



**Rekomendacja nr 30/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 25 czerwca 2012 r.**  
**w sprawie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania**  
**świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach**  
**chemioterapii niestandardowej: „podanie denosumabu**  
**w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne,**  
**konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub**  
**konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości)**  
**u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej 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.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej ze względu na brak potwierdzonej możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia chorych. Dowody potwierdzające wyższą skuteczność denosumabu w porównaniu do innych już stosowanych technologii w ocenianym wskazaniu wymagają przeprowadzenia dalszych badań. Dostępne rezultaty terapii denosumabem dotyczą głównie porównania z kwasem zoledronowym, brak jest jednak wyników badań klinicznych porównujących skuteczność tego leku do kwasu pamidronowego i kłodronowego, który zgodnie z opinią [REDACTED] jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.

#### **Problem zdrowotny**

Rak jest jedną głównych przyczyn 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 zgon nie jest spowodowany przez guza pierwotnego lecz przez powikłania oraz współistniejące przerzuty. Prawie każdy rodzaj nowotworu może wywoływać przerzuty do innych struktur, w tym do kości długich, kręgosłupa, miednicy, żeber i czaszki. Zajęcie układu kostnego w przebiegu złośliwych nowotworów dotyczy przynajmniej 50% wszystkich chorych. Zmiany kostne najczęściej występują u chorych na szpiczaka plazmocytowego (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%). 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, gdzie notuje się znaczną liczbą chorych z zajęciem kości. Według *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* częstość przerzutów guzów nowotworowych do kości zależy od rodzaju nowotworu oraz długości 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 powodować znaczną śmiertelność.

Rak niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę. Pacjenci z przerzutami do kości są szczególnie narażeni na występowanie zdarzeń kostnych, (*skelateal related events; SRE*), z których najpoważniejszymi są: silne bóle kości, złamania kości i kręgow na skutek patologicznych zmian wywołanych nowotworem, konieczność napromieniowania kości lub potrzeba zabiegu chirurgicznego, ucisk na rdzeń kręgowy w następstwie złamania kręgow, hiperkalcemia.

Zmiany kostne mogą bezpośrednio wiązać się z obecnością komórek nowotworowych, ale występują również w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub stanowią rezultat leczenia przeciwnowotworowego (np. w wyniku podania antyestrogenów i inhibitorów aromatazy u chorych na raka piersi lub analogów gonadoliberyny u chorych na raka gruczołu krokowego). W wielu nowotworach dochodzi do stopniowej demineralizacji tkanki kostnej. Proces ten jest spowodowany wzrostem aktywności i liczby osteoklastów. Niedostatek lub nadmiar tkanki kostnej i ich następstwa są wynikiem braku równowagi między osteoklastami a osteoblastami. Właściwe funkcjonowanie i dojrzewanie komórek kościogubnych (osteoklastów) regulowane jest przez osteoprotegerynę (OPG), której poziom reguluje ligand RANKL, poprzez oddziaływanie z receptorem aktywującym jądrowy czynnik NF-κB (RANK). Postępująca degradacja kości jest ściśle związana z zachwianiem równowagi w układzie RANK/RANKL/OPG.

Zaburzenie równowagi i zwiększenie aktywności osteoklastów i/lub osteoblastów w przebiegu choroby nowotworowej indukowane są 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.

Z powyższego powodu zmiany zachodzące w tkance kostnej na skutek przerzutów dzielone są na osteolityczne (występujące w raku piersi, płuc, nerki, szpiczak mnogim) i osteoblastyczne (rak prostaty), przy czym u osób z rakiem płuc i prostaty obserwowano jednocześnie oba typy rearanżacji. W sytuacji wydzielania przez komórki nowotworowe cytokin stymulujących osteoklastogenezę, występuje osteoliza, a w przypadku wytwarzania aktywatorów procesu mineralizacji dochodzi do przekształceń osteoblastycznych<sup>2</sup>.

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Zabiegi, które mają na celu łagodzenie, zapobieganie lub opóźnianie SRE dają możliwość poprawy jakości życia pacjenta. W leczeniu zaburzeń metabolizmu kostnego w przebiegu choroby nowotworowej z przerzutami do kości stosuje się leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany) oraz przeciwciała monoklonalne (denosumab) skierowane przeciwko ligandowi receptora aktywującego czynnik jądrowy κB (RANKL).

Bisfosfoniany, hamują dojrzewanie preosteoklastów i aktywność dojrzałych osteoklastów indukując ich apoptozę, przyczyniają się do redukcji zmian osteolitycznych występujących w wielu nowotworach. Związki te obniżają syntezę RANKL i wzmagają wytwarzanie OPG. Ponadto bisfosfoniany nie tylko stymulują apoptozę komórek nowotworowych i zmniejszają ich proliferację,

ale również ograniczają zdolności przerzutowe guza. Wśród bisfosfonianów 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>2</sup>.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Denosumab (kod ATC: M05BX04, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości) jest przeciwciałem monoklonalnym pochodzenia ludzkiego hamującym dojrzewanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów. Przeciwciało łączy się z dużym powinowactwem i swoistością do RANKL, co zapobiega aktywacji RANK na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów, co uniemożliwia interakcje RANKL/RANK prowadząc do zmniejszenia resorpcji kości.

Zarejestrowane wskazania preparatu Xgeva (denosumab) obejmują zapobieganie SRE (złamaniami patologicznym, radioterapii kości, uciskowi rdzenia kręgowego, zabiegowi chirurgicznemu kości) u dorosłych pacjentów z guzami litymi, u których występują przerzuty do kości.

Zalecana dawka denosumabu wynosi 120 mg, lek podawany jest podskórnie co 4 tygodnie w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Podczas terapii konieczna jest suplementacja wapniem (500 mg) oraz witaminą D (400 IU), za wyjątkiem przypadków wystąpienia hiperkalcemii.

Denosumab we 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 jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z dnia 31 sierpnia 2009 r. z późn. zm. -podstawa prawna obowiązuje do 31 czerwca 2012 r.). W zakresie kontraktowania świadczeń przez Narodowy Fundusz Zdrowia denosumab jest finansowany w umowie w rodzaju leczenie szpitalne 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<sup>2</sup>.

### Efektywność kliniczna

Analizę skuteczności klinicznej wykonano w oparciu o przegląd systematyczny badań klinicznych do którego włączano 3 randomizowane badania (RCT) III fazy:

- podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (322 ośrodki) badanie *Stopeck 2010*, porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości, w którym łącznie wzięło udział 2046 pacjentów;

- podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie *Fizazi 2011*, porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty, którzy nie przyjmowali wcześniej bisfosfonianów w postaci dożylniej (badanie objęło 1901 pacjentów);

- podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie *Henry 2011*, 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.

We wszystkich 3 badaniach uwzględniono pacjentów z jednym lub więcej udokumentowanymi przerzutami kostnymi, w dobrym stanie ogólnym (wartość 0, 1 lub 2) według skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wykluczono pacjentów, u których w wywiadzie występowały martwica kości żuchwy (ang. *osteoonecrosis of the jaw*, ONJ), zapalenie szpiku kości szczęki, stan chorobowy zębów lub szczęki wymagający zabiegu chirurgicznego, niezagojone stany po zabiegach operacyjnych zębów/jamy ustnej lub jakakolwiek planowana inwazyjna procedura stomatologiczna.

Nadrzędnym celem przeprowadzonych badań klinicznych było określenie czy denosumab jest nie gorszy (pierwszorzędowy punkt końcowy) lub lepszy (wtórny punkt końcowy, udowodniany po wykazaniu *noninferiority*) niż kwas zoledronowy w zapobieganiu lub opóźnianiu czasu do pierwszych objawów SRE i czy denosumab był skuteczniejszy niż kwas zoledronowy w opóźnianiu czasu do pierwszego i kolejnych SRE lub hiperkalcemii nowotworowej (HCM), pierwszego napromieniania kości, okresu czasu do złagodzenia bólu, czasu do progresji choroby w kościach, czasu przeżycia całkowitego.

Analiza wyników badań wykazała, że denosumab był istotnie statystycznie (i.s.) skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w opóźnianiu lub zapobieganiu SRE, ponieważ łącznie:

- zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszego SRE o 18% [HR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,95)] w badaniu *Stopeck 2010*, oraz o 16% [HR= 0,84 (95%CI: 0,71; 0,98)] w badaniu *Fizazi 2011* w porównaniu z kwasem zoledronowym;
- zmniejszył ryzyko wystąpienia pierwszego i późniejszych stadiów SRE o 23% [HR= 0,77 (95%CI: 0,66; 0,89)] – *Stopeck 2010*, o 10 % [HR= 0,90 (95%CI: 0,77; 1,04)] w badaniu *Fizazi 2011*, i o 18% [RR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,94)] w RCT *Henry 2011* w porównaniu do kwasu zoledronowego;
- zmniejszył ryzyko potrzeby pierwszego napromieniania kości o 26% [HR=0,74 (95%CI: 0,59; 0,94)] – *Stopeck 2010*, oraz o 22 % [HR=0,78 (95% CI: 0,63; 0,97)] w badaniu *Fizazi 2011* i o 22% [HR=0,78 (95% CI: 0,66; 0,94)] w badaniu *Henry 2011* w porównaniu z kwasem zoledronowym.
- zmniejszył ryzyko wystąpienia SRE lub HCM o 18% [HR=0,82 (95%CI: 0,70; 0,95)] - *Stopeck 2010*, w badaniu *Fizazi 2011* o 17% [HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,97)] i o 17% [HR=0,83 (95%CI: 0,72; 0,96)] w badaniu *Henry 2011* w porównaniu z kwasem zoledronowym.

Natomiast nie zaobserwowano istotnie statystycznych różnic w czasie do progresji choroby oraz w całkowitym czasie przeżycia po zastosowaniu terapii denosumabem, w porównaniu do leczenia kwasem zoledronowym. Okres czasu do złagodzenia bólu (definiowanego jako zmniejszenie o 2 punkty względem wartości początkowej wyniku najgorszego odczuwanego bólu w skali BPI-SF) był podobny dla denosumabu i kwasu zoledronowego w każdym z opisanych badań.

Wyniki 4 opracowań wtórnych *Lipton 2011*, *Wong 2012*, *Australian Public Assessment Report for Denosumab 2011*, *Ford 2011* oceniające skuteczność denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu SRE wykazały, iż denosumab i.s. opóźnił czas do 1 napromieniania kości, konieczność zabiegu chirurgicznego kości i złamań patologicznych oraz wydłużył czas do pierwszego SRE lub HCM; zmniejszył SMR, a także częstość występowania ucisku rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu<sup>2</sup>.

## Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego<sup>3</sup> bezpieczeństwo stosowania denosumabu badano na grupie 5931 pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, w ramach badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu występowania powikłań kostnych. Do działań niepożądanych związanych z podaniem denosumabu występujących często zaliczono: hipokalcemię i hipofosfatemię, ekstrakcję zęba, nadmierną potliwość, ONJ. Wśród działań niepożądanych występujących bardzo często wyróżniono duszność i biegunkę. U pacjentów leczonych denosumabem może występować ONJ, zwłaszcza u tych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, obserwowano hipokalcemię u 9,6% ogółu pacjentów leczonych denosumabem. Spadek stężenia wapnia 3 stopnia w surowicy krwi

obserwowano u 2,5% pacjentów, podczas gdy 4 stopnia wystąpił u 0,6% pacjentów leczonych denosumabem.

### **Efektywność kosztowa oraz wpływ na budżet płatnika publicznego**

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez Departament Polityki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia od 2011 r. do kwietnia 2012 r. denosumab (Xgeva) podano w zakresie: leczenie szpitalne w ramach programu chemioterapii niestandardowej 192 pacjentom, a wartość wykonanych świadczeń wyniosła odpowiednio około 2148 tys. zł w 2011 r. oraz 7676 tys. zł w 2012 r. (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 zawiera 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 (kwasem zoledronowym, klodronianem i pamidronianem). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W rekomendacjach praktyki klinicznej (USA – NCCN 2012, Francja – *Prescrire* 2012, USA – ASCO 2011, Polska – PTOK/PUO 2011, Polska – EAU/PTU 2011, USA – THP 2011, 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 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC* 2011; *Kanada, Canadian Drug Expert Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CDEC/CADTH* 2011; *National Centre for Pharmacoeconomics – NCPE* 2011). Natomiast *Scottish Medicines Consortium (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.

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych, denosumab obok bisfosfonianów jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych w zapobieganiu/opóźnianiu SRE u pacjentów z rakiem piersi, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz z rakiem płuca, u których występują przerzuty do kości.

Rekomendacja *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2012)* zaleca stosowanie denosumabu i bisfosfonianów w zapobieganiu/opóźnianiu SRE u kobiet z rakiem piersi z przerzutami do kości, które także mogą być poddawane terapii bisfosfonianem. Powyższe zalecenia opierają się na wynikach RCT porównujących skuteczność terapii denosumabem z kwasem zoledronowym. Pacjentom w grupie eksperymentalnej podawano denosumab (120 mg podskórnie raz na cztery tygodnie oraz placebo (dożylnie). Natomiast w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali wlew dożylny w dawce 4 mg z kwasu zoledronowego co cztery tygodnie z placebo (podskórnie). Stosowanie denosumabu wydłużało czas do wystąpienia pierwszego SRE o 18% w porównaniu do kwasu zoledronowego [HR=0,82 (95%CI: 0,71; 0,95),  $p < 0,001$  dla *noninferiority*,  $p = 0,01$  dla *superiority*] i o 23% czas do wystąpienia kolejnych SRE [HR= 0,77 (95%CI: 0,66;0,89),  $p = 0,001$ ].

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy całkowitym czasem przeżycia oraz czasem do wystąpienia progresji choroby między badanymi grupami. Profile bezpieczeństwa były podobne w obu grupach, również przy ocenie częstości występowania ONJ, natomiast ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w grupie leczonych denosumabem było mniejsze w porównaniu do grupy leczonej kwasem zoledronowym. Podobnie jak w przypadku bisfosfonianów profil bezpieczeństwa długoterminowego stosowania denosumabu nie został dostatecznie poznany.

Wytyczne *NCCN* zalecają stosowanie bisfosfonianów (kwas zoledronowy) lub denosumabu u mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których występują przerzuty do kości w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia SRE. Rekomenduje się także stosowanie kwasu zoledronowego co 3-4 tygodnie lub denosumabu (120 mg) co 4 tygodnie. W podwójnie zaślepionym RCT denosumab porównywano z kwasem zoledronowym w terapii mężczyzn z opornym na kastrację rakiem prostaty (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 SRE 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%). W związku z działaniami niepożądanymi związanymi z ONJ *NCCN* przed przystąpieniem do wskazanej terapii, zaleca szczególnie dla osób z grupy wysokiego ryzyka wykonanie badania stomatologicznego, w celu dokonania wyjściowej oceny jamy ustnej. W celu uniknięcia hipokalcemii podczas terapii denosumabem lub kwasem zoledronowym zaleca się suplementację wapniem i witaminą D.

Rekomendacja *Prescrire*, stwierdza, iż denosumab w leczeniu przerzutów do kości jest nie gorszy niż bisfosfoniany i powinien być stosowany podskórnie w celu zapobiegania komplikacjom klinicznym u pacjentów z przerzutami guzów litych. Podanie denosumabu jest leczeniem opcjonalnym w stosunku do dożylnego podania bisfosfonianu – kwasu pamidronowego. Jednakże w rekomendacji zawarto stwierdzenie, iż w praktyce brak przeważającego argumentu na rzecz stosowania denosumabu zamiast bisfosfonianu. U pacjentów z przerzutami guzów litych do kości trzy RCT

nie wykazały istotnych korzyści klinicznych, pod względem równowagi korzyści i ryzyka, w stosowaniu denosumabu nad kwasem zoledronowym. Z powodu możliwości powikłań klinicznych, przerzuty do kości stanowią decydujący czynnik wpływający na jakość życia pacjentów. W celu uniknięcia tych komplikacji, leczeniem z wyboru, mimo niewielkiej skuteczności, jest wlew dożylny z bisfosfonianu (kwas pamidronowy).

*American Society of Clinical Oncology (ASCO)* stwierdza, iż denosumab (120 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie), pamidronian (90 mg podawany dożylnie) lub kwas zoledronowy (4 mg podawany przez 3-4 tygodnie) są zalecane w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia SRE. Nie ma wystarczających dowodów wykazujących przewagę któregośkolwiek z wyżej wymienionych leków. 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 I i II fazy wykazano spadek zajęcia kości u chorych na raka piersi przyjmujących denosumab. W badaniu III fazy opublikowanym w 2010 r., na grupie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi do kości leczonych denosumabem (w dawce 120 mg podskórnie) lub kwasem zoledronowym (w dawce 4 mg podawanym co 4 tygodnie) wykazano przewagę denosumabu [HR=0,82 (95%CI: 0,71; 0,95), p=0.001], który wydłużał czas do wystąpienia pierwszego SRE. 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 ONJ były podobne w obu ramionach badania. Wykazano także brak i.s. różnicy w obu grupach w przypadku progresji choroby lub całkowitego przeżycia.

W wieloośrodkowym badaniu RCT II fazy u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, przyjmujących denosumab obserwowano zahamowanie zajęcia kości oraz redukcję SRE. Liczbę SRE mierzono w 25 tygodniu trwania badania, gdzie miało miejsce 12% i 16% przypadków powikłań kostnych u pacjentów leczonych odpowiednio denosumabem i bisfosfonianami. Podobnie jak bisfosfoniany, denosumab wydaje się zapobiegać dalszym przerzutom kostnym i SRE u kobiet z rakiem piersi z przerzutami do kości.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polska Unia Onkologii (PTOK/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 raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym systemowo). Kwas zoledronowy opóźnia wystąpienie 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. Denosumab powinien być podawany 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.

Wytyczne postępowania *European Association of Urology* i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, *EAU/PTU*, zaleca stosowanie u chorych na przerzutowego do kości raka stercza, dają racjonalne podstawy do stosowania leków zapobiegających kolonizacji i dalszemu rozwojowi komórek nowotworowych w kościach.

Poza kwasem zoledronowym i denosumabem istnieją inne obiecujące leki, głównie celowane w ós endoteliny-1.

*Pharmacy Medical Necessity Guidelines. Tufts Health Plan (THP)* -Xgeva (denosumab) jest wskazany w celu zapobiegania SRE u chorych z przerzutami do kości guzów litych oraz w zapobieganiu SRE u chorych na szpiczaka mnogiego.

*European Society for Medical Oncology (ESMO)* 2010 rekomenduje podawanie dożylnie bisfosfonianów pacjentom z rakiem gruczołu krokowego z bólami 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 ONJ. Odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych, wobec finansowania denosumabu u pacjentów z przerzutami raka piersi i prostaty oraz innych guzów litych do kości<sup>2</sup>.



### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie usunięcia albo dokonania zmiany sposobu lub poziomu finansowania 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” została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11), zgodnie z art. 31e ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z dnia 27 sierpnia 2004 r. (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz w nawiązaniu do pisma z dnia 22 maja 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-14444-14/GB/12).

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „denosumab we 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”.
2. Raport AOTM-OT-431-25/2011 „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.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.