowadzonych badań klinicznych należałoby uznać, że denosumab powinien być stosowany u wszystkich chorych z przerzutami nowotworowymi zagrażającymi wystąpieniem poważnych powikłań kostnych. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że leczenie denosumabem wydłuża czas do wystąpienia powikłania kostnego, ale nie eliminuje całkowicie ryzyka takiego zdarzenia. Konieczne więc jest i będzie sekwencyjne stosowanie leków.</p> <p>Podsumowując uważam, że denosumab powinien być stosowany u chorych z nowotworowymi przerzutami osteoblastycznymi do układu kostnego oraz u chorych z przerzutami osteolitycznymi po wcześniejszym niepowodzeniu (progresja) stosowania pamidronianu lub klodronianu. Niestety na obecnym etapie badań klinicznych nie ma żadnych bezpośrednich dowodów na poparcie takiego stanowiska.”</p>
	<p>•</p>
	<p>„W świetle dostępnej literatury, badań naukowych, prób klinicznych stosowanie denosumabu jest najbardziej wskazane”</p>
	<p>„Popieram stanowisko przedstawione w punkcie 1 niniejszego raportu (Oceniając układ moczowo-płciowy, denosumab powinien być finansowany ze środków publicznych w celu zapobiegania powikłaniom kostnym w następujących guzach litych; rak nerki, rak pęcherza moczowego, rak gruczołu krokowego(rgk). Przerzuty do kości stanowią częste powikłanie u chorych na w/w nowotwory. Najczęściej, około 70% wszystkich przerzutów do kości spośród guzów litych, obserwuje się u chorych na raka gruczołu krokowego i piersi.</p> <p>Stanowisko eksperckie co do zasadności stosowania wnioskowanej technologii medycznej w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka gruczołu krokowego przedstawiłem szczegółowo w oddzielnym raporcie.</p> <p>Przerzuty kostne u chorych na zaawansowane postacie raka nerki i pęcherza moczowego i w innych guzach litych występują znacznie rzadziej w porównaniu do rgk i piersi - pozostałe 30%(1). Choroba nowotworowa w tym stadium jest nieuleczalna, ale zastosowanie leczenia systemowego powoduje wydłużenie przeżycia ogólnego i zmniejszenie występowania w/w powikłań kostnych(SRE). Powikłania kostne są bardzo niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, dramatycznie pogarszają jakość życia u tych chorych oraz powodują skrócenie przeżycia ogólnego(4).</p> <p>Zastosowanie w/w technologii medycznej w wnioskowanym wskazaniu jest uzasadnione w w/w nowotworac układu moczowopłciowego; nerki i pęcherza moczowego) na podstawie badań klinicznych i meta analizy wg piśmiennictwa (2,3).”</p>
	<p>„Uważam, że denosumab winien być finansowany ze środków publicznych na zasadzie refundacji u chorych z przerzutami guzów litych u pacjentów w Polsce.”</p>

#### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tabela 20. Wykaz odnalezionych rekomendacji klinicznych i dotyczących finansowania denosumabu i alternatywnych opcji terapeutycznych w zapobieganiu SRE u pacjentów z przerzutami guzów litych do kości

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja		Uwagi
			Pozytywna	Negatywna	
<b>Rekomendacje kliniczne</b>					
USA	NCCN	2012	x	-	<b>Denosumab i bisfosfoniary</b> w zapobieganiu (opóźnianiu) SRE u kobiet z <b>rakiem piersi</b> i mężczyzn z opornym na kastrację <b>rakiem gruczołu krokowego</b> , u których występują przerzuty do kości
Francja	Prescrire	2012	x		<b>Denosumab</b> w leczeniu <b>przerzutów do kości</b> nie gorszy niż bifosfoniary.
USA	ASCO	2011	x	-	<b>Denosumab, pamidronian</b> lub <b>kwask zoledronowy</b> zalecane w leczeniu pacjentów z przerzutowym <b>rakiem piersi</b> w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia SREs.
Polska	PTOK/PUO	2011	x	-	W celu zapobiegania <b>powikłaniom kostnym</b> u chorych na opornego na kastrację <b>raka gruczołu krokowego</b> z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA zaleca się stosowanie: <b>kwasku zoledronowego</b> i <b>denosumabu</b>
Polska	EAU/PTU	2011	x	-	U chorych na przerzutowego do kości <b>raka stercza</b> w celu zapobiegania SRE zaleca się stosowanie <b>kwasku zoledronowego</b> i <b>denosumabu</b>
USA	THP	2011	x	-	<b>Denosumab</b> w zapobieganiu niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE) u chorych z <b>przerzutami do kości guzów litych</b> ; nie jest wskazany w zapobieganiu SRE u chorych na szpiczaka mnogiego.
Europa	ESMO	2010	x	-	Podawanie dożylnych <b>bisfosfonianów</b> pacjentom

Podanie denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości AOTM-OT-431-25/2011

					<b>z rakiem gruczołu krokowego</b>
USA, Kanada, Wielka Brytania, Niemcy, Francja, Austria, Szwajcaria, Belgia, Hiszpania, Portugalia	Międzynarodowy panel ekspercki	2007	x	-	<b>Bisfosfoniany</b> w zapobieganiu i opóźnianiu wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE) w przypadku przerzutów guzów litych ( <b>raka gruczołu krokowego, raka piersi, raka płuca</b> ) do kości
<b>Rekomendacje finansowe</b>					
Szkocja	SMC	2011	-	x	<b>SMC nie rekomenduje denosumabu</b> w zapobieganiu SRE u dorosłych z przerzutami <b>guzów litych</b> do kości. SMC powołuje się na NICE, który jest w trakcie opracowywania raportu oceniającego skuteczność denosumabu i na czas jego wykonywania przyjmuje negatywną rekomendację.
Australia	PBAC	2011	x	-	PBAC <b>rekomenduje denosumab</b> w leczeniu powikłań kostnych u pacjentów z przerzutami <b>raka piersi i prostaty</b> do kości, jako terapię kontynuującą
Kanada	CDEC/CADTH	2011	x	-	CDEC <b>rekomenduje denosumab</b> w zapobieganiu niepożądanym zdarzeniom kostnym (SRE) u pacjentów z opornym na kastrację <b>rakiem gruczołu krokowego</b> z jednym lub więcej udokumentowanymi przerzutami kostnymi i w dobrym stanie ogólnym.
Irlandia	NCPE	2011	x	-	NCPE rekomenduje <b>denosumab (Xgeva®)</b> w leczeniu i zapobieganiu niepożądanych zdarzeń kostnych ( <b>SRE</b> ) u osób dorosłych z przerzutami do kości <b>guzów litych</b> .

## 4.1. Rekomendacje kliniczne

### National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012

Częstość przerzutów guzów nowotworowych do kości zależy od rodzaju nowotworu i czasu trwania zaawansowanego stadium choroby. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wynosi odpowiednio 73% w przypadku raka piersi, 68% w raku prostaty, 42% w raku tarczycy, 35% w raku nerki oraz 36% w przypadku nowotworów płuc. Przerzuty do kości mogą spowodować znaczną śmiertelność. Pacjenci z przerzutami do kości są szczególnie narażeni na występowanie powikłań kostnych (SRE), w tym: złamania, potrzebę napromieniowania kości, ucisku rdzenia kręgowego, hiperkalcemii lub potrzebę zabiegu chirurgicznego.

Wytyczne zalecają stosowanie bisfosfonianów (kwas zoledronowy lub pamidronian) lub denosumabu u kobiet z rakiem piersi, u których występują przerzuty do kości:

**Bisfosfoniany** – dożylnie podane bisfosfoniany (pamidronian lub kwas zoledronowy) w połączeniu z suplementacją doustnym cytrynianem wapnia i witaminą D powinny być stosowane u kobiet z przerzutami do kości, szczególnie w przypadku guza litego, jeśli spodziewane przeżycie wynosi 3 miesiące lub dłużej a poziom kreatyniny wynosi poniżej 3,0 mg / dL. Bisfosfoniany powinny być podawane, jako dodatek do chemioterapii lub w ramach terapii hormonalnej. Kwas zoledronowy może być skuteczniejszy od pamidronianu w leczeniu raka piersi z przerzutami. W przypadku przerzutów nowotworowych do kości, leczenie bisfosfonianami zmniejsza ilość SRE, w tym złamań patologicznych, zmniejsza zapotrzebowanie na radioterapię i leczenie chirurgiczne w leczeniu bólu kostnego. Dostępne dane wskazują, że kwas zoledronowy i pamidronian może być podawany przez 3-5 tygodni w połączeniu z leczeniem przeciwnowotworowym (tj. hormonoterapią, chemioterapią lub terapią biologiczną). Stosowanie bisfosfonianów powinno być wspomagane przez zastosowanie suplementacji wapniem i witaminą D z dawką wapnia od 1200 do 1500 mg i witaminą D<sub>3</sub> w dawce 400 - 800 IU. W Stanach Zjednoczonych rekomendowana dawka pamidronianu to 90 mg podawana dożylnie w ciągu dwóch godzin, w przypadku kwasu zoledronowego to 4 mg podawana dożylnie w ciągu 15 minut. Według badań rejestracyjnych leczenie może trwać przez okres do 24 miesięcy, natomiast istnieją pewne ograniczenia związane z kontynuacją leczenia dłużej niż w wyznaczonym czasie – brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Wśród działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bisfosfonianów należy wymienić ryzyko wystąpienia niewydolności nerek oraz martwicy kości szczęki. Aktualne wyniki badań klinicznych wskazują na możliwość stosowania bisfosfonianów przez okres maksymalnie do dwóch lat. Dłuższy okres terapii bisfosfonianem może przynieść dodatkowe korzyści, ale są to założenia będące w fazie testowej badań klinicznych.

**Denosumab** – jest zalecany dla kobiet z rakiem piersi z przerzutami do kości, które także mogą być poddawane terapii bisfosfonianem. Powyższe zalecenia opierają się na wynikach badania RCT porównującego denosumab do kwasu zoledronowego. Pacjentom w grupie eksperymentalnej podawano denosumab (120 mg podskórnie raz na cztery tygodnie + placebo (dożylnie). Natomiast w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali wlew dożylny w dawce 4 mg z kwasu zoledronowego co cztery tygodnie + placebo (podskórnie). Wszystkim badanym pacjentom zalecono stosowanie uzupełniającej suplementacji witaminą D i wapniem. Denosumab okazał się być o 18% bardziej skuteczny przy ocenie czasu do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu do kwasu zoledronowego [HR=0,82 (95%CI: 0.71; 0.95), p <0,001 dla non-inferiority, p = 0,01 dla superiority] i o 23% czasu do wystąpienia kolejnych SREs [HR= 0,77 (95%CI: 0,66; 0,89), p = .001]. Natomiast nie stwierdzono różnic pod kątem całkowitego czasu przeżycia bez progresji choroby. Profile bezpieczeństwa były podobne w obu grupach, również przy ocenie częstości występowania martwicy kości szczęki, natomiast ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w grupie leczonych denosumabem było mniejsze w porównaniu do grupy kwasu zoledronowego. Podobnie jak w przypadku bisfosfonianów profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania denosumabu nie został dostatecznie poznany.

Wytyczne zalecają stosowanie bisfosfonianów (kwas zoledronowy) lub denosumabu u mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których występują przerzuty do kości (CRPC):

W celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia SRE u mężczyzn z CRPC z przerzutami do kości rekomenduje się stosowanie kwasu zoledronowego co 3-4 tygodnie lub denosumab (120 mg) co 4 tygodnie. W podwójnie zaślepionym RCT denosumab porównywano z kwasem zoledronowym w terapii mężczyzn z CRPC. Bezwzględna częstość występowania SRE była podobna w obu grupach, jednak średni czas do wystąpienia pierwszego SRE był opóźniony o 3,6 miesiący w grupie przyjmującej denosumab w porównaniu do kwasu zoledronowego (20,7 vs 17,1 miesiący, p = 0,0002 dla non-inferiority, p = 0,008 dla superiority).

Liczba poważnych SREs w grupie denosumabu była podobna do liczby SRE w grupie kwasu zoledronowego: częstość występowania ucisku rdzenia kręgowego wynosiła odpowiednio 3% vs 4%, konieczność napromieniania kości: 19% vs 21%, zaś złamania patologiczne: (14% vs 15%).

Zgłaszane toksyczne działania niepożądane związane z leczeniem kwasem zoledronowym i denosumabem były podobne i obejmowały hipokalcemię (bardziej powszechnie w grupie denosumabu 13% vs 6%), bóle stawów i martwicę kości szczęki (1-2% przypadków). Większość, ale nie wszyscy pacjenci, którzy doznali martwicy kości szczęki mieli istniejące lub przebyte wcześniej problemy z zębami.

W związku z działaniami niepożądanymi związanymi z martwicą kości szczęki NCCN przed przystąpieniem do wskazanej terapii, zaleca wykonanie badania stomatologicznego, w celu dokonania wyjściowej oceny jamy ustnej – szczególnie dla osób z grupy wysokiego ryzyka. Z kolei w trakcie leczenia denosumabem lub kwasem zoledronowym, w celu uniknięcia hipokalcemii, zaleca się suplementację wapniem i witaminą D.

Obecnie prowadzone są kolejne badania kliniczne dotyczące zapobiegania lub opóźnienia przerzutów do kości guzów litych i występowania w związku z tym SRE. Dla przykładu w badaniu z randomizacją III fazy z udziałem 1 432 pacjentów z nieprzerzutowym CRPC (z wysokim ryzykiem zajęcia kości), denosumab spowodował opóźnienie przerzutów do kości o 4 miesiące w porównaniu do placebo. Jednak całkowity czas przeżycia nie uległ wydłużeniu.<sup>35</sup>

## **Prescrire 2012**

Denosumab w leczeniu przerzutów do kości jest nie gorszy niż bifosfoniany.

- W celu zapobiegania komplikacjom klinicznym u pacjentów z przerzutami guzów litych podskórne podanie denosumabu jest leczeniem opcjonalnym do dożylnego podania bisfosfonianu – kwasu pamidronowego.
- Trzy podwójnie zaślepiene badania kliniczne z randomizacją (w sumie około 6 000 pacjentów) porównywały denosumab z kwasem zoledronowym pod względem śmiertelności, pogorszenia choroby, jakości życia czy bólu. Aby wykazać istotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami na korzyść denosumabu niezbędne było porównanie w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (SRE).
- Toksyczność ogólna terapii jest podobna. W grupie denosumabu częściej występowały osteonekroza szczęki/żuchwy (1,8% vs 1,3%) i hipokalcemia (9,3% vs 4,7%), natomiast rzadziej występowała niewydolność nerek (2,6% vs 3,7%).
- Denosumab podawany jest podskórnie, natomiast kwas zoledronowy we wlewie dożylnym. Nie jest jasne czy reakcje miejscowe i ogólnoustrojowe związane z drogą podania są różne.
- W praktyce brak przeważającego argumentu na rzecz stosowania denosumabu zamiast bisfosfonianu.

U pacjentów z przerzutami guzów litych do kości trzy dostępne badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści klinicznych, pod względem równowagi korzyści i ryzyka, w stosowaniu denosumabu nad bisfosfonianami.

Z powodu możliwości powikłań klinicznych, przerzuty do kości stanowią znaczący czynnik wpływający na jakość życia pacjentów. W celu uniknięcia tych komplikacji, leczeniem z wyboru, mimo niewielkiej skuteczności, jest wlew dożylny bisfosfonianu – kwasu pamidronowego.

Denosumab jest przeciwciałem monoklinalnym, hamującym cytokiny o nazwie RANKL (receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B). Przez wiązanie się z receptorem na powierzchni osteoklastów, RANKL stymuluje tworzenie się i zwiększa przeżycie osteoklastów, co zwiększa resorpcję kości korowej i beleczkowej. Ponadto stymuluje różnicowanie i dojrzewanie limfocytów B i T.

Denosumab został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej dla pierwszych dwóch wskazań pod nazwą Prolia. W przypadku osteoporozy pomenopauzalnej jego stosunek korzyści do ryzyka nie jest bardziej korzystny niż dla bisfosfonianów. W przypadku zapobiegania utracie masy kostnej u chorych na raka gruczołu krokowego, nie wykazano skuteczności denosumabu w zapobieganiu złamaniom.

Denosumab w wyższej dawce, jako produkt XGEVA został dopuszczony do obrotu we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości.

Skuteczność zbliżona do kwasu zoledronowego

W zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości (wskazanie rejestracyjne), ocena kliniczna skupia się na trzech podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z randomizacją, z hipotezą „non-inferiority” (nie gorszy), w których porównywano denosumab z kwasem zoledronowym.

Nie wykazano różnic pod względem przeżycia ogólnego czy czasu do progresji choroby. Analiza posteriori w podgrupach wykazała, iż denosumab jest nieskuteczny w podgrupie pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

W badaniach z pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do wystąpienia powikłań kostnych (patologiczne złamanie kości, naświetlanie kości, zabieg chirurgiczny kości, ucisk rdzenia kręgowego). W analizie zbiorczej wszystkich badań ten punkt końcowy wystąpił u 32,6 % pacjentów w grupie denosumabu i 37,8% pacjentów w grupie kwasu zoledronowego. Czas (mediana) do wystąpienia SRE wyniósł (analiza łączona dwóch badań) 842 dni dla denosumabu i 592 dni dla kwasu zoledronowego – istotna statystycznie różnica około 8 miesięcy. Różnica w czasie odczuwania klinicznie istotnego pogorszenia bólu (2 punkty w skali od 0 do 10) była istotna statystycznie i wynosiła 1 miesiąc (1 badanie). Stosowanie środków przeciwbólowych nie było statystycznie różne pomiędzy grupami (analiza łączona 3 badań). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia, przy wykorzystaniu różnych skal pomiarowych.

#### Brak różnicy w ogólnej toksyczności

We wskazaniach osteoporoza pomenopauzalna i utrata masy kostnej u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wykazano dla denosumabu (Prolia) częstsze występowanie: ciężkich infekcji i zakażeń skórnych. W zapobieganiu powikłaniom kostnym przerzutów do kości denosumab stosowany jest w dawce miesięcznej dwanaście razy większej.

Ogólnie ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych jest bardzo wysokie. Podczas badań zdarzenia niepożądane występowały u praktycznie wszystkich pacjentów. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 56,3% dla denosumabu i 57,1% dla kwasu zoledronowego. Częstość rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 12,4% (denosumab) wobec 13,4% (kwas zoledronowy) – wpływ różnych rodzajów zdarzeń na rezygnację z uczestnictwa w badaniu był podobny w obydwu grupach.

Osteonekroza szczęki/żuchwy – częstość występowania osteonekrozy szczęki/żuchwy w badaniach klinicznych była wyższa dla denosumabu niż dla kwasu zoledronowego – odpowiednio 1,8% (52 przypadki) wobec 1,3% (37 przypadków). Większość przypadków w grupie denosumabu wystąpiła podczas pierwszych dwóch lat leczenia.

Hipokalcemia – występowała częściej w grupie denosumabu – 9,3% wobec 4,7% dla kwasu zoledronowego. Różnica była największa kiedy nie prowadzono suplementacji wapniem.

#### Różnice niedecydujące

Niektóre zdarzenia pojawiały się nieco częściej w grupie denosumabu: infekcje gronkowca (0,5% vs 0,2%), reakcje nadwrażliwości (0,9% vs 0,4%), duszności (20,6% vs 17,9%), hipofosfatemia (2,1% vs 1,1%). W grupie kwasu zoledronowego częstsze były: zaburzenia czynności nerek (3,7% vs 2,6; IS), gorączka (19,8 vs 14,4), niedokrwistość (30,3% vs 27,1%), zaparcia (23,6% vs 21,2%), bóle stawów (22,3% vs 20,1%), dreszcze (4,1% vs 1,9%), bóle mięśni (6,9% vs 5,3%), reakcje grypopodobne (2,9% vs 1,5%). Częstość występowania chorób zakaźnych, zączy i zaburzeń sercowo-naczyniowych nie różniła się pomiędzy grupami. EPAR nie wyszczególnia reakcji lokalnych i ogólnoustrojowych występujących podczas podawania leków.

#### W praktyce – brak konkretnych postępów

W trzech próbach klinicznych (prawie 6 000 pacjentów) porównywano denosumab z kwasem zoledronowym. Tak duża liczba nie była wystarczająca, aby wykazać istotną klinicznie różnicę pomiędzy interwencjami, ani w odniesieniu do zapobiegania powikłaniom kostnym, ani dla profilu bezpieczeństwa. Denosumab jest podawany podskórnie, natomiast bisfosfoniany dożylnie. Jednakże w praktyce większość pacjentów otrzymuje już dożylnie leki cytotoksyczne w związku z czym droga podania nie jest ograniczeniem. Ponadto nie wykazano, aby wstrzyknięcia podskórne denosumabu były lepiej tolerowane niż wlewy dożylnie bisfosfonianów.

Lepiej pozostać przy bisfosfonianach, jak kwas pamidronowy, pod warunkiem odpowiedniej hydratacji podczas wykonywania wlewu.<sup>39</sup>



### **American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2011**

Denosumab (120 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie), pamidronian (90 mg podawany dożylnie w czasie nie mniejszym niż 2 godziny) lub kwas zoledronowy (4 mg podawany w czasie nie mniejszym niż 15 minut przez 3-4 tygodnie) są zalecane w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia SRE. Nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać przewagę któregoś z wymienionych leków. U pacjentów z poziomem kreatyniny w surowicy powyżej 60 mg/min, nie są wymagane jakiegokolwiek zmiany w dawkowaniu czy czasie trwania infuzji. Natomiast stężenie kreatyniny w surowicy należy kontrolować przed podaniem każdej dawki. Wszyscy pacjenci przyjmujący jedną z rekomendowanych opcji, powinni mieć wykonywane badania stomatologiczne i wdrożone odpowiednie stomatologiczne działania prewencyjne w celu utrzymania optymalnego zdrowia jamy ustnej. Aktualne standardy terapii bólu kostnego w przypadku raka piersi z przerzutami kostnymi, wskazują na stosowanie wyżej wymienionych opcji terapeutycznych.

W badaniach klinicznych fazy I i II wykazano spadek zajęcia kości u chorych na raka piersi przyjmujących denosumab. W badaniu III fazy opublikowanym w 2010 r., pacjentów z przerzutowym rakiem piersi do kości losowo przydzielono do grupy otrzymującej denosumab (w dawce 120 mg podskórnie) lub kwas zoledronowy (w dawce 4 mg podawanego co 4 tygodnie). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego SRE – wykazano przewagę denosumabu [HR=0,82 (95%CI: 0,71; 0,95), p=0.001]. Mediana czasu do pierwszego SRE wyniosła 26,4 miesiące dla kwasu zoledronowego, natomiast nie została osiągnięta dla denosumabu. Działania niepożądane w stopniu 3-5, w tym martwica kości szczęki były podobne w obu ramionach badania. Ponadto wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w obu grupach w przypadku progresji choroby lub całkowitego przeżycia.

W wielośrodkowym badaniu RCT II fazy u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, przyjmujących denosumab – zaobserwowano zahamowanie zajęcia kości i zmniejszenie występowania SREs. Dawka i częstotliwość podawania były zaślepienie w przypadku pacjentów otrzymujących denosumab. Liczbę SREs mierzono w 25 tygodniu trwania badania, w którym miało miejsce 12% i 16% przypadków powikłań kostnych u pacjentów leczonych odpowiednio denosumabem i bifosfonianami. Podobnie jak bisfosfoniany, denosumab wydaje się zapobiegać dalszym przerzutom kostnym i SRE u kobiet z rakiem piersi z przerzutami do kości.<sup>57</sup>

### **Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polska Unia Onkologii (PTOK i PUO), 2011**

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym w Polsce zaleca się stosowanie:

- kwasu zoledronowego w dawce 4 mg i.v. co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym systemowo). Kwas zoledronowy opóźnia wystąpienie niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE), różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow. Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia kwasem zoledronowym występują u 33% chorych, wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu. Leczenie bisfosfonianem nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego ani na jakość życia chorych. Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek.
- denosumabu w dawce 120 mg s.c. co 4 tygodnie. Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana 21 vs 17 mies.). U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych kwasem zoledronowym występuje hipokalcemia (13 vs 6%).

Stosowanie kłodronianu u chorych na RGK w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione, ponieważ lek jest nieskuteczny w redukcji niepożądanych zdarzeń kostnych.

Źródło: Maciej Krzakowski. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Gdańsk 2011.<sup>26</sup>

### **European Association of Urology, Polskie Towarzystwo Urologiczne (EAU, PTU), 2011**

Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza:

Kość jest pierwotnym miejscem przerzutów komórek raka stercza, co daje racjonalne podstawy do stosowania leków chroniących kości oraz zapobiegających kolonizacji i dalszemu rozwojowi w kościach

komórek nowotworowych. Poza kwasem zoledronowym i denosumabem istnieją inne obiecujące leki, głównie celowane na oś endoteliny-1. Pierwszy taki lek (atrasentan) pozwolił uzyskać pewną biologiczną odpowiedź, ale wyniki badań klinicznych były niejednoznaczne, prawdopodobnie ze względu na nieodpowiednią ich konstrukcję. Wykonano jednakże badanie typu proof of principle, a druga generacja blokerów jest rozwijana po zachęcającym badaniu II fazy i szeroko zakrojonym badaniu III fazy w CRPC nieprzerzutowym (>1000 chorych), rozsianym (>500 chorych) albo w skojarzeniu z docetakselem (>1000 chorych).<sup>22</sup>

#### **Pharmacy Medical Necessity Guidelines. Tufts Health Plan (THP) 2011**

- Xgeva (denosumab) jest wskazany w celu zapobiegania niepożądanym zdarzeniom kostnym (SRE) u chorych z przerzutami do kości guzów litych;
- Xgeva (denosumab) nie jest wskazany w zapobieganiu SRE u chorych na szpiczaka mnogiego.

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, który wiąże się z ligandem aktywatora receptora jądrowego czynnika kappa-B (RNKL, z ang. Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand) – białko uczestniczące w metabolizmie kości (aktywacja osteoklastów), należące do rodziny czynników martwicy nowotworów. Denosumab uczestniczy w zapobieganiu interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości powodowane przez nowotwór (w tym guzy lite).<sup>55</sup>

#### **European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010**

ESMO rekomenduje podawanie dożylnych bisfosfonianów pacjentom z rakiem gruczołu krokowego z bólem kości w przypadku, gdy paliatywna radioterapia i konwencjonalna terapia przeciwbólowa nie są wystarczające. Toksyczność bisfosfonianów obejmuje niedokrwistość, gorączkę, obrzęk, zmęczenie i bóle mięśni, a także martwice kości szczęki.<sup>25</sup>

#### **Międzynarodowy panel ekspercki 2007**

Interdyscyplinarny zespół ekspertów klinicznych: onkologów i specjalistów chorób metabolicznych kości stwierdził, że bisfosfoniany mają udowodnione działanie w zapobieganiu i opóźnianiu wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE) w przypadku przerzutów guzów litych (raka gruczołu krokowego, raka piersi, raka płuca) do kości. Na podstawie dostępnych dowodów, panel zaleca stosowanie aminobisfosfonianów (w tym kwasu zoledronowego) u pacjentów z przerzutowym do kości rakiem piersi oraz innymi nowotworami litymi. Dodatkowo bifosfoniany mogą być wykorzystywane we wczesnych stadiach choroby jako terapia profilaktyczna. Dowody naukowe potwierdzają skuteczne działanie kwasu zoledronowego w wyżej wymienionych chorobach. Ogólnie bifosfoniany są dobrze tolerowane. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zespoły grypopodobne, w tym bóle stawów. Użyte w postaci doustnej mogą powodować dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Dawka bifosfonianów powinna być dostosowana do czynności nerek i początkowego stężenia kreatyniny. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia bifosfonianami (iniekcje dożylnie przeważnie co 3-4 tygodnie) powinni mieć zapewnione stałe badanie stomatologiczne i zostać poinformowani o odpowiednich środkach redukujących ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.<sup>1</sup>

## **4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**

#### **Scottish Medicines Consortium (SMC), 2011**

SMC obecnie nie rekomenduje finansowania denosumabu (Xgeva®) 120 mg roztwór do wstrzykiwań stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości. Ze względu na fakt, iż NICE jest w trakcie opracowywania raportu oceniającego skuteczność denosumabu w wymienionym wskazaniu, SMC na czas jego wykonywania przyjmuje negatywną rekomendację. Dodatkowo podkreślono, że stanowisko SMC nie zastępuje indywidualnej decyzji i odpowiedzialności świadczeniodawców w realizacji terapii przy użyciu denosumabu, która powinna być także podejmowana z uwzględnieniem przeprowadzonych konsultacji z pacjentem i / lub opiekunem prawnym.<sup>47</sup>

### **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2011**

PBAC rekomenduje finansowanie denosumabu (roztwór do iniekcji podskórnych, 120 mg w 1,7 ml, Xgeva®) w leczeniu powikłań kostnych u pacjentów z przerzutami raka piersi i prostaty do kości, jako terapię kontynuującą.

Denosumab jest zalecany u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi lub prostaty. Powikłania przerzutów do kości mogą obejmować patologiczne złamania oraz patologie związane z rdzeniem kręgowym. Denosumab mógłby stanowić opcję terapeutyczną w profilaktyce powikłań kostnych. Ponadto denosumab nie jest filtrowany przez nerki i dlatego mógłby być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub kwalifikujących się do dializy.

Opcję alternatywną dla denosumabu stanowi kwas zoledronowy. W opinii PBAC na podstawie wyników badań (*Study 136 Stopeck A, et al. Porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym w leczeniu przerzutów do kości u chorych z zaawansowanym rakiem piersi: RCT podwójnie ślepej próby. Journal of Clinical Oncology 2010; 28(35): 5132-5139; Study 103 Fizazi K, et al. Denosumab versus kwas zoledronowy w leczeniu przerzutów do kości u mężczyzn z nieoperacyjnym rakiem prostaty. RCT podwójnie ślepej próby. Lancet 2011; 377 (9768): 813-822*) stwierdzono, że denosumab wykazuje przewagę nad kwasem zoledronowym, w odniesieniu do skuteczności klinicznej w omawianych wskazaniach oraz ma podobny profil bezpieczeństwa.

Leczenie denosumabem wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pierwszych bezobjawowych lub objawowych niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE), w porównaniu do kwasu zoledronowego, zarówno w populacji chorych na raka piersi [HR=0,82 (95%CI: 0,71; 0,95)], jak i raka prostaty [HR=0,82 (95%CI: 0,71; 0,95)].

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych denosumabu i kwasu zoledronowego jest podobna. Denosumab częściej wywołuje hipokalcemię, reakcje nadwrażliwości oraz martwicę kości szczęki podczas gdy kwas zoledronowy jest związany z występowaniem takich działań niepożądanych jak: ostra niewydolność nerek.

Na podstawie wyników dwóch analiz ekonomicznych, wykonanych oddzielnie dla pacjentów z rakiem piersi i gruczołu krokowego w 10-letnim horyzoncie czasowym, należy wnioskować że terapia denosumabem jest dominująca nad terapią kwasem zoledronowym. (denosumab skuteczniejszy i mniej kosztowny). Jednakże PBAC wyraził obawy, że wyniki przedstawione w modelu ekonomicznym wskazujące na dominację terapii denosumabu nad terapią kwasu zoledronowego mogły być głównie zasługą wysokich kosztów infuzji kwasu zoledronowego.

Prawdopodobną liczbę opakowań denosumabu wydawanych corocznie oszacowano na poziomie 50.000 – 100.000 w roku 5, po kosztach netto w kwocie \$ 30/10 mln w roku 5.<sup>38</sup>

### **Canadian Drug Expert Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDEC / CADTH), 2011**

Kanadyjska CDEC rekomenduje finansowanie denosumabu (Xgeva - Amgen Inc Kanada) w zapobieganiu niepożądanym zdarzeniom kostnym (SRE) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z jednym lub więcej udokumentowanymi przerzutami kostnymi i w dobrym stanie ogólnym (wynik stanu ogólnego według ECOG: 0, 1 lub 2) w tym samym wskazaniu, co kwas zoledronowy.

#### **Skuteczność kliniczna**

Przegląd systematyczny obejmował trzy RCT typu *non-inferiority*. We wszystkich trzech badaniach zastosowano podwójnie ślepe próby dla porównania stosowania denosumabu z kwasem zoledronowym w celu zmniejszenia ryzyka SRE u chorych na raka łitego z przerzutami do kości. Populacje włączonych badań obejmowały pacjentów z nieoperacyjnym rakiem prostaty (badanie 103, N = 1.904), rakiem piersi (badanie 136; N = 2,046) i pacjentów z zaawansowanymi nowotworami włącznie z nowotworami litymi, szpiczakiem mnogim, chłoniakiem, ale z wyłączeniem raka piersi i prostaty (badanie 244, N = 1,779).

W trzech podwójnie zaślepionych randomizowanych badaniach kontrolowanych (RCT) u chorych z przerzutami do kości guzów litych, denosumab był lepszy (badanie 103 i badanie 136) – [HR= 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95)] lub nie gorszy (badanie 244) niż kwas zoledronowy w punktach końcowych związanych z wystąpieniem SRE (złamania, ucisk rdzenia kręgowego, potrzeba zabiegu chirurgicznego lub radioterapii w przypadku objawowych przerzutów do kości). Mediana czasu do pojawienia się pierwszego SRE wyniosła odpowiednio dla grupy pacjentów przyjmujących denosumab i kwas zoledronowy: 20,7 i 17,1 miesięcy (badanie 103 i 136).

#### Bezpieczeństwo stosowania

Częstość występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i śmiertelnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach we wszystkich analizowanych próbach.

Odsetek pacjentów z hipokalcemią był wyższy dla denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym we wszystkich badaniach; 12,8% vs 5,8%; 5,6% vs 3,5% i 10,8% vs 5,8% odpowiednio dla badań 103, 136, i 244.

Martwica kości szczęki ogólnie była niezbyt często obserwowana, natomiast była bardziej powszechna wśród pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu z kwasem zoledronowym w badaniach 103 i 136 (2,3% vs 1,3% i 2,0% vs 1,4%), ale bardziej powszechna w przypadku grupy otrzymującej kwas zoledronowy w porównaniu do grupy denosumabu – badanie 244 (odpowiednio dla grup: 1,3% vs 1,1%).

Działania niepożądane związane z ostrą niewydolnością nerek występowały częściej u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym niż u pacjentów otrzymujących denosumab.

#### Analiza kosztów i kosztów-użyteczności

Na podstawie analizy kosztów użyteczności (CUA) przedstawionej przez producenta, należy stwierdzić, że denosumab jest opcją opłacalną w porównaniu z kwasem zoledronowym w profilaktyce SRE u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, co w rezultacie powoduje obniżenie dodatkowych kosztów przy wydłużeniu inkrementalnego współczynnika lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Opłacalność denosumabu w przypadku przerzutów innych guzów litych nie jest znana.

Dodatkowy koszt za QALY dla denosumabu w porównaniu z brakiem leczenia w profilaktyce SRE u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem prostaty wynosi \$ 111 tys.

Koszty nabycia leków są takie same dla denosumabu i kwasu zoledronowego (7.000 \$ rocznie), jeżeli oba są podawane co cztery tygodnie. Natomiast ze względu na sposób podania (poprzez infuzję dożylną), kwas zoledronowy wiąże się z większymi kosztami płatnika publicznego.<sup>9</sup>

#### National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), 2011

Irlandzkie NCPE rekomenduje finansowanie denosumabu (Xgeva®) w leczeniu i zapobieganiu niepożądanych zdarzeń kostnych (SRE) u osób dorosłych z przerzutami do kości guzów litych.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównywano koszty stosowania denosumabu (Xgeva®) z kwasem zoledronowym w prewencji SREs (złamania patologicznego, potrzeby radioterapii kości, ucisku rdzenia kręgowego, potrzeby przeprowadzania zabiegów chirurgicznych) u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (zwłaszcza raka piersi, prostaty i innych guzów litych z wyłączeniem szpiczaka mnogiego).

W celu wykazania opłacalności denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu SREs w każdym z trzech typów nowotworów: rak piersi, rak prostaty i inne guzy lite [dane kliniczne pochodzą z badań rejestracyjnych *Stopeck 2010* (rak piersi), w *Fizazi 2010* (rak prostaty) i *Henry 2010* (wszystkie inne nowotwory)] – zastosowano model Markowa. Koszty i konsekwencje zostały zdyskontowane na 4%. Przyjęto 10-letni horyzont czasowy.

Na podstawie danych przesłanych przez podmiot odpowiedzialny, w scenariuszu podstawowym denosumab zdominował kwas zoledronowy we wszystkich trzech wskazaniach nowotworowych. W scenariuszu alternatywnym zawarto niższe koszty zakupu kwasu zoledronowego, a tym samym niższe koszty ponoszone

---

przez państwo. W ramach scenariusza podstawowego inkrementalny współczynnik kosztów-efektywność (ICER) wyniósł € 29.371 / QALY (dla raka prostaty); € 14.626 / QALY (dla raka piersi), a w przypadku prewencji SRE u chorych z innymi nowotworami denosumab zdominował kwas zoledronowy.

W scenariuszu alternatywnym parametry o największym wpływie na ICER (dla guzów litych) obejmowały: koszty nabycia leków denosumab i kwas zoledronowy, koszty refundacji (ponoszone przez system państwowy) dla denosumabu i kwasu zoledronowego. W alternatywnym scenariuszu prawdopodobieństwo, że denosumab jest opłacalny przy progu opłacalności wynoszącym € 20.000 za QALY wynosi 38,9% w przypadku raka prostaty, 46,9% w przypadku raka piersi i 52,1% dla wszystkich innych nowotworów.

Analizę wpływu na budżet wykonano w celu określenia wysokości kosztów dla terapii denosumabu i kwasu zoledronowego z perspektywy płatnika publicznego. Jeżeli oprzeć analizę wpływu na budżet na scenariuszu alternatywnym, który obejmuje niższe koszty refundacji i niższy koszt pozyskania kwasu zoledronowego – przewidywany wzrost kosztów w budżecie wyniesie € 59.666 w 2012 roku i prawdopodobnie wzrośnie do € 842,475 w 2016 roku.

Według NCPE denosumab (Xgeva®) można uznać za terapię opłacalną w zapobieganiu SREs u dorosłych z przerzutami do kości guzów litych w irlandzkich zakładach opieki zdrowotnej.<sup>34</sup>

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Denosumab (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148z dnia 31 sierpnia 2009 r z późn. zm.). W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia denosumab jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie pogromy terapeutyczne, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

#### Podstawy prawne:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (str71) – podstawa prawna obowiązuje do 31 czerwca 2012 r.  
[http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/wykaz\\_swadczen\\_31082009.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/wykaz_swadczen_31082009.pdf)
- Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4912> (Zarządzenie wchodzi w życie z dniem podpisania, z mocą obowiązującą od dnia 1 lipca 2012 roku do dnia 31 grudnia 2013 r.)

Zgodnie z pismem DGL NFZ z dnia 23.05.2012 r. nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0199/W/13514/TC, denosumabem (Xgeva) leczonych było ok. 59 pacjentów w 2011 roku i 133 pacjentów w 2012 roku (do kwietnia), a wartości wykonanych świadczeń wyniosły ok. 214,8 tys. złotych w 2011 roku. i 767,6 tys. w 2012 roku (do kwietnia). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 21. Koszty refundacji substancji czynnej denosumab w latach 2011-2012 w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii niestandardowej – według danych DGL NFZ**

Lata	Liczba pacjentów (nr PESEL)	Wartość wykonanych świadczeń
2011	59	214821,56 PLN
2012 do kwietnia	133	767670,67 PLN

Poniższa tabela przedstawia ilość chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz wartość świadczeń wykonanych w poszczególnych latach (2011 – 2012-do kwietnia), w zakresie leczenia szpitalnego w ramach programu chemioterapii niestandardowej – dla substancji denosumab (Xgeva). Uwzględnione zostały pozycje dla: zmiany przekraczające granice części nosowej gardła (C11.8), zmiana przekraczająca granice wargi, jamy ustnej i gardła (C14.8), żołądek, nie określony (C16.9), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), trzustka, nie określona (C25), oskrzele lub płuco, nie określone (C34), zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8), oskrzele lub płuco, nie określone (C34.9), opłucna (C38.4), międzybłoniak opłucnej (C45.0), tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone (C49), tkanka łączna i tkanka miękka miednicy (C49.5), tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone (C49.9), nowotwór złośliwy sutka (C50), brodawka i otoczka brodawki sutkowej (C50.0), centralna część sutka (C50.1), ćwiartka górna wewnętrzna sutka (C50.2), ćwiartka dolna wewnętrzna sutka (C50.3), ćwiartka górna zewnętrzna sutka (C50.4), ćwiartka dolna zewnętrzna sutka (C50.5), zmiana przekraczająca granice sutka (C50.8), sutek, nie określony (C50.9), trzon

macicy, nie określone (C54.9), nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61), jądro, nie określone (C62), nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (C64), pęcherz moczowy, nie określony (C67.9), nowotwór złośliwy tarczycy (C73), nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80).

**Tabela 22. Liczba pacjentów, wskazań wg ICD-10 oraz koszt refundacji w latach 2011 – 2012 (do kwietnia) w zakresie leczenia szpitalnego w ramach programu chemioterapii niestandardowej – dla substancji denosumab (Xgeva®)**

ICD-10	Liczba unikalnych numerów Pesel		Wartość wykonanych świadczeń	
	2011	2012 (do kwietnia)	2011	2012 (do kwietnia)
C11.8	-	1	-	10236
C14.8	1	-	3412	
C16.9	1	1	1710	5130
C20	-	1	-	3413,42
C25	-	1	-	5120,13
C34	-	2	-	8533,55
C34.8	1	1	3420	5118
C34.9	-	3	-	15360,39
C38.4	-	1	-	5120,13
C45.0	-	1	-	5120,13
C49	-	1	-	5120,13
C49.5	1	-	5120,13	
C49.9	-	1	-	8533,55
C50	10	28	38114,07	190698,68
C50.0	2	6	8063,42	32427,49
C50.1	1	1	5119,23	5120,13
C50.2	2	2	5120,13	10240,26
C50.3	-	1	-	5120,13
C50.4	3	8	6826,84	42667,75
C50.5	1	1	3413,42	5120,13
C50.8	2	5	10250,13	23747,1
C50.9	11	25	30714,07	128521,5
C54.	1	1	1706,71	5120,13
C61	18	30	73537,87	183923,93
C62	-	1	-	5120,13
C64	3	5	13173,41	27307,36
C67.9	1	2	5120,13	11946,97
C73	-	1	-	3413,42
C80	-	2	-	10370,13

<b>Łącznie</b>	<b>59</b>	<b>133</b>	<b>214821,56</b>	<b>767670,67</b>
----------------	-----------	------------	------------------	------------------

Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz wartość świadczeń wykonanych w poszczególnych latach (2010 – 2012-do kwietnia), w zakresie leczenia szpitalnego w ramach programu chemioterapii niestandardowej – dla substancji czynnych: acidum zolendronicum, estramustine phosphate, bevacizumab, bortezomib, cabazitaxel, denosumabum, estramustinum. Uwzględnione zostały pozycje dla: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61) oraz wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego (C79.5).

**Tabela 23. Liczba pacjentów oraz koszt refundacji w latach 2010 – 2012 (do kwietnia) w zakresie leczenia szpitalnego w ramach programu chemioterapii niestandardowej – dla substancji czynnych: acidum zolendronicum, estramustine phosphate, bevacizumab, bortezomib, cabazitaxel, denosumabum, estramustinum**

	Wartość wykonanych świadczeń	Liczba wykonanych świadczeń	Liczba unikalnych numerów Pesel
2010	2 397 435	651	280
2011	6 465 306	790	362
2012 do kwietnia	4 434 605	294	b.d.
<b>Suma końcowa</b>	<b>13 297 346</b>	<b>1735</b>	<b>642</b>

Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz kwotę refundacji w poszczególnych latach (2010 – 2012-do marca) w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – dla leków: Pamifos, Sindronat, Pamitor, Pamidronat-ratiopharm, Aredia, Pamidronat medac, Bonefos, Pamisol; we wskazaniu: nowotwory złośliwe – przerzuty osteolityczne.

**Tabela 24. Liczba pacjentów oraz koszt refundacji w latach 2010 – 2012 (do marca) w w ramach wykazu refundowanych leków – dla dla leków: Pamifos, Sindronat, Pamitor, Pamidronat-ratiopharm, Aredia, Pamidronat medac, Bonefos, Pamisol; we wskazaniu: nowotwory złośliwe – przerzuty osteolityczne**

	Kwota refundacji	Liczba unikalnych numerów Pesel
2010	56 558 131	27 666
2011	59 926 459	30 187
2012 do marzec	10 614 440	10 665
<b>Suma końcowa</b>	<b>127 099 030</b>	<b>68 518</b>

## 5.2. Stan finansowania technologii ocenianej ze środków publicznych w innych krajach

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat refundacji produktu leczniczego Xgeva® (denosumab) – dane od podmiotu odpowiedzialnego dla produktu Xgeva® uzyskane w toku realizacji zlecenia MZ z dnia 18 kwietnia 2012r. (nr pisma: MZ-PLA-460-12499-164/LP/12) dot. przygotowania anlizy weryfikacyjnej: Xgeva (denozumab), 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: Zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

**Tabela 25. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■



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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę XGEVA (denosumab) [REDACTED]

Nie zawarto informacji o stosowanych instrumentach podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/> (stan na marzec 2012 r.)

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodyka analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przez analityków AOTM przeglądu systematycznego (data ostatniego przeszukiwania baz danych: 10.05.2012r.) w bazach medycznych Pubmed, Embase, Cochrane Library (The Cochrane Controlled Trials Register) oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD), przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu odnaleziono trzy, kontrolowane aktywnym leczeniem, podwójnie zaślepiene badania kliniczne z randomizacją oraz cztery opracowania wtórne.

Selekcję publikacji zarówno na podstawie tytułów i abstraktów, jak i publikacji pełnotekstowych wykonywało równocześnie dwóch analityków (██████). W razie niezgodności, decyzje o włączeniu do analizy danego dowodu podejmowano drogą dyskusji do czasu osiągnięcia konsensusu. Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzoną przez analityków AOTM przedstawiono w rozdziale 9.1.

Tabela poniżej przedstawia metodykę analizy efektywności klinicznej AOTM

**Tabela 26. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej AOTM**

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Kryteria wykluczenia
Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego denosumab (Xgeva®), w zapobieganiu powikłań kostnych (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do	Od 2004 do 10.05.2012	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z przerzutami guzów litych do kości, narażeni na powikłania kostne (SRE)</p> <p><b>Interwencja:</b> Denosumab</p> <p><b>Komparatory:</b> Wszystkie terapie alternatywne dla ocenianej (bisfosfoniary, brak leczenia)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> Punkty końcowe istotne klinicznie: - czas do pierwszego SRE Punkty końcowe pośrednie: - czas do pierwszego i kolejnych SRE - pierwsze SRE lub HCM - pierwsze napromienianie kości - okres czasu do złagodzenia bólu - czas przeżycia całkowitego (OS) - czas do progresji choroby w kościach (DPB)</p> <p><b>Typ badania:</b></p>	<p>W toku przeszukiwania nie brano pod uwagę: badań odnoszących się do innych wskazań dla zastosowania denosumabu w leczeniu przerzutowych do kości guzów litych, osteoporoza post menopauzalna, - badań biochemicznych/ immunologicznych, - badań nad dawkowaniem denosumabu, - badań klinicznych bez randomizacji, bez grupy kontrolnej.</p>

kości		-badania kliniczne z randomizacją	
-------	--	-----------------------------------	--

**SRE** – skeletal related-events (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości), **HCM** – hypercalcemia in cancer metastasis (hiperkalcemia w chorobie nowotworowej), **OS** – overall survival time (czas przeżycia całkowitego), **DPB** – time to disease progression in bone (czas do progresji choroby w kościach), **BPI-SF** – brief pain inventory - short form (okres czasu do złagodzenia bólu, tj. zmniejszenie o  $\geq 2$  punkty od wartości początkowej wyniku najgorszego odczuwanego bólu w skali BPI-SF)

### 6.1.2. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Do analizy klinicznej włączono 3 wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy, dwuramienne (*Stopeck 2010*; *Henry 2011*; *Fizazi 2011*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu w zapobieganiu powikłań kostnych (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości. We wszystkich trzech badaniach pacjentów losowo przydzielono do grupy denosumabu (Xgeva) w dawce 120 mg, podawanego podskórnym co 4 tygodnie lub do grupy kwasu zoledronowego w dawce 4 mg podawanego dożylnie co 4 tygodnie. Były to podstawowe badania, na podstawie których lek został zarejestrowany w rozważanym wskazaniu:

- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (322 ośrodki), dwuramienne badanie porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi do kości (*Stopeck 2010*) – **badanie rejestracyjne 20050136**.<sup>51</sup>
- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami do kości (z wyłączeniem raka piersi i prostaty) lub szpiczakiem mnogim. (*Henry 2011*) – **badanie rejestracyjne 20050244**.<sup>23</sup>
- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty, którzy nie przyjmowali wcześniej bisfosfonianów w postaci dożylniej (*Fizazi 2011*) – **badanie rejestracyjne 20050103**.<sup>19</sup>

Powyższe badania zostały opisane również w dokumentacji rejestracyjnej leku – **Assessment Report for Xgeva, EMEA 2011**<sup>15</sup>

Do badań włączono pacjentów nieleczonych wcześniej bisfosfonianami podawanymi dożylnie, z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. W badaniu *Stopeck 2010* uczestniczyli pacjenci dorośli z rakiem piersi, w próbie *Henry 2011* pacjenci z innymi guzami litymi lub szpiczakiem mnogim, zaś w badaniu *Fizazi 2011* pacjenci z hormonoopornym rakiem prostaty). We wszystkich trzech badaniach wykluczono pacjentów, u których w wywiadzie występowały: martwica kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) lub zapalenie szpiku kości szczęki, stan chorobowy zębów lub szczęki wymagający zabiegu chirurgicznego, niezagojone stany po zabiegach operacyjnych zębów/jamy ustnej lub jakkolwiek planowana inwazyjna procedura stomatologiczna. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wystąpienie jednego lub więcej powikłań kostnych (ang. skeletal related event, SRE).

W badaniu *Stopeck 2010* włączono pacjentów z rakiem piersi – łącznie badano 2046 pacjentów. Badanie *Fizazi 2011* objęło pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z udokumentowanym niepowodzeniem co najmniej 1 terapii hormonalnej (zabieg chirurgiczny lub kastracja chemiczna), o czym świadczy wzrostu PSA i poziomu testosteronu w surowicy  $<50$  ng/mL – łącznie badano 1901 pacjentów. Badanie *Henry 2011* uwzględnia dorosłych z zaawansowanymi, złośliwymi guzami litymi (wyłączając raka piersi i raka prostaty), szpiczakiem mnogim lub chłoniakiem – łącznie badano 1776 pacjentów.

---

### Kryteria włączenia i wyłączenia

We wszystkich 3 badaniach uwzględniono pacjentów z jednym lub więcej udokumentowanymi przerzutami kostnymi i w dobrym stanie ogólnym (wynik stanu ogólnego zgodnie ze skalą sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG: 0, 1 lub 2). Klirens kreatyniny u włączonych pacjentów miał być nie mniejszy niż 30 ml/min (parametr szacujący filtrację kłębuszkową obliczany według równania Cockrofta-Gaulta) i skorygowane stężenia albumin i wapnia w surowicy powinno być  $\geq 2,0$  mmol / L ( $\geq 8,0$  mg / dl) i  $\leq 2,9$  mmol / L lub  $\leq 11,5$  mg / dl.

Z kolei średnia oczekiwana długość życia mniejsza niż 6 miesięcy oraz aktualne dane potwierdzające obecność martwicy kości/szpiku zuchwy były kryteriami wykluczającymi we wszystkich 3 badaniach. Wśród innych kryteriów wykluczenia były aktualnie przyjmowane doustne bisfosfoniany w przypadku pacjentów z przerzutami do kości.

### Cel badania

W każdym z trzech badań nadrzędnym celem było zbadanie czy denosumab jest nie gorszy (pierwszorzędowy punkt końcowy) lub lepszy (wtórny punkt końcowy, udowodniany po wykazaniu non-inferiority) niż kwas zoledronowy w odniesieniu do zapobiegania lub opóźniania czasu do pierwszych objawów SRE i czy denosumab był skuteczniejszy niż kwas zoledronowy w opóźnianiu czasu do pierwszego i kolejnych SRE.

### Interwencja

Badani otrzymywali podskórnie denosumab w dawce 120 mg, jednorazowo co 4 tygodnie lub dożylnie kwas zoledronowy – jednorazowo co 4 tygodnie. Pacjenci z klirensiem kreatyniny  $<30$  ml/min zostali wykluczeni, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Zometa. Dawka kwasu zoledronowego została dostosowana do pacjenta ze względu na stopień wydolności nerek.

W toku terapii zalecano suplementację wapniem ( $\geq 500$  mg) i witaminą D ( $\geq 400$  IU) chyba, że pacjent chorował na hiperkalcemię.

Dodatkowo do analizy włączono opracowania wtórne: *Lipton A et al. 2011* (metaanaliza 3 badań rejestracyjnych), *Wong MHF, et al. 2012, Australian Public Assessment Report for Denosumab 2011*, *Ford J, et al. 2011* opisujące efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa denosumabu w omawianym wskazaniu.

Tabela 27. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej dla denosumabu

Badanie	Populacja	Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
<i>Stopeck 2010</i>	<b>Kryteria włączenia:</b> dorośli z histologicznie lub cytologicznie stwierdzonym gruczolakorakiem piersi, z potwierdzonym w badaniu radiologicznym (RTG, CT, MRI), co najmniej jednym przerzutowym guzem do kości.	-denosumab w dawce 120mg co 4tyg. (N = 1026) -kwas zoledronowy w dawce 4mg co 4tyg. (N = 1020)  <b>Łączna liczba pacjentów w badaniu: N = 2046 pacjentów</b>	Początkowy okres obserwacji: faza z podwójnym zaślepieniem – obejmował moment, w którym u 745 pacjentów obserwowano pierwsze objawy SRE, następnie schemat obserwacji zakładał 2-letnie przeżycie. Dopuszczono także dodatkowy okres obserwacji: fazy bez zaślepienia – z przedłużeniem do kolejnych dwóch lat obserwacji.  Pacjenci byli monitorowani maksymalnie do <b>4 lat</b> po rozpoczęciu terapii.	- czas do pierwszego SRE - czas do pierwszego i kolejnych SRE - pierwsze SRE lub HCM - pierwsze napromienianie kości - okres czasu do złagodzenia bólu - OS - DPB	Dwuramiennie, wielośrodkowe (322 ośrodki) RCT III fazy, podwójnie zaślepienie
<i>Henry 2011</i>	<b>Kryteria włączenia:</b> dorośli z histologicznie lub cytologicznie stwierdzonym nowotworem złośliwym, w tym guzy lite (z uwzględnieniem niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, raka okrężnicy, drobnokomórkowego raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka głowy i szyi, raka żołądka i jelit/raka układu moczowopłciowego i innych, poza rakiem piersi i prostaty) z potwierdzonym w badaniu radiologicznym (RTG, CT, MRI), co najmniej jednym przerzutowym guzem litym do kości lub zmianą lityczną na kości w przypadku szpiczaka mnogiego.	-denosumab w dawce 120mg co 4tyg. (N = 886) -kwas zoledronowy w dawce 4mg co 4tyg. (N = 890)  <b>Łączna liczba pacjentów w badaniu: N = 1776 pacjentów</b>	Początkowy okres obserwacji: faza z podwójnym zaślepieniem – obejmował moment w którym u 745 pacjentów obserwowano pierwsze objawy SRE, następnie schemat obserwacji zakładał 2-letnie przeżycie.  Pacjenci byli monitorowani maksymalnie <b>2 lata</b> po rozpoczęciu terapii.	- czas do pierwszego SRE - czas do pierwszego i kolejnych SRE - pierwsze SRE lub HCM - pierwsze napromienianie kości - okres czasu do złagodzenia bólu - OS, DPB	Dwuramiennie, wielośrodkowe RCT III fazy, podwójnie zaślepienie
<i>Fizazi 2011</i>	<b>Kryteria włączenia:</b> dorośli z histologicznie lub cytologicznie stwierdzonym rakiem prostaty, z potwierdzonym w badaniu radiologicznym (RTG, CT, MRI), co najmniej jednym przerzutowym guzem do kości; udokumentowaną nieskuteczną terapią hormonalną*, poziom testosteronu wynoszący >50ng/mL	- -denosumab w dawce 120mg co 4tyg. (N = 950) - kwas zoledronowy w dawce 4mg co 4tyg. (N = 951)  <b>Łączna liczba pacjentów w badaniu: N = 1901 pacjentów</b>	Początkowy okres obserwacji: faza z podwójnym zaślepieniem – obejmował moment w którym u 745 pacjentów obserwowano pierwsze objawy SRE, następnie schemat obserwacji zakładał 2-letnie przeżycie. Dopuszczono także dodatkowy okres obserwacji: fazy bez zaślepienia – z przedłużeniem do kolejnych dwóch lat obserwacji.	- czas do pierwszego SRE - czas do pierwszego i kolejnych SRE - pierwsze SRE lub HCM - pierwsze napromienianie kości - okres czasu do złagodzenia bólu - OS	Dwuramiennie, wielośrodkowe RCT III fazy, podwójnie zaślepienie

Podanie denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości AOTM-OT-431-25/2011

		<b>Badanie dwuramiennie</b>	Pacjenci byli monitorowani maksymalnie do <b>4 lat</b> po rozpoczęciu terapii.	- DPB	
--	--	-----------------------------	--	-------	--

\* Nieskuteczna terapia hormonalna – definiowana, jako trzykrotny pomiar poziomu PSA we krwi, w co najmniej 2-tygodniowych odstępach czasowych. Trzeci pomiar wskazujący na poziom PSA we krwi wynoszący  $\geq 0,4 \text{ ng/mL}$  – wykonany w czasie nie dłuższym jak 8 tygodni przed badaniem klinicznym.

### 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

#### 6.1.3.1. Skuteczność kliniczna

##### Badania pierwotne

**Badanie 20050136 (Stopeck 2010), 20050103 (Fizazi 2011) oraz 20050244 (Henry 2011)** na podstawie *Assessment Report for Xgeva, EMEA 2011*.

Pierwszorzędownym wskaźnikiem skuteczności we wszystkich trzech badaniach był czas do pierwszego SRE. Drugorzędowe parametry skuteczności wyznaczane były przez: czas do pierwszego i kolejnych SRE, pierwsze SRE lub HCM, pierwsze napromienianie kości, okres czasu do złagodzenia bólu, OS i DPB (progresja choroby i przeżycie całkowite) – dane dotyczące progresji choroby zbierano na comiesięcznych wizytach kontrolnych i ocenione, jako progresja choroby kości.

**Tabela 28. Wyniki porównania skuteczności denosumabu z kwasem zoledronowym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości**

Punkty końcowe	Stopeck 2010 Rak piersi		Fizazi 2011 Rak prostaty		Henry 2011 Inne guzy lite ** lub szpiczak mnogi	
	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy
N	1026	1020	886	890	950	951
<b>Pierwsze SRE</b>						
Średni czas (miesiące)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1
Różnica w średnim czasie (miesiące)	bd		4,2		3,5	
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18	
test <i>non-inferiority/superiority</i> wartość p	< 0,0001† / 0,0101†		0,0007† / 0,0619†		0,0002† / 0,0085†	
Odsetek pacjentów (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6
<b>Pierwsze i kolejne SRE*</b>						
Średnia liczba/pacjent	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61
HR (95% CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18	
test <i>superiority</i> wartość p	0,0012†		0,1447†		0,0085†	
SMR na rok	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83

Pierwsze SRE lub HCM						
Średni czas (miesiące)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17	
test <i>superiority</i> wartość p	0,0074		0,0215		0,0134	
Pierwsze napromienianie kości						
Średni czas (miesiące)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22	
test <i>superiority</i> wartość p	0,0121		0,0256		0,0071	

NR = nie osiągnięto; RRR = względne zmniejszenie ryzyka †Dopasowane wartości p są przedstawione dla badania *Stopeck 2010*, *Fizazi 2011* i *Henry 2011* (punkty końcowe pierwszego SRE oraz pierwszego i kolejnych SRE); \*Odnosi się do wszystkich powikłań kostnych w czasie; tylko zdarzenia występujące  $\geq 21$  dni od wystąpienia zdarzenia poprzedniego. \*\* Z uwzględnieniem niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, raka okrężnicy, drobnokomórkowego raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka głowy i szyi, raka żołądka i jelit/raka układu moczowopłciowego i innych, poza rakiem piersi i prostaty.

### Pierwsze SRE

W badaniu *Stopeck 2010* denosumab był skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w opóźnianiu lub zapobieganiu SREs u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Denosumab istotnie statystycznie (i.s.) zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego SRE o 18% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,95)];  $p < 0.0001$  dla noninferiority,  $p = 0.0101$  dla superiority.

W badaniu *Fizazi 2011* denosumab był skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w opóźnianiu lub zapobieganiu SREs u pacjentów z hormonoopornym (opornym na kastrację) rakiem prostaty i i.s. zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszego SRE o 18% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR= 0,84 (95%CI: 0,71; 0,98)];  $p = 0.0002$  dla noninferiority,  $p = 0.0085$  dla superiority.

W badaniu *Henry 2011* denosumab był porównywalny (noninferior) z kwasem zoledronowym w opóźnianiu lub zapobieganiu SREs u pacjentów z guzami litymi (z wyłączeniem raka piersi i prostaty) z przerzutami do kości (w tym u chorych na szpiczaka mnogiego). Denosumab zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego SRE o 16% w porównaniu z kwasem zoledronowym, chociaż poziom redukcji nie osiągnął znamienności statystycznej [HR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,95)];  $p = 0.0007$  dla noninferiority,  $p = 0.0309$  dla superiority.



### Pierwsze i kolejne SRE

W badaniu *Stopeck 2010* denosumab i.s. zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i późniejszych stadiów SREs o 23% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR= 0,77 (95%CI: 0,66; 0,89), p = 0,0006].

W badaniu *Fizazi 2011* denosumab i.s. zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i późniejszych stadiów SREs o 18 % w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR= 0.90 (95%CI: 0.77; 1,04), p = 0.0044].

W badaniu *Henry 2011* denosumab i.s. zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i późniejszych stadiów SREs o 18 % w porównaniu z kwasem zoledronowym [RR= 0.82 (95%CI: 0,71; 0,94), p <0,0001].

### Mediana czasu do pierwszego SRE

W badaniu *Stopeck 2010* mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE nie została osiągnięta w grupie przyjmującej denosumab, natomiast w przypadku kwasu zoledronowego wyniosła 26,4 miesiące (806 dni).

W badaniu *Fizazi 2011*, w grupie przyjmującej denosumab mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE była dłuższa o około 4 miesiące w porównaniu do kwasu zoledronowego [20,6 miesiące (625 dni) vs 16,3 miesiące (496 dni)].

W badaniu *Henry 2011*, w grupie przyjmującej denosumab mediana czasu do wystąpienia pierwszego SRE była dłuższa o około 3 miesiące w porównaniu do kwasu zoledronowego [20,7 miesiące (629 dni) vs 17,1 miesiące (521 dni)].

### Pierwsze napromienianie kości

W badaniu *Stopeck 2010*, denosumab zmniejsza ryzyko potrzeby pierwszego napromieniania kości o 26% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR=0,74 (95%CI: 0,59; 0,94), p = 0,0121]. W badaniu *Fizazi 2011* denosumab także zmniejsza ryzyko promieniowania do kości o 22% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR=0,78 (95% CI: 0,63; 0,97), p = 0,0256]. W badaniu *Henry 2011* denosumab zmniejsza ryzyko pierwszej radioterapii kości o 22% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR=0,78 (95% CI: 0,66; 0,94), p = 0,0071].

### Czas do pierwszego SRE lub HCM

W badaniu *Stopeck 2010*, denosumab zmniejsza ryzyko wystąpienia SRE lub HCM o 18% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR=0,82 (95%CI: 0,70; 0,95), p = 0,0074]. W badaniu *Fizazi 2011*, denosumab zmniejsza ryzyko wystąpienia SRE lub HCM o 17% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,97), p = 0,0215]. W badaniu *Henry 2011*, denosumab zmniejsza ryzyko wystąpienia SRE lub HCM o 17% w porównaniu z kwasem zoledronowym [HR=0,83 (95%CI: 0,72; 0,96), p = 0,0134].

### Progresja choroby i całkowity czas przeżycia

W łącznej analizie danych ze wszystkich trzech badań czas do wystąpienia progresji był podobny dla denosumabu i kwasu zoledronowego we wszystkich trzech badaniach.

We wszystkich trzech badaniach całkowity czas przeżycia był zbliżony pomiędzy denosumabem i kwasem zoledronowym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości: pacjenci z rakiem piersi [HR=0,95 (95%CI: 0,81; 1,11)], pacjenci z rakiem prostaty [HR=1,03 (95%CI: 0,91; 1,17)] i pacjenci z innymi guzami litymi lub szpiczakiem mnogim [HR=0,95 (95%CI: 0,83; 1,08)]. W analizie post-hoc badania *Henry 2011* (pacjenci z innymi guzami litymi lub szpiczakiem mnogim) oceniono całkowity czas przeżycia dla 3 rodzajów guza stosowanych do stratyfikacji (niedrobnokomórkowy rak płuca, szpiczak mnogi i inne). Całkowity czas przeżycia był dłuższy w przypadku przyjmowania denosumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [HR=0,79 (95%CI: 0,65; 0,95), n=702] oraz w przypadku przyjmowania kwasu zoledronowego w leczeniu szpiczaka mnogiego [HR=2,26 (95%CI: 1,13; 4,50), n=180] oraz podobny dla produktu denosumab i kwasu zoledronowego w leczeniu guzów innego rodzaju [RR=1,08 (95%CI: 0,90; 1,30), n=894]. W połączonej analizie 3 badań, całkowity czas przeżycia był podobny dla denosumabu i kwasu zoledronowego [HR=0,99 (95%CI: 0,91; 1,07)].

### Wpływ na ból

Okres czasu do złagodzenia bólu (tj. zmniejszenie o  $\geq 2$  punkty od wartości początkowej wyniku najgorszego odczuwanego bólu w skali BPI-SF) był podobny dla denosumabu i kwasu zoledronowego w każdym z analizowanych badań. W analizie post-hoc połączonych danych, średni czas do nasilenia się bólu (zwiększenie nasilenia bólu o  $> 4$  punkty) u pacjentów początkowo odczuwających ból łagodny lub brak

bólu był opóźniony dla denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym (odpowiednio 198 i 143 dni) ( $p=0,0002$ ).

## **Opracowania wtórne**

### **Lipton A et al. 2011<sup>29</sup>**

#### **Cel metaanalizy**

Porównanie (na podstawie 3 badań rejestracyjnych) skuteczności denosumabu vs kwas zoledronowy w leczeniu pacjentów z zaawansowaną postacią nowotworu w odniesieniu do czasu do pierwszego SRE w podziale na grupy wiekowe i rodzaj SRE, czas do pierwszego SRE lub hiperkalcemii nowotworowej (HCM), SMR (skeletal morbidity rate = zachorowalności w obrębie układu kostnego).

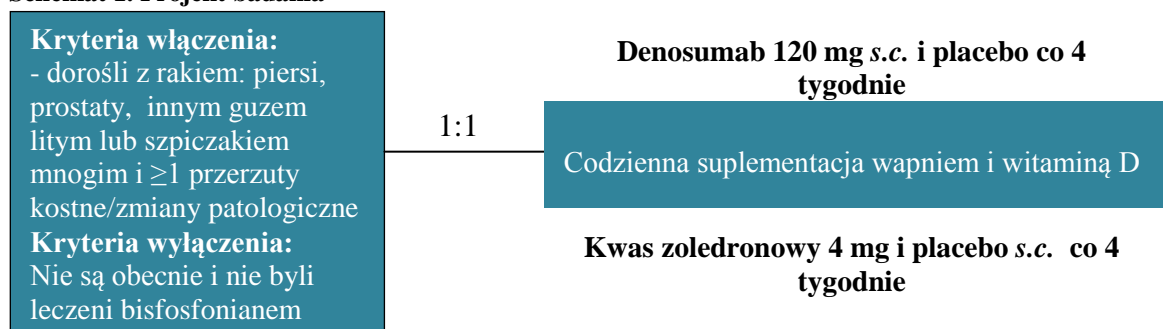
#### **Metody**

Projekt badania: dane wyjściowe pacjentów pochodziły z 3 pierwotnych badań o identycznej konstrukcji, w których uczestniczyli:

- pacjenci z rakiem piersi,
- pacjenci z rakiem gruczołu krokowego,
- pacjenci z innymi guzami litymi lub szpiczakiem mnogim.

Dorosłych chorych z wtórnymi guzami litymi kości lub szpiczakiem mnogim randomizowano do grupy przyjmującej denosumab 120 mg *s.c.* lub kwas zoledronowy 4 mg (dawka dostosowana do czynności nerek) co 4 tygodnie. W ramach uzupełnienia terapii zalecono codzienne przyjmowanie suplementacji wapniem (500 mg) i witaminą D (400 IU). Dane do metaanalizy pochodziły z trzech identycznie zaprojektowanych, podwójnie zaślepionych, III fazy badań klinicznych (NCT00321464, NCT00330759, NCT00321620; sponsorem badań była firma Amgen).

#### **Schemat 1. Projekt badania**



#### **Kryteria naboru:**

- co najmniej jeden przerzut kostny/zmiana kostna, potwierdzona radiologicznie
- wynik stanu ogólnego według ECOG: 0, 1 lub 2,
- odpowiednia czynność narządów,
- prognozowana długość życia  $\geq 6$  miesięcy.

#### **Punkty końcowe:**

- czas do pierwszego SRE w czasie trwania badania:
  - według grup wiekowych ( $< 65$ ,  $\geq 65$  lat),
  - według rodzaju SRE,
    - patologiczne złamania,
    - napromienianie kości,
    - zabieg chirurgiczny kości,
    - ucisk rdzenia kręgowego,

- wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim,
- czas do pierwszego SRE lub HCM,
- SMR (definiowany jako liczba SREs / pacjenta/ rok,
- zmiany w stężeniu kreatyniny dla markera resorpcji kostnej występującego w moczu (N-telopeptydu) oraz aktywność specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP) w 13 tygodniu.

Analiza statystyczna:

Czas do wystąpienia 1 SRE analizowano na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coksa. Model Wei Lin i Weissfeld został wykorzystany do testowania heterogeniczności wpływu denosumab na 4 typy SREs (w tym patologiczne złamania, promieniowanie lub operacje kości, ucisku na rdzeń kręgowy). Badania te zostały zakończone.

### Wyniki

Łącznie przebadano 5723 pacjentów (2862 denosumab; 2861 kwas zoledronowy). Poszczególne typy nowotworów stanowiły: rak piersi (36%), rak prostaty (33%), inne guzy lite (28%), a szpiczak mnogi (3%). Łącznie podczas badania 32,6% osób w grupie denosumabu i 37,8% osób w grupie kwasu zoledronowego doświadczyło SRE. Ryzyko pierwszego w badaniu SRE było istotnie statystycznie mniejsze w grupie denosumabu w porównaniu z grupą kwasu zoledronowego zarówno u chorych w wieku <65 lat [HR= 0,82 (95% CI: 0,73; 0,93), p = 0,002], jak i w wieku 65 lat i powyżej [HR= 0,82 (95% CI: 0,72; 0,94), p= 0,004].

Efekt denosumabu był podobny w poszczególnych populacjach pacjentów (we wszystkich 3 badaniach) i w odniesieniu do badanych typów SRE. Potrzeba napromieniania kości i złamania patologiczne występowały częściej niż ucisk rdzenia kręgowego lub potrzeba wykonania operacji chirurgicznej kości.

W porównaniu z kwasem zoledronowym, denosumab istotnie statystycznie:

- opóźniał czas do 1 napromieniania kości [HR= 0,77 (95%CI: 0,69; 0,87) p<0,0001], potrzeby zabiegu chirurgicznego kości [HR= 0,86 (95%CI: 0,61; 1,21)] i złamań patologicznych [HR=0,86 (95% CI: 0,76; 0,96) p=0,0093],
- wydłużał czas do 1 SRE lub HCM [HR= 0,83 (95% CI: 0,76; 0,900, p <0,0001],
- zmniejszał SMR (mediana 0,69 vs 0,81 zdarzeń/rok, p <0,0001),
- zmniejszał częstotliwość występowania ucisku rdzenia kręgowego [HR=0,89 (95%CI: 0,65; 1,21)].
- mediana obniżenia wartości początkowej w moczu N-telopeptydu skorygowanego o stężenie kreatyniny w surowicy była i.s. większa w grupie denosumabu niż kwasu zoledronowego (mediana 80% vs 68%, p <0,001).

### Wnioski:

Metaanaliza potwierdzała wyniki z 3 badań rejestracyjnych:

- denosumab i.s. opóźnia czas do pierwszego w badaniu SRE
  - skuteczność denosumabu jest podobna u poszczególnych populacji (rak piersi, rak gruczołu krokowego, inne guzy lite i szpiczak mnogi),
  - skuteczność denosumabu w przypadku 3 badań jest podobna w odniesieniu do badanych typów SRE,
- w porównaniu do kwasu zoledronowego – denosumab był równie skuteczny, jak w przypadku wyników obserwowanych w populacji ogólnej, w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia SRE, wyłącznie w populacji pacjentów z guzami litymi,
- denosumab i.s. opóźnia czas do pierwszego SRE lub HCM w porównaniu z kwasem zoledronowym,
- pacjenci leczeni denosumaben mieli i.s. niższe SMR w porównaniu z kwasem zoledronowym,

### **Wong MHF et al. (Cochrane Breast Cancer Group) 2012<sup>58</sup>**

Przegląd systematyczny, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bisfosfonianów (w tym kwas zoledronowy, pamidronowy i klodronowy) oraz innych leków (w tym denosumabu) u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości, z zaawansowaną lub wczesną postacią raka.

Do przeglądu systematycznego włączono 34 badania z randomizacją (RCT) porównujące:

- bisfosfoniany z placebo/brakiem leczenia oraz z innymi bisfosfonianami;
- denosumab z bisfosfonianami u kobiet z rakiem piersi z przerzutami do kości;
- bisfosfoniany z placebo/brakiem leczenia u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi;
- bisfosfoniany z placebo/brakiem leczenia u kobiet z wczesnym rakiem piersi;
- wczesną terapię bisfosfonianami z późną terapią bisfosfonianami u kobiet z wczesnym rakiem piersi.

Bisfosfoniany z placebo lub brakiem leczenia bisfosfonianami porównywano w dziewięciu badaniach, w których uwzględniono 2806 pacjentów (z rakiem piersi z przerzutami do kości). Na podstawie włączonych do analizy badań stwierdzono, że bisfosfoniany zmniejszają ryzyko SRE o 15% [HR= 0,85 (95% CI: 0,77; 0,94), p = 0,001]. Zmniejszenie ryzyka SRE było najbardziej widoczne w grupie pacjentów przyjmujących dożylnie kwas zoledronowy 4 mg [HR= 0,59, (95% CI: 0,42; 0,82)], pamidronian 90 mg [HR= 0,77 (95% CI: 0,69; 0,87)] i ibandronian [HR= 0,80 (95% CI 0,67; 0,96)]. W bezpośrednim porównaniu kwasu zoledronowego i pamidronianu potwierdzono zbliżoną skuteczność obu substancji.

W badaniach: *Fizazi 2011*, *Stopeck 2010*, *Lipton 2008* (3405 chorych z rakiem piersi z przerzutami do kości), denosumab podawany podskórnie okazał się skuteczniejszy od bisfosfonianów (kwasu zoledronowego, ibadronianu, pamidronianu), przy ocenie ryzyka wystąpienia SRE [RR= 0,78 (95% CI: 0,72; 0,85); p <0,00001].

Bisfosfoniany podawane kobietom z zaawansowanym rakiem piersi (bez klinicznie potwierdzonych przerzutów do kości) nie zmniejszają częstości występowania przerzutów do kości oraz nie wpływają na wydłużenie czasu przeżycia (wyniki trzech badań – łącznie 320 pacjentów).

W siedmiu badaniach z udziałem 7847 pacjentów z wczesnym rakiem piersi, nie wykazano istotnych dowodów, że bisfosfoniany zmniejszają częstości występowania przerzutów nowotworu do kości w porównaniu do braku leczenia bisfosfonianami [RR= 0,94 (95%CI: 0,82; 1,07), p = 0,36]. W trzech badaniach (2190 chorych z wczesnym rakiem piersi), w których porównywano wczesne leczenie bisfosfonianami z leczeniem opóźnionym, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami przy ocenie częstości występowania przerzutów do kości [RR= 0,73 (95%CI: 0,40; 1,33), p = 0,31].

Podsumowując według autorów opracowania Cochrane Breast Cancer Group u kobiet z klinicznie potwierdzonym rakiem piersi z przerzutami do kości, bisfosfoniany (podawane dożylnie) i denosumab (podawany podskórnie) zmniejszają ryzyko wystąpienia oraz opóźniają czas do wystąpienia SREs. Niektóre bisfosfoniany mogą również zmniejszać nasilenie bólów kości i poprawiać ogólną jakość życia. Optymalny czas trwania leczenia dla pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości pozostaje nieokreślony. Nie ma obecnie wystarczających dowodów na rekomendowanie rutynowego stosowania bisfosfonianów, jako leczenia uzupełniającego u chorych z wczesną postacią raka piersi.

### **Australian Public Assessment Report for Denosumab (APAR) 2011<sup>3</sup>**

Przegląd systematyczny dotyczył oceny skuteczności klinicznej stosowania denosumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z przerzutami do kości w celu zapobiegania SRE. W sumie zidentyfikowano 8 badań, z których 3 (randomizowane, podwójnie zaślepienie, III fazy – *Stopeck 2010*, *Fizazi 2011* oraz *Henry 2011*) odpowiadały założonym kryteriom włączenia do przeglądu.

Poniżej przedstawiono kluczowe wnioski autorów raportu na podstawie wyników badań *Stopeck 2010*, *Fizazi 2011* oraz *Henry 2011*. Nie podano danych liczbowych dla parametrów poszczególnych punktów końcowych, ponieważ pokrywają się one z cytowanymi w analizie klinicznej (w części, w której przedstawiono szczegółowy opis wyników 3 badań rejestracyjnych).

- W każdym z 3 badań III fazy, denosumab osiągnął przewagę nad kwasem zoledronowym w stosunku do opóźnienia wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- We wtórnej analizie przewagi denosumabu nad komparatorem w odniesieniu do czasu do pierwszego powikłania kostnego, denosumab był istotnie statystycznie lepszy od kwasu

zoledronowego w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia kolejnego powikłania kostnego we wszystkich trzech głównych badaniach;

- W dwóch kluczowych badaniach (populacja z rakiem piersi i rakiem prostaty), w odniesieniu do punktów końcowych: czas do radioterapii kości i czas do wystąpienia pierwszego objawowego SRE - denosumab również wykazał przewagę nad kwasem zoledronowym;
- W żadnym z 3 badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy kwasem zoledronowym i denosumabem dla całkowitego czasu przeżycia i progresji choroby (ogólnej, związanej z SRE);
- Bezwzględna liczba zdarzeń HCM była niewielka i nie wymagała zastosowania specjalnego leczenia;
- W analizie w podgrupach w zależności od typu nowotworu (badanie *Henry 2011*) wykazano krótszy czas przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego, leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali kwas zoledronowy. Na podstawie dalszej analizy tego badania stwierdzono również, że wskaźniki ogólnej odpowiedzi na leczenie denosumabem mogą być mniej korzystne w porównaniu z kwasem zoledronowym u osób nie-kaukaskiego pochodzenia etnicznego lub u płci żeńskiej. Jednak bezwzględna różnica danych (pomiędzy ocenianymi preparatami) w analizowanych podgrupach jest niewielka i trudno jest na tej podstawie wyciągnąć ostateczne wnioski.

#### **Ford J et al. (Aberdeen Health Technology Assessment Group; National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) 2011<sup>21</sup>**

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności klinicznej i analiza kosztowa denosumabu w zarejestrowanych wskazaniach: leczenie przerzutów do kości u pacjentów z rakiem piersi, gruczolu krokowego, płuca lub innymi guzami litymi. Przeprowadzono ilościową syntezę wyników (metaanaliza sieciowa). Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do lipca 2011.

Założeniem metaanalizy sieciowej było wykazanie przewagi skuteczności klinicznej i kosztowej denosumabu nad kwasem zoledronowym w leczeniu przerzutów nowotworowych (od guzów litych i szpiczaka mnogiego) do kości. Metaanaliza sieciowa została przeprowadzona z wykorzystaniem metody MCMC (ang. *Markov Chain Monte Carlo*), czyli metody Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa. Metaanaliza była prowadzona dla wszystkich typów raka zawartych w ocenie (piersi, gruczolu krokowego, płuca inne guzy lite. W ramach metaanalizy porównywano kwas zoledronowy z: innymi bisfosfonianami, najlepszym leczeniem podtrzymującym (bez bisfosfonianów), placebo, brakiem leczenia oraz denosumab z kwasem zoledronowym. Analizowane wyniki obejmowały: czas do pierwszego powikłania kostnego, czas do pierwszego i kolejnych SRE, wskaźnik SMR (dla raka piersi i prostaty) i odsetek pacjentów z co najmniej jednym w badaniu SRE.

Kryteria selekcji włączonych badań obejmowały:

- populację pacjentów z rakiem piersi, gruczolu krokowego, płuca lub innymi guzami litymi i co najmniej jednym przerzutem do kości;
- interwencję stanowił denosumab, który porównywano z bisfosfonianami lub opieką paliatywną;
- punkty końcowe takie jak: czas do wystąpienia pierwszego SRE, ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE, częstość SRE, hiperkalcemia, przeżycie całkowite, ból, jakość życia, działania niepożądane;
- metodykę: przeglądy systematyczne, randomizowane badania z grupą kontrolną, dodatkowo badania obserwacyjne w przypadku analizy bezpieczeństwa.

W sumie włączono 39 badań, 2 RCT dotyczyły raka gruczolu krokowego (*Fizazi 2011* – denosumab vs kwas zoledronowy; *Saad 2002* – kwas zoledronowy vs placebo) 4 RCT dotyczyły raka piersi (*Stopeck 2010* – denosumab vs kwas zoledronowy; *Kohn 2005* – kwas zoledronowy vs placebo; *Lipton 2000* – pamidronian vs placebo; *Rosen 2003* – kwas zoledronowy vs pamidronian) oraz 2 RCT odnoszące się do innych guzów litych, bez raka piersi i gruczolu krokowego (*Henry 2011* – denosumab vs kwas zoledronowy; *Rosen 2003* – kwas zoledronowy vs placebo).

Kluczowe wyniki skuteczności klinicznej dla porównania denosumabu i kwasu zoledronowego u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, rakiem piersi, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i innymi guzami litymi przedstawiono poniżej.

#### Rak gruczołu krokowego

Porównanie bezpośrednie denosumabu z kwasem zoledronowym (*Fizazi 2011*)

- czas do wystąpienia pierwszego SRE – [HR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,95)]; mediana 20,7 vs 17,1 miesiąca na korzyść denosumabu;
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE – [RR 0,82= (95%CI: 0,71; 0,94)], bez przewagi jednej z porównywanych opcji;
- przeżycie całkowite – [HR= 1,03 (95%CI: 0,91; 1,17)];
- czas do wystąpienia bólu (średniego lub ciężkiego) – [HR= 0,89 (95%CI: 0,77; 1,04)], mediana 5,8 vs 4,9 mies.;
- wyniki EQ-5D (odnoszące się do subiektywnej oceny pacjenta w stosunku do poprawy jakości życia) – brak różnic.

Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa):

- czas do pierwszego SRE – [HR= 0,56 (95%CI: 0,40; 0,77)] na korzyść denosumabu;
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE – [HR= 0,53 (95%CI: 0,39;0,72)].

#### Rak piersi

Porównanie bezpośrednie denosumabu z kwasem zoledronowym (*Stopeck 2011*)

- czas do wystąpienia pierwszego SRE – w okresie obserwacji wynoszącym 34 miesiące, nie został osiągnięty w przypadku denosumabu w porównaniu z medianą 26,4 miesięcy w grupie przyjmującej kwas zoledronowy [HR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,95), p = <0,0001].
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE – [HR=0,78 (95%CI: 0,68; 0,90)], bez przewagi jednej z porównywanych opcji;
- wskaźnik SMR (skeletal morbidity rate) definiowany, jako stosunek liczby SREs / pacjenta podzielonej przez czas do wystąpienia SRE – wskaźnik był istotnie niższy w grupie denosumabu (0,45 zdarzeń na pacjenta rocznie) w porównaniu do grupy z kwasem zoledronowym (0,58 zdarzenia na pacjent w ciągu roku), p = 0,004.
- odsetek pacjentów, którzy nie doświadczyli SRE w trakcie 34 miesięcy obserwacji – 30,7 vs 36,5 na korzyść denosumabu;
- przeżycie całkowite – [HR= 0,95 (95%CI: 0,81; 1,11), p=0,49] bez przewagi jednej z porównywanych opcji;
- czas do wystąpienia bólu (średni lub ciężki) – [HR= 0,78 (95%CI: 0,67; 0,92); p=0,0024], mediana 295 vs 176 dni na korzyść denosumabu
- wyniki jakości życia (skala odczucia bólu według kwestionariusza FACT-G) – pacjentów podzielono na dwie podgrupy w zależności od stopnia nasilenia wyjściowego bólu na początku badania: brak bólu / łagodny ból lub umiarkowany ból / silny ból. Wśród osób z brakiem/łagodnym bólem lub umiarkowaną / ciężką postacią bólu na początku badania, średnio o 3,2% (1%; 7%) więcej pacjentów w grupie leczonej denosumabem odczuwało poprawę jakości życia (definiowana jako spadek nasilenia bólu o  $\geq 5$  punktów w skali odczucia bólu według kwestionariusza FACT-G) w przedziale 5-73 tyg. obserwacji.

Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa):

- czas do pierwszego SRE – [HR= 0,81 (95%CI: 0,78; 0,83)] na korzyść denosumabu;
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE – [RR= 0,75 (95%CI: 0,73; 0,76)].

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca

Porównanie bezpośrednie denosumabu z kwasem zoledronowym (*Henry 2011*)

- czas do wystąpienia pierwszego SRE – [HR=0,84 (95%CI: 0,64; 1,10), p = 0,20] na korzyść denosumabu;
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE – b.d.

- przeżycie całkowite – denosumab wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu z kwasem zoledronowym o 21% [HR= 0,79 (95% CI: 0,65; 0,95)].

Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa):

- czas do wystąpienia pierwszego SRE – [HR= 0.79 (95% CI: 0.76; 0.81)] na korzyść denosumabu;
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE – [RR= 0.97 (95% CI: 0.95; 1.01)].

#### Inne Guzy lite (bez raka gruczołu krokowego, raka piersi i drobnokomórkowego raka płuc)

Porównanie bezpośrednie denosumabu z kwasem zoledronowym (*Henry 2011*)

- czas do wystąpienia pierwszego SRE – denosumab zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego w badaniu SRE w stosunku do kwasu zoledronowego o 21% [HR= 0,79 (95% CI: 0,62; 0,99), p = 0,04];
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE – nie raportowano;
- przeżycie całkowite – brak i.s. różnicy między grupami przyjmującymi denosumab i kwas zoledronowy [HR= 1,08 (95% CI: 0,90; 1,30)].

Porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa):

- czas do pierwszego SRE – [HR= 0.93 (95% CI: 0.89 to 0.96)] na korzyść denosumabu;
- wystąpienie pierwszego i kolejnego SRE – [RR= 0.82 (95% CI: 0.79; 0.84)].

Kluczowe wnioski autorów przeglądu:

- w każdym z trzech badań denosumab w porównaniu do kwasu zoledronowego i opieki paliatywnej jest skuteczny przy ocenie przedłużenia czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE;
- dowody na większą skuteczność denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego w odniesieniu do redukcji bólu i poprawy jakości życia są niejednoznaczne.

#### 6.1.3.2. Bezpieczeństwo

##### Badania pierwotne

**Badanie *Stopeck 2010***<sup>51</sup>, ***Fizazi 2011***<sup>19</sup> oraz ***Henry 2011***<sup>23</sup> na podstawie *Assessment Report for Xgeva, EMEA 2011*.<sup>15</sup>

Łącznie w badaniach klinicznych oceniających profil bezpieczeństwa denosumabu podawanego u chorych na zaawansowanego raka udział wzięło 3900 pacjentów. Spośród nich jedynie 10 obserwowano przez okres wynoszący  $\geq 3$  lata.

Należy wspomnieć, że dodatkowe informacje o pełnym profilu bezpieczeństwa stosowania substancji denosumab dostarczają także badania kliniczne z udziałem preparatu Prolia (denosumab 60 mg, wstrzyknięcia podskórne co 6 miesięcy). Ponadto pod względem oceny bezpieczeństwa, łącznie w bazach danych (na podstawie MedDRA system) widnieje ponad 13.000 osób, uczestników 30 badań klinicznych, w których podawano przynajmniej 1 dawkę denosumabu (n=7848) lub placebo (n=5199).

Średni czas obserwacji (w tym czas ekspozycji na jedną z dwóch interwencji) pacjentów w 3 podstawowych badaniach różnił się, natomiast nie różnił się znacząco w obu grupach (denosumab i kwas zoledronowy) w ramach każdego badania.

W badaniu *Stopeck 2010* czas ekspozycji wyniósł  $11,59 \pm 8,13$  miesięcy dla kwasu zoledronowego i  $12,63 \pm 8,38$  dla grupy przyjmującej denosumab. W badaniu *Fizazi 2011* czas ekspozycji wyniósł  $15,23 \pm 7,73$  miesięcy dla kwasu zoledronowego i  $15,34 \pm 7,47$  dla denosumabu. Z kolei w badaniu *Henry 2011* czas ekspozycji wyniósł  $8,91 \pm 7,24$  dla kwasu zoledronowego i  $9,23 \pm 7,40$  dla grupy otrzymującej denosumab.

Spośród 5677 osób, które otrzymały  $\geq 1$  dawkę badanego produktu i zostały uwzględnione w pierwotnej analizie bezpieczeństwa w badaniach nad zaawansowanym rakiem, u 96,2% osób przyjmujących denosumab i 96,8% przyjmujących kwas zoledronowy wystąpiło  $\geq 1$  zdarzenie niepożądane. W obu analizowanych grupach spośród wszystkich działań niepożądanych najczęściej pojawiały się (odpowiednio dla denosumabu

---

i kwasu zoledronowego): nudności (30,8%, 31,6%), niedokrwistość (27,1%, 30,3%), zmęczenie (27,1%, 27,0%), ból pleców (25,3%, 26,3%), zmniejszenie apetytu (23,1%, 24,5%), osłabienie (21,4%, 21,9%), zaparcia (21,2%, 23,6%), duszność (20,6%, 17,9%), biegunka (20,3%, 18,7%), bóle stawów (20,1%, 22,3%), ból kości (19,9%, 22,5%) i wymioty (19,9%, 20,1%). Najczęstsze zdarzenia niepożądane były podobne we wszystkich 3 badaniach. Natomiast w medycznej bazie danych MedDRA, najczęściej zgłaszane były: zaburzenia ogólne związane z podaniem leku (65,4% denosumab, 68,8% kwas zoledronowy), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (63,1%, 67,4%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (60,2%, 59,8%).



Tabela 29. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych – pierwotna analiza bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjentów z zaawansowaną postacią raka z przerzutami do kości

Badanie	Stopeck 2010		Henry 2011		Fizazi 2011		Ogółem	
	Kwas zoledronowy* (N=1013) n (%)	Denosumab** (N=1020) n (%)	Kwas zoledronowy* (N=878) n (%)	Denosumab** (N=878) n (%)	Kwas zoledronowy* (N=945) n (%)	Denosumab** (N=943) n (%)	Kwas zoledronowy* (N=2836) n (%)	Denosumab** (N=2841) n (%)
<b>Zdarzenia niepożądane niezależne od podania leku</b>								
<b>Wszystkie</b>	985 (97.2)	977 (95.8)	842 (95.9)	841 (95.8)	918 (97.1)	916 (97.1)	2745 (96.8)	2734 (96.2)
<b>Ciężkie</b>	471 (46.5)	453 (44.4)	581 (66.2)	552 (62.9)	568 (60.1)	594 (63.0)	1620 (57.1)	1599 (56.3)
<b>Prowadzące do zgonu</b>	215 (21.2)	204 (20.0)	331 (37.7)	329 (37.5)	276 (29.2)	283 (30.0)	822 (29.0)	816 (28.7)
<b>Prowadzące do przerwania badania</b>	71 (7.0)	48 (4.7)	133 (15.1)	131 (14.9)	76 (8.0)	91 (9.7)	280 (9.9)	270 (9.5)
<b>Prowadzące do przerwania badań nad produktem leczniczym</b>	125 (12.3)	193 (18.9)	228 (26.0)	196 (22.3)	274 (29.0)	267 (28.3)	694 (24.5)	656 (23.1)
<b>Stopień 3,4 lub 5 według kryteriów CTCAE***</b>	635 (62.7)	609 (59.7)	702 (80.0)	673 (76.7)	672 (71.1)	718 (76.1)	2009 (70.8)	2000 (70.4)
<b>Działania niepożądane związane z podaniem leku<sup>#</sup></b>								
<b>Wszystkie</b>	434 (42.8)	329 (32.3)	203 (23.1)	196 (22.3)	303 (32.1)	302 (32.0)	940 (33.1)	827 (29.1)
<b>Ciężkie</b>	36 (3.6)	52 (5.1)	32 (3.6)	36 (4.1)	40 (4.2)	59 (6.3)	108 (3.8)	147 (5.2)
<b>Prowadzące do zgonu</b>	4 (0.4)	5 (0.5)	3 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.3)	5 (0.5)	10 (0.4)	16 (0.6)
<b>Prowadzące do przerwania badania</b>	15 (1.5)	20 (2.0)	6 (0.7)	10 (1.1)	14 (1.5)	19 (2.0)	35 (1.2)	49 (1.7)
<b>Prowadzące do przerwania badań nad produktem</b>	32 (3.2)	41 (4.0)	17 (1.9)	19 (2.2)	27 (2.9)	51 (5.4)	76 (2.7)	111 (3.9)

Podanie denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości AOTM-OT-431-25/2011

<b>leczniczym</b>								
<b>Stopień 3,4 lub 5 według kryteriów CTCAE</b>	63 (6.2)	62 (6.1)	50 (5.7)	61 (6.9)	62 (6.6)	91 (9.7)	175 (6.2)	214 (7.5)

\*Dawka kwasu zoledronowego: 4 mg, 1 raz na 4 tygodnie \*\*Dawka denosumabu: 120 mg, 1 raz na 4 tygodnie \*\*\*Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE) <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf> # Działania niepożądane mogące mieć bezpośredni związek z podaniem leku

**Tabela 30. Zdarzeń niepożądane według częstotliwości malejącej (≥5% przypadków w obu grupach leczenia). Pierwotna analiza bezpieczeństwa**

Badanie	Stopeck 2010		Henry 2011		Fizazi 2011		Ogółem	
	Kwas zoledronowy* (N=1013) n (%)	Denosumab** (N=1020) n (%)	Kwas zoledronowy* (N=878) n (%)	Denosumab** (N=878) n (%)	Kwas zoledronowy* (N=945) n (%)	Denosumab** (N=943) n (%)	Kwas zoledronowy* (N=2836) n (%)	Denosumab** (N=2841) n (%)
<b>Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane</b>	<b>985 (97.2)</b>	<b>977 (95.8)</b>	<b>842 (95.9)</b>	<b>841 (95.8)</b>	<b>918 (97.1)</b>	<b>916 (97.1)</b>	<b>2745 (96.8)</b>	<b>2734 (96.2)</b>
nudności	384 (37.9)	356 (34.9)	266 (30.3)	248 (28.2)	245 (25.9)	272 (28.8)	895 (31.6)	876 (30.8)
niedokrwistość	232 (22.9)	192 (18.8)	286 (32.6)	242 (27.6)	341 (36.1)	337 (35.7)	859 (30.3)	771 (27.1)
zmęczenie	324 (32.0)	301 (29.5)	220 (25.1)	211 (24.0)	222 (23.5)	257 (27.3)	766 (27.0)	769 (27.1)
bóle pleców	264 (26.1)	241 (23.6)	196 (22.3)	173 (19.7)	287 (30.4)	304 (32.2)	747 (26.3)	718 (25.3)
zmniejszenie apetytu	192 (19.0)	193 (18.9)	228 (26.0)	196 (22.3)	274 (29.0)	267 (28.3)	694 (24.5)	656 (23.1)
astenia	202 (19.9)	196 (19.2)	180 (20.5)	172 (19.6)	239 (25.3)	239 (25.3)	621 (21.9)	607 (21.4)
zaparcia	205 (20.2)	176 (17.3)	214 (24.4)	191 (21.8)	251 (26.6)	236 (25.0)	670 (23.6)	603 (21.2)
duszności	190 (18.8)	222 (21.8)	200 (22.8)	220 (25.1)	117 (12.4)	143 (15.2)	507 (17.9)	585 (20.6)
biegunka	207 (20.4)	231 (22.6)	171 (19.5)	168 (19.1)	152 (16.1)	178 (18.9)	530 (18.7)	577 (20.3)
bóle stawów	291 (28.7)	250 (24.5)	139 (15.8)	126 (14.4)	202 (21.4)	194 (20.6)	632 (22.3)	570 (20.1)
wymioty	238 (23.5)	212 (20.8)	183 (20.8)	186 (21.2)	149 (15.8)	168 (17.8)	570 (20.1)	566 (19.9)
bóle kości	238 (23.5)	186 (18.2)	156 (17.8)	143 (16.3)	245 (25.9)	235 (24.9)	639 (22.5)	564 (19.9)
bóle kończyn	222 (21.9)	204 (20.0)	132 (15.0)	123 (14.0)	196 (20.7)	197 (20.9)	550 (19.4)	524 (18.4)
obrzęki	150 (14.8)	174 (17.1)	138 (15.7)	106 (12.1)	174 (18.4)	192 (20.4)	462 (16.3)	472 (16.6)

Podanie denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości AOTM-OT-431-25/2011

<b>obwodowe</b>								
<b>kaszel</b>	180 (17.8)	171 (16.8)	156 (17.8)	173 (19.7)	83 (8.8)	93 (9.9)	419 (14.8)	437 (15.4)
<b>gorączka</b>	247 (24.4)	170 (16.7)	182 (20.7)	139 (15.8)	133 (14.1)	100 (10.6)	562 (19.8)	409 (14.4)
<b>bóle głowy</b>	214 (21.1)	197 (19.3)	96 (10.9)	101 (11.5)	72 (7.6)	62 (6.6)	382 (13.5)	360 (12.7)
<b>bóle mięśniowo-szkieletowy</b>	148 (14.6)	149 (14.6)	99 (11.3)	97 (11.0)	138 (14.6)	111 (11.8)	385 (13.6)	357 (12.6)
<b>zmniejszenie masy ciała</b>	94 (9.3)	79 (7.7)	106 (12.1)	100 (11.4)	132 (14.0)	151 (16.0)	332 (11.7)	330 (11.6)
<b>bezsenność</b>	136 (13.4)	124 (12.2)	94 (10.7)	89 (10.1)	94 (9.9)	89 (9.4)	324 (11.4)	302 (10.6)
<b>bóle brzucha</b>	119 (11.7)	122 (12.0)	97 (11.0)	96 (10.9)	64 (6.8)	74 (7.8)	280 (9.9)	292 (10.3)
<b>neutropenia</b>	123 (12.1)	125 (12.3)	109 (12.4)	99 (11.3)	46 (4.9)	53 (5.6)	278 (9.8)	277 (9.8)
<b>łysienie</b>	142 (14.0)	159 (15.6)	62 (7.1)	48 (5.5)	62 (6.6)	58 (6.2)	266 (9.4)	265 (9.3)
<b>hipokalcemia</b>	34 (3.4)	56 (5.5)	49 (5.6)	93 (10.6)	51 (5.4)	116 (12.3)	134 (4.7)	265 (9.3)
<b>bóle w klatce piersiowej</b>	84 (8.3)	93 (9.1)	93 (10.6)	97 (11.0)	70 (7.4)	73 (7.7)	247 (8.7)	263 (9.3)
<b>zawroty głowy</b>	114 (11.3)	106 (10.4)	75 (8.5)	70 (8.0)	65 (6.9)	56 (5.9)	254 (9.0)	232 (8.2)
<b>bóle ogółem</b>	97 (9.6)	72 (7.1)	52 (5.9)	57 (6.5)	94 (9.9)	93 (9.9)	243 (8.6)	222 (7.8)
<b>zakażenie ukl. moczowego</b>	92 (9.1)	72 (7.1)	46 (5.2)	43 (4.9)	124 (13.1)	105 (11.1)	262 (9.2)	220 (7.7)
<b>malopłytkowość</b>	60 (5.9)	68 (6.7)	102 (11.6)	96 (10.9)	37 (3.9)	52 (5.5)	199 (7.0)	216 (7.6)
<b>niepokój</b>	74 (7.3)	75 (7.4)	58 (6.6)	75 (8.5)	52 (5.5)	46 (4.9)	184 (6.5)	196 (6.9)
<b>wysypka</b>	100 (9.9)	97 (9.5)	76 (8.7)	67 (7.6)	25 (2.6)	29 (3.1)	201 (7.1)	193 (6.8)
<b>bóle mięśniowo-szkieletowe w klc. piersiowej</b>	81 (8.0)	82 (8.0)	52 (5.9)	54 (6.2)	55 (5.8)	50 (5.3)	188 (6.6)	186 (6.5)
<b>depresja</b>	86 (8.5)	72 (7.1)	56 (6.4)	62 (7.1)	40 (4.2)	52 (5.5)	182 (6.4)	186 (6.5)
<b>odwodnienie</b>	42 (4.1)	46 (4.5)	70 (8.0)	68 (7.7)	52 (5.5)	65 (6.9)	164 (5.8)	179 (6.3)
<b>parestezje</b>	73 (7.2)	69 (6.8)	60 (6.8)	46 (5.2)	71 (7.5)	53 (5.6)	204 (7.2)	168 (5.9)
<b>bóle w nadbrzuszu</b>	82 (8.1)	71 (7.0)	39 (4.4)	51 (5.8)	43 (4.6)	45 (4.8)	164 (5.8)	167 (5.9)
<b>leukopenia</b>	76 (7.5)	81 (7.9)	73 (8.3)	51 (5.8)	28 (3.0)	33 (3.5)	177 (6.2)	165 (5.8)
<b>złamanie żebra</b>	93 (9.2)	83 (8.1)	46 (5.2)	40 (4.6)	27 (2.9)	35 (3.7)	166 (5.9)	158 (5.6)
<b>wysięk w opłucnej</b>	62 (6.1)	64 (6.3)	49 (5.6)	52 (5.9)	26 (2.8)	37 (3.9)	137 (4.8)	153 (5.4)
<b>bóle mięśni</b>	106 (10.5)	82 (8.0)	32 (3.6)	31 (3.5)	57 (6.0)	37 (3.9)	195 (6.9)	150 (5.3)

Podanie denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości AOTM-OT-431-25/2011

<b>złamania odc. kl. piersiowej</b>	78 (7.7)	64 (6.3)	46 (5.2)	38 (4.3)	30 (3.2)	47 (5.0)	154 (5.4)	149 (5.2)
<b>nadciśnienie</b>	65 (6.4)	67 (6.6)	43 (4.9)	33 (3.8)	45 (4.8)	48 (5.1)	153 (5.4)	148 (5.2)
<b>neuropatia obwodowa</b>	71 (7.0)	71 (7.0)	42 (4.8)	46 (5.2)	29 (3.1)	30 (3.2)	142 (5.0)	147 (5.2)
<b>zapalenie płuc</b>	43 (4.2)	32 (3.1)	56 (6.4)	67 (7.6)	31 (3.3)	48 (5.1)	130 (4.6)	147 (5.2)
<b>zapalenie jamy ustnej</b>	71 (7.0)	90 (8.8)	32 (3.6)	33 (3.8)	12 (1.3)	23 (2.4)	115 (4.1)	146 (5.1)
<b>niestrawności</b>	74 (7.3)	52 (5.1)	39 (4.4)	38 (4.3)	34 (3.6)	42 (4.5)	147 (5.2)	132 (4.6)
<b>hipokaliemia</b>	51 (5.0)	40 (3.9)	65 (7.4)	55 (6.3)	40 (4.2)	35 (3.7)	156 (5.5)	130 (4.6)
<b>bóle szyi</b>	71 (7.0)	66 (6.5)	38 (4.3)	29 (3.3)	35 (3.7)	30 (3.2)	144 (5.1)	125 (4.4)
<b>ONJ</b>	14 (1.4)	20 (2.0)	11 (1.3)	10 (1.1)	12 (1.3)	22 (2.3)	37 (1.3)	52 (1.8)

\*Dawka kwasu zoledronowego: 4 mg, 1 raz na 4 tygodnie \*\*Dawka denosumabu: 120 mg, 1 raz na 4 tygodnie

Gorączka, niedokrwistość, bóle kości, zaparcia, bóle stawów i dreszcze były zdarzeniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupie leczonej kwasem zoledronowym niż w grupie leczonej denosumabem. Hipokalcemia i duszność występowały częściej w grupie denosumabu niż w grupie z kwasem zoledronowym. Ogólnie, częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach.

Hipokalcemia jest powszechnie występującym powikłaniem stosowania denosumabu w leczeniu przerzutów guzów litych do kości i była częstsza w grupie leczonej denosumabem niż w grupie leczenia kwasem zoledronowym, a dodatkowo różnica między grupami była większa wśród chorych, którzy nie otrzymywali suplementacji wapnia. Większość przypadków hipokalcemii ustępowało samoistnie lub po doustnej suplementacji wapnia, w niewielu przypadkach leczenie hipokalcemii wymagało dożylnego podania wapnia. Podawanie wapnia i witaminy D jest stanowczo zalecane (również w ChPL) dla pacjentów leczonych denosumabem. Hipokalcemia występowała częściej u pacjentów, którzy nie otrzymywali suplementacji wapniem. Hipokalcemia występowała częściej wśród pacjentów leczonych denosumabem niż wśród pacjentów leczonych kwasem zoledronowym a.

Częstość występowania wszelkiego rodzaju infekcji nie różniła się znacząco między badanymi grupami, z wyjątkiem tego, że zakażenia gronkowcem były częstsze w grupie leczonej denosumabem niż w grupie leczonej kwasem zoledronowym (0,5% vs 0,2%). Natomiast całkowita częstość występowania zakażeń bakteryjnych nie różniła się między porównywanymi grupami.

Martwica kości szczęki (ONJ) występowała częściej w grupie leczonej denosumabem niż u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Skumulowana częstość występowania ONJ w grupach denosumabu i kwasu zoledronowego, wynosiła odpowiednio: 0,8% i 0,5% w 1 roku, 1,8% i 1,0% w 2 roku oraz 1,8% i 1,3% po 3 latach obserwacji. Przypadki ONJ były odnotowane odpowiednio dla denosumabu i kwasu zoledronowego u: 22 osób (0,8%) i 15 osób (0,5%) w ciągu pierwszych 12 miesięcy badania, 51 pacjentów (1,8%) i 28 osób (1,0 %) w ciągu 24 miesięcy i 52 osób (1,8%) oraz 36 osób (1,3%) w ciągu 36 miesięcy, wskazując, że większość przypadków ONJ występowało w grupie leczonych denosumabem w ciągu pierwszych 2 lat trwania badania.

Nie stwierdzono i.s. różnic między denosumabem i kwasem zoledronowym w zakresie częstości występowania nowych pierwotnych nowotworów (odpowiednio dla grup: 1,0 i 0,6%).

Nadwrażliwość nie była istotnym problemem w badaniach klinicznych z udziałem denosumabu. Reakcje nadwrażliwości związane z leczeniem były rzadkie, ale okazały się być bardziej powszechne w grupie leczonej denosumabem, jednak różnica między grupami nie była i.s.

Częstość występowania zaćmy była podobna w obu grupach.

Zaburzenia serca: z wysiękiem osierdziowym były częstsze z grupie z denosumabem niż kwasem zoledronowym. W badaniu *Henry 2011* odnotowano więcej zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniem rytmu pracy serca (zatrzymanie krążenia z powodu progresji choroby) wśród pacjentów leczonych denosumabem niż w grupie porównawczej. W pozostałych dwóch badaniach nie odnotowano takiej różnicy pomiędzy grupami.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane / zgony / inne istotne zdarzenia

Ciężkie działania niepożądane były powszechne, ale nie różniły się pomiędzy ocenianymi grupami. W badaniu *Henry 2011*, zgony z powodu progresji nowotworu złośliwego były bardziej powszechne w grupie denosumabu niż w grupie kwasu zoledronowego. Nie jest jednak jasne, którego rodzaju nowotworu najczęściej dotyczyły zgony. Więcej przerzutów raka prostaty obserwowano w grupie leczonej kwasem zoledronowym, natomiast więcej przypadków martwicy kości, hipokalcemii i ogólnego zmęczenia obserwowano w grupie leczenia denosumabem.

#### Opracowania wtórne:

##### **Lipton A et al. 2011**<sup>29</sup>

Metaanaliza 3 badań rejestracyjnych, w których denosumab porównywano z kwasem zoledronowym.

U większości pacjentów (97%) zgłaszano działania niepożądane. Najczęściej były nimi: nudności (31%), niedokrwistość (29%) i zmęczenie (27%).

**Tabela 31. Podsumowanie działań niepożądanych**

Częstość n (%)	Denosumab (N* = 2841)	Kwas zoledronowy (N* = 2836)
<b>Działania niepożądane ogółem</b>	2734 (96,2)	2745 (96,8)
<b>Działania niepożądane stopień 3,4 lub 5 według kryteriów CTCAE</b>	2000 (70,4)	2009 (70,8)
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>	1599 (56,3)	1620 (57,1)
<b>Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania</b>	270 (9,5)	280 (9,9)
<b>Znane, zdiagnozowane działania niepożądane</b>		
<b>Reakcja ostrej fazy (pierwsze 3 dni)</b>	246 (8,7)	572 (20,2)
<b>ONJ</b>	246 (8,7)	37 (1,3)
<b>Hipokalcemia</b>	273 (9,6)	141 (5,0)

\*liczba pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku

#### Wnioski:

- Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu analizowanych grupach;
  - zwiększona częstość występowania reakcji ostrej fazy w grupie kwasu zoledronowego,
  - zwiększona częstość występowania hipokalcemii w grupie denosumabu,
  - ONJ występował rzadko, a częstość występowania tego punktu końcowego była podobna w analizowanych grupach (p= 0,13).

### Wong MHF et al. (Cochrane Breast Cancer Group) 2012<sup>58</sup>

Opracowanie dotyczyło porównania pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bisfosfonianów i innych leków (w tym denosumabu) u pacjentów chorych na raka piersi z przerzutami do kości oraz zaawansowaną lub wczesną postacią raka.

Odnotowane przypadki toksyczności były zwykle łagodne. Nefrotoksyczność i martwica kości szczęki (ONJ) zostały zidentyfikowane jako potencjalne problemy wynikające z zastosowania bisfosfonianów. ONJ odnotowywano z podobną częstością zarówno u chorych leczonych denosumabem jak i kwasem zoledronowym. W każdym z badań bezwzględnie zalecano pacjentom przestrzeganie higieny jamy ustnej.

**Tabela 32. Wyniki porównania bisfosfonianów i denosumabu pod względem profilu bezpieczeństwa u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości**

Badanie	Interwencja	Ważne działania niepożądane/ SAE lub nierównowaga w częstości występowania toksyczności pomiędzy ramionami	Inne uwagi
<i>Lipton 2008</i>	denosumab (30mg, 60mg, 120 mg, 180mg) vs bisfosfoniany	Reakcje ostrej fazy związane z podaniem leku rzadsze w grupie przyjmującej denosumab niż w grupie przyjmującej bisfosfoniany (8% vs 33%)	U 95% pacjentów w obu grupach odnotowano działania niepożądane. Wśród najczęstszych działań niepożądanych występujących u pacjentów po otrzymaniu denosumabu były: nudności (22%), wymioty (17%) i biegunka (17%) – częstość była podobna w przypadku bisfosfonianów. Nie odnotowano ONJ w żadnym z ramion.
<i>Stopeck 2010</i>	denosumab 120 mg vs kwas zoledronowy	-Częstość ONJ: 1,4% (kwas zoledronowy) vs 2,0% (denosumab). - Reakcje ostrej fazy związane z podaniem leku: denosumab (10,4%) vs kw. zoledronowy (27,3%). -Nefrotoksyczność: (4,9% vs 8,5%). - Bóle zęba i hipokalcemii występowały rzadziej w grupie kwasu zoledronowego.	Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu ramionach. Stopień 3/4 toksyczności: 62,7% w przypadku kwasu zoledronowego vs 59,7% w grupie przyjmującej denosumab

### Australian Public Assessment Report for Denosumab (APAR) 2011<sup>3</sup>

Kluczowe wnioski odnoszące się do profilu bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości przedstawiono na podstawie trzech badań rejestracyjnych III fazy (*Stopeck 2010, Fizazi 2011 oraz Henry 2011*). Denosumab podawano łącznie 2841 osobom. Spośród nich 2151 otrzymało leczenie >6 miesięcy a 1535 otrzymało leczenie >12 miesięcy.

Ogólny profil bezpieczeństwa denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego pod względem częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33. Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania denosumabu i kwasu zoledronowego**

	Denosumab	Kwas Zoledronowy
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>	96.2 %	96.8 %
<b>Działania niepożądane związane z denosumabem</b>	29.1 %	33.1 %
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	56.3 %	57.1 %
<b>Zdarzenia niepożądane Prowadzące do zgonu</b>	28.7 %	29.0 %
<b>Działania niepożądane związane z denosumabem Prowadzące do zgonu</b>	0.4 %	0.6 %
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania</b>	12.4 %	13.1 %

Powyższe dane sugerują, że oba leki mają podobną ogólną toksyczność. W odniesieniu do poszczególnych działań toksycznych, podanie denosumabu wiązało się ze zwiększoną częstością występowania następujących działań niepożądanych (denosumab vs kwas zoledronowy):

- Hipokalcemia (9,3% vs 4,7%), w tym ciężka hipokalcemia (1,4% vs 0,6%);
- Dusznosc (20,6% vs 17,9%);
- Nadmierna potliwość (2,3% vs 1,3%);
- Martwica kości szczęki (1,8% vs 1,3%);
- Reakcje nadwrażliwości (5,4% vs 3,8%).

**Ford J et al. (Aberdeen Health Technology Assessment Group; National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) 2011<sup>21</sup>**

Rak gruczołu krokowego (Fizazi 2011)

Zdarzenia niepożądane:

- hipokalcemia – 12,8% vs 5,8%,
- ONJ – 2,3% vs 1,3%,
- niewydolność nerek – 14,7% vs 16,2%,
- reakcja ostrej fazy – 8,4% vs 17,8%.

Rak piersi (Stopeck 2011)

- hipokalcemia – więcej przypadków hipokalcemii odnotowano w grupie denosumabu niż w grupie kwasu zoledronowego, odpowiednio 5,5% (56/1020) w porównaniu z 3,4% (34/1013);
- incydenty ONJ – rzadkie i podobne w grupie denosumabu i grupie kwasu zoledronowego: odpowiednio 2,0% (20/1020) w porównaniu z 1,4% (14/1013),  $p = 0,39$ . Skumulowana częstość ONJ w grupie denosumabu i grupie kwasu zoledronowego, występowała odpowiednio dla interwencji: 0,8% i 0,5% w 1 roku, 1,9% i 1,2% w 2 roku oraz 2,0% i 1,4% w roku 3.
- działania niepożądane potencjalnie związane z niewydolnością nerek występował znamienne rzadziej w grupie denosumabuw porównaniu z grupą kwasu zoledronowego: odpowiednio 4,9%

(50/1020) i 8,5% (86/1013),  $p = 0,001$ . Ciężkie działania niepożądane związane z zaburzeniem czynności nerek były również również występowały rzadziej w grupie denosumabu w porównaniu z grupą kwasu zoledronowego (0,4% vs 2,2% i 0,2% vs 1,5%).

- Reakcje ostrej fazy – obejmują grypopodobne zespoły, w tym: gorączki, dreszcze, uderzenia gorąca, bóle kości, bóle stawów. Reakcje ostrej fazy występujące w ciągu pierwszych trzech dni po podaniu leku były 2,7 razy częstsze w grupie leczonej kwasem zoledronowym niż denosumabem: odpowiednio 27,3% (277/1013) w porównaniu z 10,4% (106/1020).

#### Niedrobnokomórkowy rak płuca (Henry 2011)

- Nie stwierdzono opublikowanych danych dotyczących działań niepożądanych oddzielnie dla osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym: hipokalcemii, martwicy kości szczęki, toksyczności nerek, reakcji ostrej fazy lub innych działań niepożądanych.

#### Inne Guzy lite (bez raka gruczołu krokowego, raka piersi i drobnokomórkowego raka płuc) (Henry 2011)

- Działania niepożądane były wykazywane oddzielnie dla osób z innymi guzami litymi.

### **Inne informacje**

#### **Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego<sup>12</sup>**

Bezpieczeństwo stosowania denosumabu badano w grupie 5 931 pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Informacje na ten temat pochodzą z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu występowania powikłań kostnych. Działania niepożądane przedstawiono w poniższej tabeli.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane w trzech badaniach klinicznych III fazy i jednym badaniu klinicznym II fazy klasyfikowano według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania i układów narządowych, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 34. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w trzech badaniach klinicznych III fazy i jednym badaniu klinicznym II fazy z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie tkanki łącznej
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokalcemia
	Często	Hipofosfatemia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Ekstrakcja zęba
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Martwica kości szczęki

#### Omówienie wybranych działań niepożądanych

- Hipokalcemia



W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipoklacię zaobserwowano u 9,6% pacjentów leczonych denosumabem i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3 stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych denosumabem oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4 stopnia wystąpiło u 0,6% pacjentów leczonych denosumabem i u 0,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

- Martwica kości szczęki (ONJ)

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych denosumabem i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była podobna dla obu grup badawczych. Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ, większość (81% w obu grupach pacjentów) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Ponadto, większość pacjentów otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię. Pacjenci z pewnymi określonymi czynnikami ryzyka wystąpienia ONJ byli wyłączeni z udziału w kluczowych badaniach.

#### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.3 Planu Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć (co pół roku) jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane zostaną nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, na plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

## **6.2. Zagadnienia ekonomiczne i wpływ na system ochrony zdrowia**

Zgodnie z pismem nr AOTM-OT-431-25(15) LB/2011 z 21.05.2012r. przekazanym do Ministerstwa Zdrowia niniejszy raport, ze względu na brak analiz producenta, zaproponowano opracować siłami wewnętrznymi AOTM, jako raport skrócony, a więc zawierający analizę efektywności klinicznej, analizę bezpieczeństwa, przeprowadzoną w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowych technologii medycznych w latach 2010-2011.

W toku wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono publikację, w której oceniano pod względem efektywności kosztowej stosowanie przedmiotowej interwencji u mężczyzn z rakiem prostaty z przerzutami do kości (*Xie et al. 2011*). Ponadto część ekonomiczną raportu stanowią wyniki analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla Xgeva® oraz wyniki analiz finansowych, zawartych w

rekomendacjach międzynarodowych agencji HTA dotyczących finansowania denosumabu (PBAC, CDEC / CADTH, NCPE).

Zgodnie z pismem DGL NFZ z dnia 23.05.2012 r. nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0199/W/13514/TC, denosumabem (Xgeva) leczonych było ok. 59 pacjentów w 2011 roku i 133 pacjentów w 2012 roku (do kwietnia), a wartości wykonanych świadczeń wyniosły ok. 214,8 tys. złotych w 2011 roku. i 767,6 tys. w 2012 roku (do kwietnia).

**Analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Xgeva (denosumab), 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości**<sup>4</sup>

Celem analizy ekonomicznej było porównanie opłacalności denosumabu (preparat Xgeva®) w dawce 120 mg podawanego podskórnie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z wybranymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w Polsce (klodronianem, kwasem zoledronowym i pamidronianem).

Zastosowano technikę kosztów-użyteczności w celu przedstawienia wyników dla porównania terapii denosumabu z terapią zoledronianem w zapobieganiu powikłaniom kostnym w raku gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ),

Wyniki (porównanie denosumabu z kwasem zoledronowym)

Koszty leczenia klodronianem

Koszty leczenia pamidronianem

## USA, Xie et al. 2011<sup>59</sup>

### CEL

Celem analizy ekonomicznej było porównanie pod względem efektywności kosztowej stosowania denosumabu z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty z przerzutami do kości.

### METODY

#### Struktura modelu analizy podstawowej (analizy kosztów-efektywności, CEA)

W ramach analizy podstawowej opracowano model decyzyjny Markowa. Analizę wykonano z perspektywy płatników w USA (ze względu na model rezydualny jaki obowiązuje w USA może ich być wielu: zarówno publiczny/komercyjny/sam pacjent) w 1-rocznym horyzoncie czasowym. Horyzont czasowy został wybrany z 2 powodów: był najbardziej zbliżony z przyjętą w badaniu klinicznym III fazy (*Fizazi 2011*) medianą czasu trwania badania; płatnicy amerykańscy zazwyczaj preferują krótszy horyzont czasowy przyjmowany w analizach ekonomicznych. Rozważano także 3-letni horyzont czasowy, ponieważ niektórzy płatnicy mogą być zainteresowani wynikami w dłuższej perspektywie. W rezultacie w ramach analizy podstawowej przyjęto 3-letni horyzont czasowy (zamiast 1-rocznego), ponieważ kwas zoledronowy (Zometa) prawdopodobnie ma być dostępny w marcu 2013 roku (jako generyk) po niższej cenie. Koszty bezpośrednie obejmujące: koszty leku, pozostałe koszty związane z leczeniem, jak również efekty zdrowotne (tj. liczba SREs), oszacowano w 1 i 3 roku po rozpoczęciu terapii denosumabem lub kwasem zoledronowym. Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) mierzono, jako całkowity inkrementalny koszt uniknięcia SRE, gdyby pacjent był leczony denosumabem zamiast kwasu zoledronowego. W badaniach III fazy SRE definiowane jest, jako: złamania patologiczne, potrzeba radioterapii kości, ucisk rdzenia kręgowego, potrzeba przeprowadzania zabiegów chirurgicznych na kości). Poszczególne wyniki odnoszące się do skuteczności, uwzględnione w modelu są zgodne z pierwotnymi punktami końcowym uwzględnionymi w badaniu *Fizazi 2011* (zbadanie wyższości denosumabu nad kwasem zoledronowym w odniesieniu do: czasu do wystąpienia pierwszego SRE i czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SREs). Progresja choroby i całkowite przeżycie, nie były traktowane jako punkty końcowe w modelu, ponieważ w badaniu rejestracyjnym nie stwierdzono różnicy w wynikach między 2 badanymi grupami.

Model Markowa zawiera 9 stanów określających stan zdrowia (wystąpienie SRE, progresja choroby, która zwiększa ryzyko SREs oraz śmierć). Długość każdego z przyjętych cykli to jedna czwarta roku (czyli 13 tygodni). Długość cyklu została wybrana, w celu umożliwienia odróżnienia od siebie kolejnych występujących SREs, przy założeniu, że nie więcej niż 1 SRE może wystąpić w każdym cyklu. Na wyjściu pacjenci z hormonopornym rakiem gruczołu krokowego otrzymywali 120 mg denosumabu lub 4 mg kwasu zoledronowego oraz byli przydzielani na początku każdego cyklu modelowego do grup z uwzględnieniem 1 z 9 stanów.. Koszty związane z przejściem pacjenta między poszczególnymi stanami zdrowotnymi oraz koszty związane z naprawą/podtrzymaniem danego stanu zdrowia pochodziły z dostępnych źródeł literaturowych i publicznie dostępnych danych (traktowane w modelu jako dane wejściowe). Łączne koszty bezpośrednie oraz całkowitą liczbę SREs szacowano w każdym z ramion w 1 i 3-letnich okresach. W przypadku analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 3% zarówno dla kosztów i efektów zdrowotnych.

#### Koszty wejściowe uwzględnione w modelu

W modelu uwzględniono koszty bezpośrednie. Obejmowały one koszty leków (denosumab i kwas zoledronowy) oraz koszty choroby (SREs, progresja choroby, zdarzenia niepożądane, opieka terminalna). Wszystkie koszty były uwzględnione przy poziomie inflacji w USA z 2010 roku przy pomocy Medical Care Consumer Price Index (CPI) i były dyskontowane na poziomie 3%.

#### Koszty wyjściowe uwzględnione w modelu

Całkowite koszty bezpośrednio oszacowano poprzez zsumowanie kosztów bezpośrednich we wszystkich cyklach modelowych. Oszacowano zarówno koszty całkowite jak i koszty leków oraz koszty niezwiązane z lekami. Koszty leków zostały podzielone na koszty zakupu leków, koszty pracy świadczeniodawcy i koszty monitorowania; koszty niezwiązane z lekami zostały podzielone na koszty związane z chorobą (w tym związane z SREs i progresją choroby), koszty opieki terminalnej i koszty działań niepożądanych. Inkrementalne (dodatkowe) koszty zostały oszacowane, jako różnica kosztów ogólnych między denosumabem i kwasem zoledronowym.

### Analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości przeprowadzono w celu oceny wpływu zmian kluczowych parametrów wejściowych na wyniki modelu. Parametry wejściowe były zróżnicowane ze względu na ich wpływ na wysokość całkowitego kosztu uniknięcia SRE w ciągu 1 i 3 roku. Prawdopodobieństwo kolejnych SRE, koszty leków oraz koszty działań niepożądanych kwasu zoledronowego i denosumabu były zróżnicowane w zakresie  $\pm 25\%$  od kosztów podstawowych terapii.

Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono zarówno sytuację, w której przestrzegano podstawowych (przyjętych) zasad/standardów leczenia jak i sytuację, w której świadczeniodawca był zmuszony przerwać leczenie i zastosować inny schemat (np. inne dawkowanie) leczenia. Ze względu na różnicę (odnoszące się do stosowania różnych dawek leków/schematów leczenia i powodów przerywania leczenia), między założeniami przyjętymi w badaniu klinicznym a realną sytuacją leczenia na oddziale i brakiem jednoznacznych dowodów wskazujących na standardy stosowania odpowiedniej dawki i sposobu leczenia w przypadku przerywania terapii – nie rozważano przerywania leczenia w przypadku analizy podstawowej. W analizie wrażliwości przerwanie leczenia oszacowano na podstawie liczby pacjentów, którzy przegrali leczenie w każdej z analizowanych grup (wyniki z badania klinicznego), przy założeniu stałego zagrożenia zaprzestania leczenia. Przestrzeganie przyjętych na początku analizy zasad realizacji terapii zostało oszacowane, jako iloraz mediany okresu ekspozycji na badany lek (11,9 miesięcy dla denosumabu i 10,2 miesięcy dla kwasu zoledronowego) i średniego czasu trwania badania (12,2 miesięcy dla denosumabu i 11,2 miesięcy dla kwasu zoledronowego).

Dodatkowa analiza wrażliwość została przeprowadzona z uwzględnieniem wskaźnika wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w różnych punktach czasowych (tj. 3, 6, 9, 12 i 27 miesiąc), w oparciu o dane z badania klinicznego. Wskaźniki te zostały także wykorzystane w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu bez SRE w stan pojawienia się pierwszego SRE w badaniu.

Przeprowadzono także wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości w symulacji Monte Carlo (1000 iteracji). Rozkłady ICERs w okresie 1-3 lat zostały przedstawione za pomocą krzywych opłacalności, w których prawdopodobieństwo, że denosumab jest opłacalny w porównaniu z kwasem zoledronowym oceniano na podstawie różnych progów opłacalności.

## WYNIKI

### Analiza kosztów-efektywności

**Tabela 35. Analiza podstawowa (kosztów-efektywności) dla porównania Denosumab vs kwas zoledronowy**

	Koniec pierwszego roku leczenia		Koniec trzeciego roku leczenia	
	Denosumab	Kwas zoledronowy	Denosumab	Kwas zoledronowy
<b>Koszty leków (łącznie)</b>	\$ 19 230	\$ 10 960	\$ 35 044	\$ 19 972
Koszty nabycia leków	\$ 18 980	\$ 10 099	\$ 34 588	\$ 18 404
Koszty opieki zdrowotnej	\$ 250	\$ 777	\$ 456	\$ 1 415
Koszty monitorowania	—	\$ 84	—	\$ 154

leczenia				
<b>Koszty nie związane z lekiem (łącznie)</b>	\$ 16 111	\$ 16 569	\$ 34 424	\$ 35 640
Koszty związane z chorobą*	\$ 13 097	\$ 13 585	\$ 25 573	\$ 26 819
koszty progresji	\$10 643	\$ 10,643	\$ 19 681	\$ 19 681
Koszty SRE	\$ 2 454	\$ 2 942	\$5 891	\$ 7 137
Koszty opieki terminalnej	\$ 2 649	\$ 2 649	\$8 487	\$ 8 487
Koszty działań niepożądanych	\$ 365	\$ 334	\$ 365	\$ 334
<b>Koszty leków i koszty nie związane z lekiem (łącznie)**</b>	\$ 35 341	\$ 27 528	\$ 69 468	\$ 55,612
<b>SRE</b>	0.49	0.60	1.18	1.46
<b>ICER (całkowity koszt uniknięcia SRE)</b>	\$ 71 027	—	\$ 51 319	—

\*Koszty związane z chorobą są sumą kosztów związanych z progresją choroby oraz kosztów związanych z leczeniem SRE. \*\*Koszty całkowite są sumą kosztów leków oraz kosztów niezwiązanych z lekiem (koszty związane z chorobą, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej).

W 1-roku koszty stosowania kwasu zoledronowego (4 mg) wyniosły \$ 10 960, podczas gdy łączne koszty stosowania denosumabu (120 mg) oszacowano na poziomie \$ 19 230. Na koszt stosowania kwasu zoledronowego składały się: koszty nabycia leku (\$ 10 099), koszty należne świadczeniodawcom (\$ 777) i koszty monitorowania leczenia (\$ 84). W przypadku denosumabu koszty uwzględniały: koszty nabycia leku (18.980) koszty należne świadczeniodawcom (\$ 250).

Koszty związane z chorobą pacjenta w grupie przyjmującej kwas zoledronowy i denosumab w 1 roku wyniosły odpowiednio dla grup: \$13 585 i \$13 097; skumulowane 1-roczone koszty opieki terminalnej wyniosły \$ 2 649 dla obu grup, koszty działań niepożądanych oszacowano na poziomie \$ 334 i \$ 365 odpowiednio dla grupy przyjmującej kwas zoledronowy i denosumabu. W 1 roku łączne koszty nie związane bezpośrednio z lekiem wyniosły \$ 16 569 i \$ 16 111 odpowiednio w grupie otrzymującej kwas zoledronowy i denosumab.

Łączne koszty (koszt leków i choroby) powyżej 1. roku oszacowano na poziomie \$ 27 528 w przypadku kwasu zoledronowego i \$ 35 341 dla denosumabu. Stosowanie denosumabu w 1 roku wiąże się z dodatkowym kosztem po stronie płatnika wynoszącym \$ 7 813.

Szacunkowa łączna liczba SREs w 1 roku wyniosła 0,49 dla denosumabu i 0,60 dla kwasu zoledronowego (koszt dodatkowy -0.11 SREs dla porównania denosumabu i kwasu zoledronowego). Zatem całkowity inkrementalny koszt uniknięcia SRE w roku 1 w przypadku zastąpienia kwasu zoledronowego – denosumabem wyniesie \$ 71 027.

W 3-roku koszty stosowania kwasu zoledronowego (4 mg) wyniosły \$ 19.972, podczas gdy łączne koszt stosowania denosumabu (120 mg) oszacowano na poziomie \$ 35.044.

Koszty związane z chorobą pacjenta w grupie przyjmującej kwas zoledronowy i denosumab w 3 roku wyniosły odpowiednio dla grup: \$35 640 i \$34 424.

Leczenie denosumabem będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami ponoszonymi na koszt leków (\$ 15.071), ale niższymi w przypadku kosztów związanych z chorobą (\$1.216). Stosowanie denosumabu w 3 roku będzie wiązało się z dodatkowym kosztem po stronie płatnika wynoszącym \$ 13 856.

Szacunkowa łączna liczba SREs w 3 roku była niższa w grupie otrzymującej denosumab i w porównaniu do grupy kwasu zoledronowego (koszt dodatkowy -0,27 SREs dla porównania denosumabu i kwasu zoledronowego). Zatem całkowity inkrementalny koszt uniknięcia SRE w roku 3, w przypadku zastąpienia kwasu zoledronowego – denosumabem wyniesie \$ 51 319.

### Analiza wrażliwości

Wyniki 1-kierunkowej analizy wrażliwości wykazały, że dla porównania denosumabu z kwasem zoledronowym ICER dla uniknięcia SRE w 1 roku będzie wahał się pomiędzy \$ 27.318 – 161.680. Dolna granica została oszacowana poprzez obniżenie kosztów denosumabu o 25% od aktualnej wartości (z \$ 1.672 do \$ 1.254); górną granicę uzyskano stosując górny przedział wartości 95% CI dla mediany czasu do pierwszego powikłania kostnego w przypadku kwasu zoledronowego (z 17,1 do 19,4 miesięcy). Natomiast koszty uniknięcia SRE w 3 roku będą wahały się pomiędzy \$ 18 870 – 83 767.

5 najbardziej wrażliwych (kluczowych) parametrów wejściowych wpływających na wynik analizy to mediana czasu do pierwszego powikłania kostnego (dla denosumabu i kwasu zoledronowego), koszty leków (denosumabu i kwasu zoledronowego) oraz ryzyko względne wystąpienia SRE w powiązaniu z progresją choroby.

Zmniejszenie mediany czasu do pierwszego powikłania kostnego dla pacjentów przyjmujących denosumab do dolnej granicy 95% CI (z 20,7 do 18,8 miesięcy) będzie się wiązało z ICER dla uniknięcia SRE w wysokości \$114 343 i \$67 500 odpowiednio w 1 i 3 roku. Przy zwiększeniu kosztu nabycia kwasu zoledronowego o 25 % całkowity ICER wyniesie \$46 118 i \$32 826 odpowiednio w roku 1 i 3. Natomiast przy zwiększeniu kosztu nabycia denosumabu o 25 % ICER wyniesie \$ 114 727 i \$ 83 767 odpowiednio w roku 1 i 3. Przy rosnącym ryzyku względnym wystąpienia SRE w powiązaniu z progresją choroby (z 2,14 do 3,36) ICER wyniesie \$ 54 800 i \$ 35 174 odpowiednio pod koniec 1. i 3 roku. W przypadku innych parametrów wejściowych zmiana wartości ICER wahała się w granicach \$ 41 500 – \$ 96 000 w 1 roku i \$ 33 125 – \$ 79 606 w roku 3.

Wyłączenie kosztów działań niepożądanych z analizy będzie się wiązało z ICER= \$70 745 w 1 roku i ICER= \$51 204 w roku 3 (mniejsza wrażliwość tego parametru na wynik analizy). Biorąc pod uwagę w analizie przerwanie leczenia ICER= \$ 63 735 w 1 roku i ICER= \$ 40 411 w 3. Biorąc pod uwagę zarówno przerwanie leczenia, jak i przestrzeganie odpowiedniego schematu leczenia ICER= \$ 67 596 w 1 roku i ICER= \$ 42 813 w 3 roku

Dodatkowa analiza wrażliwości z uwzględnieniem wskaźnika wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w różnych punktach czasowych wykazała, że w 1 roku. wartość ICER będzie się wahała od \$ 78 640 (przy użyciu danych z 3 miesięcy) do \$ 87 611 (przy użyciu danych z 27 miesięcy).

Wyniki wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy przyjętych progach opłacalności za uniknięcie SRE wynoszących \$ 70.000, \$ 50.000 i \$ 30.000 denosumab jest efektywny kosztowo (w porównaniu z kwasem zoledronowym) z prawdopodobieństwem 49,5%, 17,5% i 0,3% w 1 roku oraz 79,0%, 49,8% i 4,1% w roku 3 – odpowiednio dla poszczególnych progów opłacalności.

### **WNIOSKI**

- Analiza ekonomiczna dotyczyła porównania pod względem efektywności kosztowej denosumabu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu lub opóźnianiu SREs u pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

- W analizie kosztów-efektywności wykazano, że uniknięcie SRE przy stosowaniu denosumabu będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami płatnika wynoszącymi \$ 71 027 w ciągu 1 roku i \$ 51 319 w roku 3.
- W opinii autorów analizy denosumab może stanowić alternatywę kosztową dla kwasu zoledronowego. Wnioski te potwierdzają także wyniki analizy wrażliwości.

### **Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2011**<sup>3</sup>

Wykonano dwie analizy ekonomiczne oddzielnie dla pacjentów z rakiem piersi i gruczołu krokowego. W obu zastosowano model Markowa z pojedynczą kohortą, w którym uwzględniono trzy stany zdrowia pacjentów (żyje bez SRE i przyjmuje terapię, żyje z SRE i otrzymuje terapię oraz zgon). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego i 10-letni horyzont czasowy.

Według autorów analiz terapia denosumabem jest dominująca nad terapią kwasem zoledronowym (denosumab okazał się skuteczniejszy i mniej kosztowny). Jednakże autorzy analizy zaznaczają, że wpływ na ostateczny wynik analizy ekonomicznej może mieć wyższy koszt podania kwasu zoledronowego w porównaniu z kosztem podania denosumabu. Uwzględniając najniższe koszty podania leku w ramach analizy wrażliwości, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) dla denosumabu kształtował się pomiędzy 100 i 200 tys. dolarów za rok życia skorygowanego o jakość (QALY) zarówno w leczeniu raka piersi jak i raka prostaty.

Prawdopodobna liczba opakowań denosumabu wydawanych corocznie oszacowano na poziomie 50 – 100 tys. po łącznym koszcie \$ 30/10 mln w 5. roku finansowania.

### **Kanada, Canadian Drug Expert Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDEC / CADTH), 2011**<sup>9</sup>

Producent przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA), w której porównano pod względem użyteczności kosztowej denosumab z kwasem zoledronowym oraz brakiem aktywnego leczenia u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w 11 letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Prawdopodobieństwa rozwoju SRE, liczbę zdarzeń niepożądanych lub przerwania aktywnego leczenia uzyskano z danych pochodzących z badania *Fizazi 2011*.

Na podstawie analizy, należy stwierdzić, że denosumab jest opcją opłacalną w porównaniu z kwasem zoledronowym w profilaktyce SRE u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, co w rezultacie powoduje obniżenie dodatkowych kosztów przy wydłużeniu lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Opłacalność denosumabu w przypadku przerzutów innych guzów litych nie jest znana.

Dodatkowy koszt za QALY dla denosumabu w porównaniu z brakiem leczenia w profilaktyce SRE u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem prostaty wynosi \$ 111 tys.

Koszty nabycia leków są takie same dla denosumabu i kwasu zoledronowego (\$ 7 tys. rocznie), jeżeli oba są podawane co cztery tygodnie. Ze względu na sposób podania (poprzez infuzję dożylną), kwas zoledronowy wiąże się z większymi kosztami płatnika publicznego.

### **Irlandia, National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), 2011**<sup>34</sup>

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczność (CUA), w której porównywano koszty stosowania denosumabu (Xgeva®) z kwasem zoledronowym w prewencji SREs (złamania patologiczne, potrzeby radioterapii kości, ucisku rdzenia kręgowego, potrzeby przeprowadzania zabiegów chirurgicznych) u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (zwłaszcza raka piersi, prostaty i innych guzów litych z wyłączeniem szpiczaka mnogiego).

W celu wykazania opłacalności denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu SREs w każdym z trzech typów nowotworów: rak piersi, rak prostaty i inne guzy lite [dane kliniczne pochodzą z badań rejestracyjnych *Stopeck 2010* (rak piersi), w *Fizazi 2010* (rak prostaty) i *Henry 2010* (wszystkie inne

---

nowotwory]] – zastosowano model Markowa. Koszty i konsekwencje zostały zdyskontowane na 4%. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego i 10-letni horyzont czasowy.

Na podstawie danych przesłanych przez podmiot odpowiedzialny, w scenariuszu podstawowym denosumab zdominował kwas zoledronowy we wszystkich trzech wskazaniach nowotworowych. W scenariuszu alternatywnym zawarto niższe koszty zakupu kwasu zoledronowego, a tym samym niższe koszty ponoszone przez państwo. W ramach scenariusza podstawowego inkrementalny współczynnik kosztów-efektywność (ICER) wyniósł € 29.371 / QALY (dla raka prostaty); € 14.626 / QALY (dla raka piersi), a w przypadku prewencji SRE u chorych z innymi nowotworami denosumab zdominował kwas zoledronowy.

W scenariuszu alternatywnym parametry o największym wpływie na ICER (dla wszystkich trzech rodzajów nowotworów) obejmowały: koszty nabycia leków denosumab i kwas zoledronowy, koszty refundacji (ponoszone przez system państwowy) dla denosumabu i kwasu zoledronowego. W alternatywnym scenariuszu prawdopodobieństwo, że denosumab jest opłacalny przy progu opłacalności wynoszącym € 20.000 za QALY wynosi 38,9% w przypadku raka prostaty, 46,9% w przypadku raka piersi i 52,1% dla wszystkich innych nowotworów.

Analizę wpływu na budżet wykonano w celu określenia wysokości kosztów dla terapii denosumabu i kwasu zoledronowego z perspektywy płatnika publicznego. Jeżeli oprzeć analizę wpływu na budżet na scenariuszu alternatywnym, który obejmuje niższe koszty refundacji i niższy koszt pozyskania denosumabu – przewidywany wzrost kosztów w budżecie wyniesie € 59.666 w 2012 roku i prawdopodobnie wzrośnie do € 842,475 w 2016 roku.




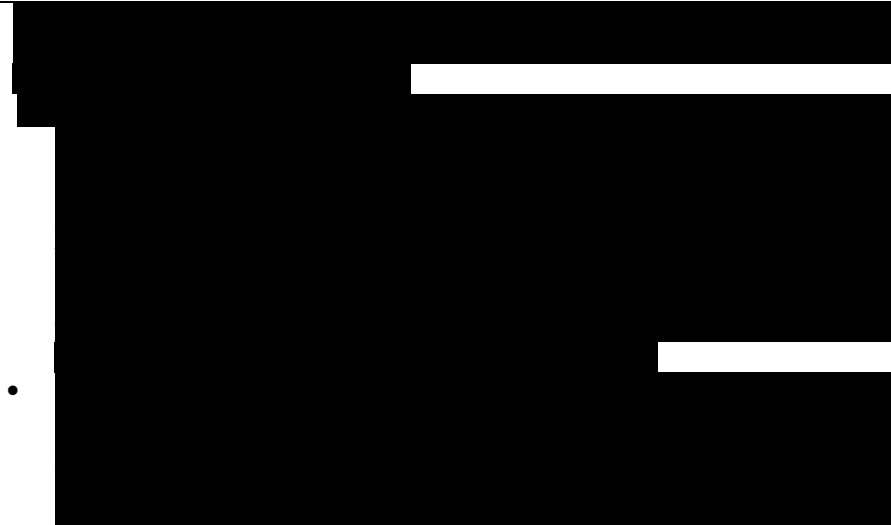

Według autorów raportu denosumab (Xgeva®) można uznać za terapię opłacalną w zapobieganiu SREs w dorosłych z przerzutami do kości guzów litych w irlandzkich zakładach opieki zdrowotnej.



## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 36. Przestanki finansowe podane w stanowiskach eksperckich

	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych
	<p>„Denosumab jest najskuteczniejszym lekiem zapobiegającym powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka stercza oraz raka piersi i nie gorszym niż kwas zoledronowy w pozostałych guzach litych.</p> <p>W trzech badaniach porównawczych o wysokim poziomie wiarygodności denosumab wykazał wyższą (rak piersi i rak stercza) lub co najmniej taką samą skuteczność (pozostałe guzy lite) w zapobieganiu SRE w porównaniu do kwasu zoledronowego (z grupy bisfosfonianów).”</p>	
	<p>„Przeprowadzone dotychczas randomizowane badania kliniczne wykazały nieco wyższą skuteczność denosumabu w wydłużeniu czasu do wystąpienia pierwszych i kolejnych powikłań kostnych (lub hiperkalcemii) u chorych na raka piersi, prostaty i na inne nowotwory lite w porównaniu z kwasem zoledronowym. U tych chorych stwierdzono również zmniejszenie częstości tego rodzaju powikłań.”</p>	„Brak argumentów”
		

	„Wytyczne polskie i międzynarodowe rekomendacje. Stosowanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym z przerzutami guzów litych /Polska Unia Onkologii 2011/.”	„Brak argumentów.”
	<p>„Oceniając układ moczowo-płciowy, denosumab powinien być finansowany ze środków publicznych w celu zapobiegania powikłaniom kostnym w następujących guzach litych; rak nerki, rak pęcherza moczowego, rak gruczołu krokowego(rgk). Przerzuty do kości stanowią częste powikłanie u chorych na w/w nowotwory. Najczęściej, około 70% wszystkich przerzutów do kości spośród guzów litych, obserwuje się u chorych na raka gruczołu krokowego i piersi.</p> <p>Stanowisko eksperckie co do zasadności stosowania wnioskowanej technologii medycznej w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka gruczołu krokowego przedstawiłem szczegółowo w oddzielnym raporcie.</p> <p>Przerzuty kostne u chorych na zaawansowane postaci raka nerki i pęcherza moczowego i w innych guzach litych występują znacznie rzadziej w porównaniu do rgk i piersi - pozostałe 30%(1). Choroba nowotworowa w tym stadium jest nieuleczalna, ale zastosowanie leczenia systemowego powoduje wydłużenie przeżycia ogólnego i zmniejszenie występowania w/w powikłań kostnych(SRE).</p>	„Brak argumentów poza bardzo wysokimi kosztami finansowania tej technologii”

Podanie denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości

AOTM-OT-431-25/2011

	<p>Powikłania kostne są bardzo niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, dramatycznie pogarszają jakość życia u tych chorych oraz powodują skrócenie przeżycia ogólnego(4).</p> <p>Zastosowanie w/w technologii medycznej w wnioskowanym wskazaniu jest uzasadnione w /w nowotworach układu moczowo-płciowego; nerki i pęcherza moczowego.”</p>	
	<p>„Udowodniono bowiem w randomizowanym badaniu redukcje ryzyka względnego SRE 21% między denosumabem a kwasem zoledronowym w guzach litych w tym raku płuc, nerki, pęcherza, jelit, piersi.”</p>	

## 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

### **Przedmiot zlecenia**

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust.2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.) w przedmiocie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.

W związku z korespondencją pomiędzy Agencją a podmiotem odpowiedzialnym i, w trakcie której ustalono, iż przedstawienie analiz w ww. wskazaniu przez podmiot odpowiedzialny nie będzie możliwe w wyznaczonym terminie, wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację przeprowadzenia przez AOTM oceny skróconej, zawierającej analizę efektywności klinicznej, analizę bezpieczeństwa, przeprowadzoną w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowych technologii medycznych w latach 2010-2011. Minister Zdrowia wyraził zgodę na zaproponowany sposób realizacji zlecenia.

### **Problem zdrowotny**

Rak jest główną przyczyną śmierci u kobiet i drugą najczęstszą przyczyną zgonów u mężczyzn. Spośród wszystkich nowotworów największą liczbą zgonów charakteryzują się: rak piersi, prostaty, płuc i jelita grubego. W większości przypadków śmierć nie jest spowodowana przez guza pierwotnego, ale przez przerzuty lub powikłania. Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego rak piersi, prostaty, płuc, pęcherza moczowego, tarczycy i nerki rozprzestrzenia się najczęściej. Rak niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę. Zajęcie kości przez nowotwór może powodować silne bóle kości, złamania patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego, co jeszcze bardziej zmniejsza jakość życia pacjenta. Zabiegi, które mają na celu łagodzenie, zapobieganie lub opóźnianie tego zdarzenia dają możliwość poprawy jakości życia pacjenta.

Niezależnie od patogenezы ważnymi klinicznymi zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są: złamania patologiczne kręgów lub innych kości, ucisk na rdzeń kręgowy w następstwie złamania kręgu, hiperkalcemia; wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.

Zajęcie układu kostnego w przebiegu złośliwych nowotworów dotyczy przynajmniej 50% wszystkich chorych. Zmiany kostne najczęściej wstępują u chorych na szpiczaka plazmocytozy (80–100%), raka gruczołu krokowego (70–75%), raka piersi (65–75%), raka tarczycy (50%), raka płuca (30–40%), czerniaka (15–40%) i raka nerki (20–25%).

W leczeniu zaburzeń metabolizmu kostnego stosuje się leki antyresorpcyjne (bifosfoniany) oraz przeciwciało monoklonalne (denosumab) skierowane przeciwko RANKL (ligand receptora aktywowującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B).

### **Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania**

Denosumab (XGEVA<sup>®</sup>; kod ATC: M05BX04, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości), jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uniemożliwiającym dojrzewanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów. Przeciwciało skierowane jest przeciwko RANKL (ligandowi receptora aktywowującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B) wiążąc się z tą cząsteczką z dużym powinowactwem i swoistością. Zapobiega to aktywacji RANK na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. To działanie uniemożliwia interakcje RANKL/RANK na ich powierzchni, co zmniejsza resorpcję kości.

Wskazania rejestracyjne obejmują zapobieganie SRE (złamaniom patologicznym, radioterapii kości, uciskowi rdzenia kręgowego, zabiegowi chirurgicznemu kości) u dorosłych pacjentów z guzami litymi, u których występują przerzuty do kości.

Zalecana dawka denosumabu to 120 mg. Lek podawany jest podskórnie co 4 tygodnie w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Konieczna jest suplementacja wapnia (500 mg) i witaminy D (400 IU), chyba że doszło do wystąpienia hiperkalcemii.

Denosumab w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. W zakresie

kontraktowania świadczeń przez NFZ denosumab jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy terapeutyczne, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

### **Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych**

Na podstawie opinii ekspertów i rekomendacji klinicznych komparatorami dla denosumabu w rozpatrywanym wskazaniu są finansowane w Polsce ze środków publicznych bisfosfoniany (kwas zoledronowy, kwas klodronowy, kwas pamidronowy). Finansowanie obejmuje: nowotwory złośliwe - przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych, poziom odpłatności pacjenta: ryczałt. Bisfosfoniany znajdują się w grupie limitowej „146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego – kwas pamidronowy” i „146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas klodronowy”.

### **Skuteczność kliniczna**

Analizę wykonano w oparciu o przegląd systematyczny badań klinicznych i opracowań wtórnych, do którego – w części dotyczącej oceny skuteczności – włączano 3 badania z randomizacją:

- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (322 ośrodki), porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi do kości – łącznie badano 2046 pacjentów (*Stopeck 2010*).
- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, dwuramienne badanie porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty, którzy nie przyjmowali wcześniej bisfosfonianów w postaci doustnej – łącznie badano 1901 pacjentów (*Fizazi 2011*).
- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami do kości (z wyłączeniem raka piersi i raka prostaty) lub szpiczakiem mnogim – łącznie badano 1776 pacjentów (*Henry 2011*).

Ocenianie efekty zdrowotne obejmowały: czas do pierwszego SRE, czas do pierwszego i kolejnych SRE, pierwsze SRE lub HCM (hiperkalcemia nowotworowa), pierwsze napromienianie kości, okres czasu do złagodzenia bólu, czas do progresji choroby w kościach, czas przeżycia całkowitego.

Denosumab był istotnie statystycznie (i.s.) skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w opóźnianiu lub zapobieganiu SREs:

- Denosumab i.s. zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszego SRE o 18% [HR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,95)] – *Stopeck 2010*, [HR= 0,84 (95%CI: 0,71; 0,98)] – *Fizazi 2011* w porównaniu z kwasem zoledronowym;
- Denosumab i.s. zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszego i późniejszych stadiów SREs o 23% [HR= 0,77 (95%CI: 0,66; 0,89)] – *Stopeck 2010*, 18 % [HR= 0,90 (95%CI: 0,77; 1,04)] – *Fizazi 2011* i 18% [RR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,94)] – *Henry 2011* w porównaniu z kwasem zoledronowym;
- Denosumab i.s. zmniejszył ryzyko potrzeby pierwszego napromieniania kości o 26% [HR=0,74 (95%CI: 0,59; 0,94)] – *Stopeck 2010*, 22 % [HR=0,78 (95% CI: 0,63; 0,97)] – *Fizazi 2011* i 22% [HR=0,78 (95% CI: 0,66; 0,94)] – *Henry 2011* w porównaniu z kwasem zoledronowym.
- Denosumab i.s. zmniejsza ryzyko wystąpienia SRE lub HCM o 18% [HR=0,82 (95%CI: 0,70; 0,95)] – *Stopeck 2010*, 17% [HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,97)] – *Fizazi 2011* i 17% [HR=0,83 (95%CI: 0,72; 0,96)] – *Henry 2011* w porównaniu z kwasem zoledronowym.

Nie zaobserwowano i.s. różnic w czasie do progresji choroby oraz w całkowitym czasie przeżycia dla porównania denosumabu z kwasem zoledronowym we wszystkich trzech analizowanych badaniach. Okres czasu do złagodzenia bólu (definiowanego jako zmniejszenie o  $\geq 2$  punkty względem wartości początkowej wyniku najgorszego odczuwanego bólu w skali BPI-SF) był podobny dla denosumabu i kwasu zoledronowego w każdym z 3 badań.

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono 4 opracowania wtórne (*Lipton A et al. 2011*, *Wong MHF et al. 2012*, *Australian Public Assessment Report for Denosumab 2011*, *Ford J et al. 2011*) – w porównaniu z kwasem zoledronowym, denosumab i.s.: opóźniał czas do 1 napromieniowania kości, potrzeby zabiegu

chirurgicznego kości i złamań patologicznych; wydłużał czas do pierwszego SRE lub HCM; zmniejszał SMR; zmniejszał częstotliwość występowania ucisku rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W niniejszej analizie ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań z randomizacją oraz opracowań wtórnych włączonych do analizy skuteczności. Dodatkowe źródło stanowiła ChPL.

W obu analizowanych grupach spośród wszystkich działań niepożądanych najczęściej pojawiały się (odpowiednio dla denosumabu i kwasu zoledronowego): nudności (30,8%, 31,6%), niedokrwistość (27,1%, 30,3%), zmęczenie (27,1%, 27,0%), ból pleców (25,3%, 26,3%), zmniejszenie apetytu (23,1%, 24,5%), osłabienie (21,4%, 21,9%), zaparcia (21,2%, 23,6%), duszność (20,6%, 17,9%), biegunka (20,3%, 18,7%), bóle stawów (20,1%, 22,3%), ból kości (19,9%, 22,5%) i wymioty (19,9%, 20,1%).

Podsumowując gorączka, niedokrwistość, bóle kości, zaparcia, bóle stawów i dreszcze występowały częściej w grupie leczonej kwasem zoledronowym niż w grupie leczonej denosumabem. Z kolei hipokalcemia, martwica kości szczęki i duszność występowały częściej w grupie leczonej denosumabem niż w grupie leczonej kwasem zoledronowym. Natomiast częstość występowania działań niepożądanych ogółem była podobna w obu analizowanych grupach.

Zgodnie z ChPL wśród działań niepożądanych (związanych z podaniem denosumabu) występujących często należy wyróżnić: hipokalcemię i hipofosfatemię, ekstrakcję zęba, nadmierną potliwość, martwicę kości szczęki, z kolei wśród działań niepożądanych występujących bardzo często: duszność i biegunkę.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analizę ekonomiczną oparto o publikację, w której oceniano pod względem efektywności kosztowej stosowanie denosumabu u mężczyzn z rakiem prostaty z przerzutami do kości (*Xie et al. 2011*). Ponadto część ekonomiczną raportu stanowią wyniki analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla Xgeva®, wyniki analiz finansowych, zawartych w rekomendacjach międzynarodowych agencji HTA dotyczących finansowania denosumabu (PBAC, CDEC / CADTH, NCPE) oraz dane DGL NFZ.

Zgodnie z danymi DGL NFZ w Polsce denosumabem (Xgeva®) leczonych było około 59 pacjentów w 2011 roku i 133 pacjentów w 2012 roku (dane do kwietnia), a wartości wykonanych świadczeń wyniosła 214,8 tys. zł w 2011 roku i 767,6 tys. zł w 2012 roku (dane do kwietnia).

Analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Xgeva (denosumab), 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównano opłacalność denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z wybranymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w Polsce (klodronianem, kwasem zoledronowym i pamidronianem). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markova.

W ramach analizy ekonomicznej *Xie et al. 2011* porównano denosumabu z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty z przerzutami do kości. Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę wrażliwości z perspektywy płatników w USA (ze względu na model rezydualny jaki obowiązuje w USA może ich być wielu: zarówno publiczny/komercyjny/sam pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

W 1-roku koszty stosowania kwasu zoledronowego (4 mg) wyniosły \$ 10 960, podczas gdy łączne koszt stosowania denosumabu (120 mg) oszacowano na poziomie \$ 19 230.

Koszty związane z chorobą pacjenta w grupie przyjmującej kwas zoledronowy i denosumab w pierwszym roku wyniosły odpowiednio dla grup: \$13 585 i \$13 097; skumulowane 1-roczone koszty opieki terminalnej wyniosły \$ 2 649 dla obu grup, koszty działań niepożądanych oszacowano na poziomie \$ 334 i \$ 365 odpowiednio dla grupy przyjmującej kwas zoledronowy i denosumabu. Łączne koszty (koszt leków i choroby) powyżej pierwszego roku oszacowano na poziomie \$ 27 528 w przypadku kwasu zoledronowego i \$ 35 341 dla denosumabu. Stosowanie denosumabu w pierwszym roku wiąże się z dodatkowym kosztem po stronie płatnika wynoszącym \$ 7 813.

W 3-roku koszty stosowania kwasu zoledronowego (4 mg) wyniosły \$ 19 972, podczas gdy łączne koszt stosowania denosumabu (120 mg) oszacowano na poziomie \$ 35 044. Koszty związane z chorobą pacjenta w grupie przyjmującej kwas zoledronowy i denosumab w trzecim roku wyniosły odpowiednio dla grup: \$35 640 i \$34 424. Leczenie denosumabem będzie wiązało się z dodatkowym wydatkiem ponoszonym na koszt leków (\$ 15 071), ale niższym w przypadku kosztów związanych z chorobą (\$1 216). Stosowanie denosumabu w 3 roku będzie wiązało się z dodatkowym kosztem po stronie płatnika wynoszącym \$ 13 856. Na podstawie analizy kosztów-efektywności wykazano, że uniknięcie SRE przy stosowaniu denosumabu będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami płatnika wynoszącymi \$ 71 027 w 1 i \$ 51 319 w 3 roku.

#### Australia (PBAC) 2011

Wykonano dwie analizy ekonomiczne oddzielnie dla pacjentów z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego. W obu zastosowano model Markowa, w którym uwzględniono trzy stany zdrowia pacjentów (żyje bez SRE i przyjmuje terapię, żyje z SRE i otrzymuje terapię oraz zgon). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego i 10-letni horyzont czasowy.

Według autorów analiz terapia denosumabem jest dominująca nad terapią kwasem zoledronowym (denosumab okazał się skuteczniejszy i mniej kosztowny). Jednakże autorzy analizy zaznaczają, że wpływ na ostateczny wynik analizy ekonomicznej może mieć wyższy koszt podania kwasu zoledronowego w porównaniu z kosztem podania denosumabu. Uwzględniając najniższe koszty podania leku w ramach analizy wrażliwości, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) dla denosumabu kształtował się pomiędzy 100 i 200 tys. dolarów za rok życia skorygowanego o jakość (QALY) zarówno w leczeniu raka piersi jak i raka prostaty.

Prawdopodobna liczba opakowań denosumabu wydawanych corocznie oszacowano na poziomie 50 – 100 tys. po łącznym koszcie \$ 30/10 mln w 5. roku finansowania.

#### Kanada (CDEC / CADTH) 2011

Przeprowadzono CUA, w której porównano pod względem użyteczności kosztowej denosumab z kwasem zoledronowym oraz brakiem aktywnego leczenia u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w 11 letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

Na podstawie analizy, należy stwierdzić, że denosumab jest opcją opłacalną w porównaniu z kwasem zoledronowym w profilaktyce SRE u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, co w rezultacie powoduje obniżenie dodatkowych kosztów przy wydłużeniu QALY. Opłacalność denosumabu w przypadku przerzutów innych guzów litych nie jest znana.

Dodatkowy koszt za QALY dla denosumabu w porównaniu z brakiem leczenia w profilaktyce SRE u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem prostaty wynosi \$ 111 tys. Koszty nabycia leków są takie same dla denosumabu i kwasu zoledronowego (\$ 7 tys. rocznie), jeżeli oba są podawane co cztery tygodnie.

#### Irlandia (NCPE) 2011

Przeprowadzono CUA, w której porównywano koszty stosowania denosumabu z kwasem zoledronowym w prewencji SREs (złamania patologiczne, potrzeby radioterapii kości, ucisku rdzenia kręgowego, potrzeby przeprowadzania zabiegów chirurgicznych) u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (zwłaszcza raka piersi, prostaty i innych guzów litych z wyłączeniem szpiczaka mnogiego). Przyjęto 10-letni horyzont czasowy. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

W ramach scenariusza podstawowego wykazano, że uniknięcie SRE przy stosowaniu denosumabu będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami płatnika wynoszącymi € 29 371 / QALY (dla raka prostaty); € 14 626 / QALY (dla raka piersi). W przypadku prewencji SRE u chorych z innymi nowotworami denosumab zdominował kwas zoledronowy. W alternatywnym scenariuszu prawdopodobieństwo, że denosumab jest

opłacalny przy progu opłacalności wynoszącym € 20 tys. za QALY wynosi 38,9% w przypadku raka prostaty, 46,9% w przypadku raka piersi i 52,1% dla wszystkich innych nowotworów.

Analizę wpływu na budżet wykonano w celu określenia wysokości kosztów dla terapii denosumabu i kwasu zoledronowego z perspektywy płatnika publicznego. Jeżeli oprzeć analizę wpływu na budżet na scenariuszu alternatywnym, który obejmuje niższe koszty refundacji i niższy koszt pozyskania denosumabu – przewidywany wzrost kosztów w budżecie wyniesie € 59 666 w 2012 roku i prawdopodobnie wzrośnie do € 842 475 w 2016 roku.

#### **Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii**

W rekomendacjach praktyki klinicznej (*NCCN 2012, Prescrire 2012, ASCO 2011, PTOK/PUO 2011, EAU/PTU 2011, THP 2011, ESMO 2010, międzynarodowy panel ekspercki 2007*) denosumab obok bisfosfonianów jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych w zapobieganiu/opóźnianiu SRE (patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu, konieczność stosowania chirurgicznego leczenia lub napromieniania kości) u pacjentów z rakiem piersi, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz z rakiem płuca, u których występują przerzuty do kości.

Odnalezione przez Agencję zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych, są w większości pozytywne wobec finansowania denosumabu u pacjentów z przerzutami raka piersi i prostaty oraz innych guzów litych do kości (*Australia – PBAC 2011; Kanada – CDEC/CADTH 2011; Irlandia – NCPE 2011*). Natomiast szkockie *SMC 2011* nie rekomenduje denosumabu w zapobieganiu SRE u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości. Agencja powołuje się na NICE, który jest w trakcie opracowywania raportu oceniającego skuteczność denosumabu i na czas jego wykonywania przyjmuje negatywną rekomendację.

#### **Status i warunki finansowania poza Polską**

Według informacji przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, Xgeva® (denosumab [REDAKTOWANE])

[REDAKTOWANE] Ponadto rozpatrywany lek nie jest finansowany w krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita.



## 8. Piśmiennictwo

1. Aapro A, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Annals of Oncology* 2008; 19: 420-432. <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2007/09/28/annonc.mdm442>
2. Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing Clinical Benefits of Bisphosphonates in Cancer Patients with Bone Metastases. *The Oncologist* 2010;15:1147–1158 [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com)
3. Australian Public Assessment Report for Denosumab. Proprietary Product Name: Xgeva. APAR 2011 <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-xgeva.pdf>
4. ██████████ Analiza ekonomiczna. Porównanie denosumabu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości ██████████, Kraków 2012.
5. Botteman M, Hay JW, Stephens JM, Barghout V, Quednau K. A markov model to evaluate the cost effectiveness of five bisphosphonate therapies in the prevention of bone complications in breast cancer patients with bone metastases: a German outpatient perspective. *Eur J Cancer Suppl* 2005;3:119.
6. Botteman MF, Kaura S. Assessment of the cost-effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in lung cancer patients in France, Germany, and the United Kingdom. *J Thorac Oncol* 2009;4:S542-S543.
7. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97(1):59-69.
8. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(1):59-69.
9. Canadian Drug Expert Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC final recommendation. Denosumab (Xgeva – Amgen Canada Inc.) Indication: Prevention of Skeletal-related Events due to Bone Metastases from Solid Tumours. CDEC/CADTH 2011. [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Xgeva\\_Nov-18-11\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xgeva_Nov-18-11_e.pdf)
10. Charakterystyka produktu leczniczego Bonefos®
11. Charakterystyka produktu leczniczego Pamifos®
12. Charakterystyka produktu leczniczego Xgeva®
13. Charakterystyka produktu leczniczego Zometa®
14. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997; 80(S8):1588-1594.
15. European Medicines Agency. Assessment Report for Xgeva. EMA 2011 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002173/WC500110384.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002173/WC500110384.pdf)
16. Fallowfield L, Patrick D, Body J, Lipton A, Tonkin KS, Qian Y et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on health-related quality of life (HRQL) in metastatic breast cancer: Results from a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):abstr 1025.
17. Fallowfield L, Patrick D, Body JJ, Lipton A, Tonkin KS, Qian Y et al. The Effect of Treatment With Denosumab or Zoledronic Acid on Health-Related Quality of Life in Patients With Metastatic Breast Cancer. 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2010.
18. Fizazi K, Bosserman L., Gao, G., et al. Denosumab in patients with bone metastases from castrate-resistant prostate cancer and elevated bone resorption despite intravenous bisphosphonate (IV BP) therapy: analysis of a randomised phase II trial. *Annals of Oncology*. 2008; 19(supplement 8): viii153-viii165.
19. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011; 377(9768):813-822.

20. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(10):1564-1571.
21. Ford J, Cummins E, Sharma P, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. Aberdeen HTA Group, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/6>
22. Heidenreich A, et al. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. European Association of Urology. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011. <http://www.pturol.org.pl/pdf/EAU-do-internetu.pdf>
23. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-32.
24. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:2038-44. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003474.pub3/pdf>
25. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (5):129-133. [http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl\\_5/v129.extract](http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v129.extract)
26. Krzakowski M, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2011.
27. L. Lipton, G. Scagliotti, V. Hirsh, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer treated with denosumab versus zoledronic acid Asia-Pac *J.Clin Oncol* 2011; 7(4): 71–107.
28. Lee BL, Higgins MJ, Goss PE. Denosumab and the current status of bone-modifying drugs in breast cancer. *Acta Oncologica*, 2012; 51: 151-167.
29. Lipton A, Fizazi K, Stopeck A, Henry D, et al. Prevention of Skeletal-Related Events With Denosumab or Zoledronic Acid: Combined Analysis From 3 Registrational Trials. European Multidisciplinary Cancer Congress, Stockholm, Sweden; September 23-27<sup>th</sup>, 2011.
30. Lipton A, Siena S, Rader M. Comparison of denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in advanced cancer patients: An integrated analysis of 3 pivotal trials [abstract 1249P]. The 35th ESMO Congress 2010; Milan, Italy; 2010.
31. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2008; 14(20):6690-6696.
32. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25(28):4431-7.
33. Mackiewicz-Wysocka M, Pankowska M, Wysocki PJ. Progress in the treatment of bone metastases in cancer patients. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2012.
34. National Centre for Pharmacoeconomics . Cost-effectiveness of denosumab (XGEVA®) for the prevention of skeletal related events in adults with bone metastases from solid tumours in Ireland. NCPE 2011. <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Denosumab-XGEVA-summary.pdf>
35. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline). Prostate cancer. NCCN 2012. <http://www.nccn.com/nccn-cancer-resources.html>
36. National Horizon Scanning Centre. Denosumab (AMG162) for prevention of bone metastases in prostate cancer. NHSC 2008. [www.nhsc-healthhorizons.org.uk/.../1632.6e20da55bbaf06d9ac187eb5bc317b79.pdf](http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/.../1632.6e20da55bbaf06d9ac187eb5bc317b79.pdf).
37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 95). [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/akt\\_27022012.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/akt_27022012.pdf)
38. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab, solution for subcutaneous injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva®. PBAC 2011.

- 
- [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B13D12D0291FBCE7CA2579340013A856/\\$File/Denosumab%20XGEVA%20Amgen%20PSD%205-6%202011-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B13D12D0291FBCE7CA2579340013A856/$File/Denosumab%20XGEVA%20Amgen%20PSD%205-6%202011-07%20FINAL.pdf)
39. Prescrire. Dénosumab et métastases osseuses (XGEVA®). La revue prescrire mars 2012; 341 (32):174-176. <http://www.prescrire.org/fr/>
  40. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20:137-45.
  41. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87
  42. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Jr., Major P, Eisenberg PD, Provencher L et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
  43. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(19):1458-1468.
  44. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82.
  45. Saad F. Should patients with prostate cancer without bone metastases receive sodium clodronate? Commentary. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:584-5.
  46. Saylor PJ, Michaelson MD. Should the Denosumab Metastasis Prevention Trial Change Practice for Men with Nonmetastatic Prostate Cancer?. *The Oncologist* 2012;17:000–000 [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com)
  47. Scottish Medicines Consortium. Statement of Advice:denosumab (Xgeva®) 120 mg solution for injection (No: 752/11). SMC 2011. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab\\_Xgeva\\_Non\\_Submission\\_FINAL\\_Nov\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Xgeva_Non_Submission_FINAL_Nov_2011_for_website.pdf)
  48. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003; 21(23):4277-4284.
  49. Stanisławowski M, Kmiec Z. Udział RANK, RANKL i OPG w osteolizie towarzyszącej nowotworom. *Postepy Hig Med Dosw* 2009; 63: 234-241.
  50. Stopeck A., Body J, Fujiwara Y, et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of randomized phase 3 study. 2009.
  51. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(35):5132-5139.
  52. Stopeck, A., de Boer, R., Fujiwara, Y. A comparison of Denosumab versus Zoledronic Acid for the prevention of Skeletal-Related Events in Breast Cancer Patients with Bone Metastases (abstract). *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O*. 2010; 8(1):17.
  53. Stopeck, A., Fallowfield, L., Patrick, D., et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) in patients (pts) with metastatic breast cancer: Results from a phase III clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15 suppl (May 20 supplement)):1024.
  54. Szczeklik A, et al. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
  55. Tufts Health Plan. Pharmacy Medical Necessity Guidelines Prolia™ and Xgeva™ (denosumab). THP 2011. [http://www.tuftshealthplan.com/providers/pdf/pharmacy\\_criteria/prolia.pdf](http://www.tuftshealthplan.com/providers/pdf/pharmacy_criteria/prolia.pdf)

56. Van Poznak CH, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. ASCO Guidelines 2011. <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines/American+Society+of+Clinical+Oncology+Clinical+Practice+Guideline+Update+on+the+Role+of+Bone-Modifying+Agents+in+Metastatic+Breast+Cancer>
57. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011.
58. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer (Review). The Cochrane Collaboration 2012.
59. Xie J, Namjoshi M, et al. Economic Evaluation of Denosumab Compared with Zoledronic Acid in Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. J Manag Care Pharm. 2011; 17(8):621-34.
60. Yu AP, Namjoshi M, Xie J, Parikh K, Wu EQ, Guo A et al. Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in patients with hormone-refractory prostate cancer with bone metastases. J Clin Oncol 2011; 29: abstr e15115.
61. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006(4):CD006250.

## 9. Aneks


### 9.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

**Tabela 37. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 10.05.2012r.)**

Search	Query	Items found
<a href="#">#39</a>	Search (#9) AND #36	<a href="#">124</a>
<a href="#">#38</a>	Search (#9) AND #23	<a href="#">10</a>
<a href="#">#37</a>	Search (#9) AND #16	<a href="#">11</a>
<a href="#">#36</a>	Search (#24) OR #35	<a href="#">1359915</a>
<a href="#">#35</a>	Search (#29) AND #34	<a href="#">1172806</a>
<a href="#">#34</a>	Search (((#30) OR #31) OR #32) OR #33	<a href="#">5373160</a>
<a href="#">#33</a>	Search experiment*[Title/Abstract]	<a href="#">1295842</a>
<a href="#">#32</a>	Search trail*[Title/Abstract]	<a href="#">12740</a>
<a href="#">#31</a>	Search trial*[Title/Abstract]	<a href="#">526790</a>
<a href="#">#30</a>	Search study*[Title/Abstract]	<a href="#">4177285</a>
<a href="#">#29</a>	Search (((#25) OR #26) OR #27) OR #28	<a href="#">2130403</a>
<a href="#">#28</a>	Search mask*[Title/Abstract]	<a href="#">48654</a>
<a href="#">#27</a>	Search blind*[Title/Abstract]	<a href="#">187240</a>
<a href="#">#26</a>	Search random*[Title/Abstract]	<a href="#">601845</a>
<a href="#">#25</a>	Search control[Title/Abstract]	<a href="#">1542037</a>
<a href="#">#24</a>	Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]	<a href="#">474750</a>
<a href="#">#23</a>	Search (#19) OR #22	<a href="#">48319</a>
<a href="#">#22</a>	Search (#20) OR #21	<a href="#">36342</a>
<a href="#">#21</a>	Search metaanalysis[Title/Abstract]	<a href="#">894</a>
<a href="#">#20</a>	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	<a href="#">35555</a>
<a href="#">#19</a>	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	<a href="#">32271</a>
<a href="#">#16</a>	Search (#14) AND #15	<a href="#">51615</a>
<a href="#">#15</a>	Search systematic[Title/Abstract]	<a href="#">130234</a>
<a href="#">#14</a>	Search (#12) OR #13	<a href="#">2006687</a>
<a href="#">#13</a>	Search review[Title/Abstract]	<a href="#">756521</a>
<a href="#">#12</a>	Search "Review" [Publication Type]	<a href="#">1676130</a>
<a href="#">#9</a>	Search (((("denosumab"[Supplementary Concept])) OR (denosumab[Title/Abstract])) OR (Xgeva[Title/Abstract])) OR (AMG 162[Title/Abstract])	<a href="#">574</a>
<a href="#">#8</a>	Search (((#2) OR #4) OR #6) OR #7	<a href="#">574</a>

Search	Query	Items found
<a href="#">#7</a>	Search AMG 162[Title/Abstract]	<a href="#">29</a>
<a href="#">#6</a>	Search Xgeva[Title/Abstract]	<a href="#">1</a>
<a href="#">#4</a>	Search denosumab[Title/Abstract]	<a href="#">478</a>
<a href="#">#2</a>	Search "denosumab" [Supplementary Concept]	<a href="#">334</a>

**Tabela 38. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 10.05.2012r.)**

	Searches	Results
1	exp denosumab/	1796
2	denosumab.ti,ab,kw.	856
3	Xgeva.ti,ab,kw.	3
4	AMG 162.ti,ab,kw.	41
5	1 or 2 or 3 or 4	1883
6	exp "systematic review"/	49252
7	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	64598
8	6 or 7	89223
9	exp meta analysis/	62605
10	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	47925
11	9 or 10	81213
12	exp randomized controlled trial/	303807
13	exp controlled clinical trial/	432888
14	12 or 13	432888
15	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	2803370
16	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	4606763
17	15 and 16	1408599
18	14 or 17	1595389
19	5 and 8	<b>58</b>
20	5 and 11	<b>43</b>
21	5 and 18	<b>305</b>

**Tabela 39. Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w Cochrane Library ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 10.05.2012r.)**

#1	<a href="#">(denosumab):ti,ab,kw</a>	64
#2	<a href="#">(Xgeva):ti,ab kw</a>	0
#3	<a href="#">(AMG 162):ti,ab,kw</a>	15
#4	<a href="#">(#1 OR #2 OR #3)</a>	<b>70</b>