



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku XGEVA (denosumab)  
we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym  
(SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z  
przerzutami do kości**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-7/2012

Data ukończenia: 22 sierpnia 2012

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names]

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	TAK	TAK	TAK
[Redacted]	TAK	TAK	TAK
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	TAK	TAK	TAK
[Redacted]	NIE	NIE	NIE
[Redacted]	TAK	brak deklaracji	NIE
[Redacted]	TAK	brak deklaracji	TAK
[Redacted]	TAK	NIE	TAK

Dodatkowo w odpowiedzi na rekomendację w sprawie usunięcia świadczenia denosumab w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości, Polskie Towarzystwo Urologiczne pismem z dnia 19.07.2012 r. przesłało dokument pt. „Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych na raka stercza z przerzutami do kości opornego na kastrację”. Stanowisko to zostało wykorzystane w niniejszym opracowaniu.

**Wykaz skrótów**

<p><b>AC</b> – (ang. <i>Allocation Concealment</i>) ukrycie kodu alokacji</p> <p><b>Agencja</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p><b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p><b>CI</b> – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p><b>DDD</b> – (ang. <i>Defined Daily Dose</i>) zdefiniowana dawka dzienna</p> <p><b>DEN</b> – denosumab</p> <p><b>FDA</b> – (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p><b>HTA</b> – (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p><b>ITT</b> – (ang. <i>Intention To Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p><b>i.v.</b> – (ang. <i>intravenous</i>) podanie dożylnie</p> <p><b>KLO</b> – klodronian</p> <p><b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p><b>KRN</b> – Krajowy Rejestr Nowotworów</p> <p><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.)</p> <p><b>MD</b> – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p><b>MZ</b> – Ministerstwo Zdrowia</p> <p><b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p><b>NNH</b> – (ang. <i>Number Needed to Harm</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie badanego zdarzenia niepożądanego w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>NNT</b> – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>PAM</b> – pamidronian (kwas pamidronowy)</p> <p><b>PLC</b> – placebo</p> <p><b>p.o.</b> – (łac. <i>per os</i>) podanie doustne</p> <p><b>PSA</b> – (ang. <i>Prostate Specific Antigen</i>) antygen gruczołu krokowego (prostaty)</p> <p><b>RCT</b> – (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) badanie kliniczne z randomizacją</p> <p><b>RGK</b> – rak gruczołu krokowego (prostaty)</p> <p><b>RK</b> – Rada Konsultacyjna</p> <p><b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p><b>RP</b> – Rada Przejrzystości</p> <p><b>RR</b> – (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa ryzyko wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z ryzykiem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p><b>s.c.</b> – (ang. <i>subcutaneous</i>) podanie podskórne</p> <p><b>SMR</b> – (ang. <i>Skeletal Morbidity Rate</i>) wskaźnik chorobowości kostnej (liczba powikłań kostnych w ciągu roku na jednego pacjenta)</p> <p><b>SRE</b> – (ang. <i>Skeletal Related Event</i>) powikłanie kostne</p>
--

**Technologia** - 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

**Ustawa o świadczeniach** – 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.)

**Ustawa o refundacji** – 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.)

**Wytyczne** – „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

**ZOL** – zoledronian (kwas zoledronowy)

#### Wykaz oznaczeń

**Kolorem żółtym** oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

**Kolorem błękitnym** oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	21
3.1.3. Opis wybranych komparatorów .....	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	33
3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności.....	37
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	42
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>45</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	45
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	45
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	52
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	52
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>57</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	59
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	59
<b>6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>64</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>65</b>
7.1. Rekomendacje kliniczne .....	65
7.2. Rekomendacje refundacyjne.....	65
7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	65
<b>8. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>67</b>
<b>9. Opinie ekspertów.....</b>	<b>68</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>70</b>
<b>11. Źródła.....</b>	<b>74</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>75</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 18.04.2012 r., MZ-PLA-460-12499-164/LP/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: XGEVA (denosumab), 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań

Wnioskowane wskazanie: Zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Amgen Sp.z o.o.  
ul. Złota 59  
00-120 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

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

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

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

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 18.04.2012 r., znak MZ-PLA-460-12499-164/LP/2012, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją 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.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO. DENOSUMAB W ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM KOSTNYM U PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI.

ANALIZA KLINICZNA. DENOSUMAB W ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM KOSTNYM U PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI.

ANALIZA EKONOMICZNA. PORÓWNANIE DENOSUMABU Z WYBRANYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM KOSTNYM U PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI.

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET Z ANALIZĄ RACJONALIZACYJNĄ. DENOSUMAB W ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM KOSTNYM U PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 21.05.2012 r., znak AOTM-OT-4350-7(11)/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych. Ministerstwo Zdrowia przekazywało Agencji uzupełnienia do analiz HTA trzykrotnie, przy czym pierwsze uzupełnienie było niekompletne, zaś drugie uzupełnienie zawierało nowe dane i informacje, w tym nowy formularz wniosku ze zmienioną ceną zbytu netto. Kompletne i adekwatne do złożonego wniosku uzupełnienie pierwotnej wersji analiz Agencja otrzymała pismem z dnia 24.07.2012 r., znak MZ-PLR-460-15382-5/KB/12. Przekazane analizy HTA uwzględniały następujące dokumenty:

ANALIZA KLINICZNA. DENOSUMAB W ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM KOSTNYM U PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI.

ANALIZA EKONOMICZNA. PORÓWNANIE DENOSUMABU Z WYBRANYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM KOSTNYM U PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI.

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET Z ANALIZĄ RACJONALIZACYJNĄ. DENOSUMAB W ZAPOBIEGANIU POWIKŁANIOM KOSTNYM U PACJENTÓW Z RAKIEM GRUCZOŁU

## KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI DO KOŚCI.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W Stanowisku nr 38/2012 z dnia 25.06.2012 r. Rada Przejrzystości uznała „za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej 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”.

**Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia/Rekomendacja RK/RP / Prezesa AOTM
Rekomendacja nr 30/2012 Prezesa AOTM z dnia 25 czerwca 2012 r.	<p><u>Treść:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości 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 [REDAKTOWANE] jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.</p>
Stanowisko RP nr 38/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.	<p><u>Treść:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej 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”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W badaniach klinicznych porównujących skuteczność denosumabu do kwasu zoledronowego nie potwierdzono możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia oraz korzystnego wpływu na jakość życia chorych. Dowody na większą skuteczność denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego w odniesieniu do redukcji bólu i poprawy jakości życia są niejednoznaczne. Dostępne badania dotyczą głównie porównania denosumabu z kwasem zoledronowym, brak jest jednak badań porównujących skuteczność tego leku do kwasu pamidronowego, który jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w Polsce w tym wskazaniu. Zdaniem Rady utrudnia to rzetelną ocenę efektywności kosztowej stosowania denosumabu w Polsce.</p>

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

**Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia/Rekomendacja RK/RP / Prezesa AOTM
<u>Kwas zoledronowy</u>	
Rekomendacja nr 56/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.	<p><u>Treść:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” przy wykorzystaniu produktu leczniczego</p>

## zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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></p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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 .</p> <p>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.</p> <p>Trudności nastęrcza oszacowanie populacji docelowej, zarówno ze względu na brak prowadzonych rejestrów, jak również brak publikowanych danych.</p> <p>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 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 bisfosfoniany (kwas pamidronowy i kłodronowy), 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></p> <p>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></p> <p>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 kłodronianem – 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></p> <p>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 powłkań kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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>
--	---

## 2.4. 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. [3]

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. [5], [6]

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). [6], [8]

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. [2]

### Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61)

#### Epidemiologia raka gruczołu krokowego

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 upowszechnianiu oznaczenia stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowych raków). [4]

Według innego źródła 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. [1]

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

**Tabela 3. 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 raka gruczołu krokowego

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. [1]

Ponad 95% RGK stanowią gruczolakoraki. Zwykle powstają w strefie obwodowej stercza, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej i najczęściej są wielogniskowe. Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. 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. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zaślony 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. [1]

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. [1]

#### **Patofizjologia przerzutów do kości i następstwa kliniczne przerzutów do kości**

W zdrowej kości równowaga między procesami jej powstawania i resorpcji (tzw. remodeling) 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 posteroidea), 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- $\kappa$ B (RANK) oraz ligand RANK, czyli RANKL. [6]

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). [6]

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. [6]

#### Przekształcenia osteolityczne towarzyszące nowotworom:

W przebiegu nowotworów występują najczęściej zmiany osteolityczne, które zwykle prowadzą do powstania tzw. „błędnego 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. [6]

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 „błędnego koła” autostymulacji rozkładu kości w przebiegu nowotworu. [6]

#### 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. [6]

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. [6]

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

W leczeniu zaburzeń metabolizmu kostnego stosuje się leki antyresorpcyjne (bifosfonianów) oraz przeciwciała monoklonalne (denosumab) skierowane 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 kłodronian (rak piersi, szpiczak mnogi), ibandronian (rak piersi), pamidronian (rak piersi, szpiczak mnogi), kwas zoledronowy (rak prostaty, piersi, szpiczak mnogi). [1], [3], [4], [5], [6]



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości, należą bisfosfoniany. Wśród bisfosfonianów stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wyróżnić: kwas zoledronowy, pamidronian i klodronian (Tabela 7, Tabela 8). [4], [8], [9], [10], [11]

W chwili obecnej kwas zoledronowy finansowany jest ze środków publicznych w ramach świadczenia Chemioterapia Niestandardowa, natomiast pamidronian i klodronian znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są za opłatą ryczałtową, we wskazaniu: Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych (Tabela 9).

Wśród technologii nielekowych rekomendowane są paliatywna radioterapia i konwencjonalna terapia przeciwbólowa (Tabela 7, Tabela 8).



zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN, 2012	bisfosoniany (kwas zoledronowy), denosumab
Polska	PTOK/PUO, 2011	kwas zoledronowy, denosumab
Polska	EAU/PTU, 2011	kwas zoledronowy, denosumab
Europa	ESMO, 2010	dożylnie bisfosoniany, gdy paliatywna radioterapia i konwencjonalna terapia przeciwbólowa nie są wystarczające
USA, Kanada, Wielka Brytania, Niemcy, Francja, Austria, Szwajcaria, Belgia, Hiszpania, Portugalia	Międzynarodowy panel ekspercki, 2007	amino-bisfosfoniany (w tym kwas zoledronowy)

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Kw zoledronowy Kwas pamidronowy Klodonian	Kw zoledronowy Kwas pamidronowy Klodonian	Klodonian	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy
	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy "należy rozważyć sekwencyjne stosowanie obu leków"	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy
	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy
	Kwas zoledronowy	"W chwili obecnej nie znam"	Kwas zoledronowy	"Wg badań klinicznych najskuteczniejszy jest denosumab"	Kwas zoledronowy

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

		Bisfosfoniary (pamidronian i klodronian); Kwas zoledronowy; Podawanie izotopów strontu <sup>89</sup> i samaru <sup>153</sup> ; Radioterapia paliatywna z pól zewnętrznych; Chemioterapia	Kwas zoledronowy	Bisfosfoniary; Radioterapia paliatywna z pól zewnętrznych	Denosumab Kwas zoledronowy	Denosumab Kwas zoledronowy
		Bisfosfoniary – Bonefos, Zometa (leczenie farmakologiczne), Leczenie izotopem strontu, samaru; Cementoplastyka złamań; Napromieniowanie promieniami rentgenowskimi przerzutów do kości w miejscu największych dolegliwości bólowych; Chemioterapia systemowa klastyczna	Kwas zoledronowy	Bisfosfonian doustny – klodronian (Bonefos) Bisfosfonian dożylny – kwas zoledronowy (Zometa)	Kwas zoledronowy	Kwas zoledronowy

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędo wa 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 - bisfosfoniary 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 - bisfosfoniary 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 - bisfosfoniary 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 - bisfosfoniary 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.szklko)	5909990661671	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary 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.szklko)	5909990661688	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	273,6	312,52	306,49	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	9,23

## zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Acidum pamidronicum	PAMIFOS-90, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 90 mg	1 fioł.s.subs.a 10 ml (+ rozp.szklko)	5909990661695	146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bifosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy	410,4	462,54	459,73	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	6,01
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 - bifosfoniany 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 - bifosfoniany 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 - bifosfoniany 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 - bifosfoniany doustne - kwas klodronowy	270	308,62	306,54	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	5,28
Dinatrii clodronas	Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (blist.)	5909990029822	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bifosfoniany doustne - kwas klodronowy	270	308,62	306,54	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	5,28
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990421879	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bifosfoniany doustne - kwas klodronowy	270	308,62	306,54	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	5,28
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990953523	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bifosfoniany doustne - kwas klodronowy	270	308,62	306,54	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	5,28
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	120 kaps.	5909990953530	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bifosfoniany doustne - kwas klodronowy	324	367,85	367,85	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

**Tabela 10. Leki finansowane w ramach świadczenia Chemioterapia Niestandardowa – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego**

	Wartość zgód [PLN]	Liczba zgód	Liczba nr Pesel
<b>2010</b>	<b>2 397 435</b>	<b>651</b>	<b>280</b>
<b>Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego</b>	2 385 773	648	278
ACIDUM ZOLENDRONICUM - MG	2 364 878	643	277
INNE (CHEMIOTERAPIA)	20 895	5	1
<b>Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego</b>	11 662	3	2
ACIDUM ZOLENDRONICUM - MG	11 662	3	2
<b>2011</b>	<b>6 465 306</b>	<b>790</b>	<b>362</b>
<b>Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego</b>	6 465 306	790	362
ACIDUM ZOLENDRONICUM - MG	2 136 851	662	262
DENOSUMABUM - MG	73 538	20	18
INNE (CHEMIOTERAPIA)	4 254 917	108	82
<b>2012 do kwietnia</b>	<b>4 434 605</b>	<b>294</b>	<b>-</b>
<b>Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego</b>	4 434 605	294	-
ACIDUM ZOLENDRONICUM - MG	225 726	174	-
DENOSUMABUM - MG	183 924	38	-
INNE (CHEMIOTERAPIA)	4 024 955	82	-

**Tabela 11. Liczba pacjentów oraz koszt refundacji w latach 2010 – 2012 (do marca) w ramach wykazu refundowanych leków – pamidronian i klodronian; we wskazaniu: nowotwory złośliwe – przerzuty osteolityczne**

	Liczba nr Pesel	Kwota refundacji
<b>2010</b>	<b>27 666</b>	<b>56 558 131</b>
Acidum pamidronicum	13 668	31 687 751
Dinatrii clodronas	13 998	24 870 380
<b>2011</b>	<b>30 187</b>	<b>59 926 459</b>
Acidum pamidronicum	16 178	34 715 864
Dinatrii clodronas	14 009	25 210 595
<b>2012 do marzec</b>	<b>10 665</b>	<b>10 614 440</b>
Acidum pamidronicum	5 867	6 507 258
Dinatrii clodronas	4 798	4 107 182

## 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Kwas zoledronowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>- „Według wytycznych bisfosfonianem o najwyższej skuteczności jest kwas zoledronowy”</li> <li>- „Wstępna analiza kliniczna wykazała, że jedynym bisfosfonianem skutecznym w zapobieganiu SRE jest kwas zoledronowy”</li> <li>- „Preparat kwasu zoledronowego został uznany przez AOTM za lek o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Jego finansowanie w ramach wykazu leków wydawanych za opłatą ryczałtową jest warunkowane dalszymi negocjacjami cenowymi.”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aktualnie bardzo mały udział w rynku</li> <li>- nie wykazano efektywności kosztowej leku</li> </ul>
Klodronian / Pamidronian	<ul style="list-style-type: none"> <li>- „Wszystkie leki są zarejestrowane w Polsce do leczenia powikłań związanych z przerzutami osteolitycznymi w chorobach nowotworowych”</li> <li>- „Preparaty pamidronianu i klodronianu w postaci doustnej są w Polsce finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej ze względu na choroby”</li> <li>- „Dane sprzedażowe NFZ wskazują, że pomimo nieudowodnionej skuteczności preparaty pamidronianu i klodronianu są w Polsce najczęściej stosowane w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego, podczas gdy zużycie kwasu zoledronowego utrzymuje się na bardzo niewielkim poziomie.”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- refundowane w ramach wykazu</li> <li>- duży udział w rynku</li> <li>- nie udowodniono również nieskuteczności leków</li> </ul>

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono trzy technologie – kwas zoledronowy, klodronian, pamidronian. Wśród komparatorów nie uwzględniono „leczenia objawowego”.

Wybór kwasu zoledronowego jako komparatora uzasadniono jego potwierdzoną skutecznością kliniczną. Jednakże nie została wykazana efektywność kosztowa tej technologii, a ponadto jej aktualny udział w rynku jest niewielki.

Wybór klodronianu/pamidronianu uzasadniono faktem, iż zarejestrowane i refundowane wskazanie odpowiada wskazaniu dla preparatu XGEVA, w którym wnioskodawca ubiega się o refundację.

## 3.1.3. Opis wybranych komparatorów

- **Kwas zoledronowy**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego; Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; 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.

Dawkowanie:

Zapobieganie powikłaniom kostnym: 4 mg co 3-4 tyg., i.v. w trwającej co najmniej 15 minut infuzji

Hiperkalcemia: jednorazowa dawka 4 mg, i.v. w trwającej co najmniej 15 minut infuzji

Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zometa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (CLcr). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Zometa nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość CLcr < 30 ml/min. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości CLcr od 30 do 60 ml/min, zaleca się modyfikację dawkowania produktu leczniczego Zometa – dawki od 3,0 do 4,0 mg zależnie od wartości CLcr. [12]

#### ▪ **Kludronian**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego; Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; 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.

Dawkowanie:

Hiperkalcemia w chorobach nowotworowych: zaleca się podawanie kludronianu w infuzji dożylniej. Jeżeli jednak stosuje się leczenie doustne, dawka początkowa wynosi 2400 do 3200 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie dawkę można stopniowo zmniejszać; po normalizacji stężenia wapnia - do 1600 mg/dobę.

Osteoliza spowodowana chorobą nowotworową: w leczeniu doustnym zwiększonej resorpcji kostnej bez hiperkalcemii, dawkowanie ustala się indywidualnie. Zalecana dawka początkowa wynosi 1600 mg/dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć, ale nie należy podawać dawki większej niż 3200 mg/dobę.

U pacjentów z niewydolnością nerek nie należy stosować długotrwale dawki większej niż 1600 mg/dobę. Dawkę zaleca się zmniejszyć w zależności od stopnia niewydolności nerek (klirensu kreatyniny): stopień lekki (50-80 ml/min) - 1600 mg/dobę (nie zaleca się redukcji dawki), stopień średni (30-50 ml/min) – 1200 mg/dobę, stopień ciężki (<30 ml/min) – 800 mg/dobę. [13]

#### ▪ **Pamidronian**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego; Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; 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 i szpiczak mnogi, hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych, choroba Pageta kości.

Dawkowanie:

Nie należy podawać w postaci jednorazowego, szybkiego wstrzyknięcia. Szybkość wlewu nie powinna być większa niż 60 mg/h (1 mg/min), a stężenie pamidronianu w płynie infuzyjnym nie większe niż 90 mg/250 ml. Dawkę 90 mg należy podawać w 250 ml płynu infuzyjnego, we wlewie trwającym 2 godziny. Jednakże, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i u pacjentów z hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych, nie zaleca się stosowania dawki większej niż 90 mg w 500 ml płynu infuzyjnego, we wlewie trwającym 4 godziny.

Leczenie przerzutów nowotworowych do kości z przewagą procesów litycznych oraz szpiczaka mnogiego: 90 mg w pojedynczym wlewie podawanym co 4 tygodnie.

Hiperkalcemia w przebiegu chorób nowotworowych: dawka całkowita powinna być uzależniona od wyjściowego stężenia wapnia. Jeśli stężenie wapnia jest mniejsze niż 3 mmol/l, dawka wynosi 15-30 mg, stężenie 3-3,5 mmol/l - 30-60 mg, stężenie 3,5-4 mmol/l - 60-90 mg, stężenie >4 mmol/l - 90 mg.

Produktu leczniczego Pamifos nie należy podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), poza przypadkami zagrażającej życiu hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej, kiedy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Podobnie jak w przypadku dożylnych postaci innych bisfosfonianów, zaleca się monitorowanie czynności nerek, np. kontrolę stężenia kreatyniny w surowicy krwi przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego. [14]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano [REDACTED]

Żaden z powyższych przeglądów nie dotyczy ocenianej interwencji – denosumabu 120 mg (XGEVA).

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo denosumabu (120 mg) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD .

W ramach wyszukiwania własnego odnaleziono dwa opracowania:

- Ford 2011 „Systematic review of the clinical and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours”,
- Beltran 2011 „New Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety”.

Do analizy włączono jedynie publikację Ford 2011. Ze względu na liczne ograniczenia metodyczne (m.in. nie podano czasu przeprowadzenia wyszukiwania, słów kluczowych, kryteriów włączenia), opracowanie Beltran 2011 nie stanowiło przeglądu systematycznego a zatem ostatecznie nie zostało uwzględnione w dalszej części analizy weryfikacyjnej.



zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną denosumabu (XGEVA) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Ford 2011 [3]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> NIHR HTA Programme</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności klinicznej i kosztowej denosumabu w zarejestrowanych wskazaniach: leczenie przerzutów do kości u pacjentów z rakiem piersi, gruczołu krokowego, płuca lub innymi guzami litymi</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do lipca 2011</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z rakiem piersi, gruczołu krokowego, płuca lub innymi guzami litymi i co najmniej jednym przerzutem do kości</p> <p><b>Interwencja:</b> denosumab</p> <p><b>Komparatory:</b> bisfosfoniany lub opieka paliatywna</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> czas do wystąpienia pierwszego SRE, ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE, częstość SRE, hiperkalcemia, przeżycie całkowite, ból, jakość życia, działania niepożądane</p> <p><b>Metodyka:</b> przeglądy systematyczne, badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją, dodatkowo w analizie bezpieczeństwa badania obserwacyjne</p> <p><b>Inne:</b> tylko publikacje w j. angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> włączono 39 badań, 2 RCT dotyczyły raka gruczołu krokowego (Fizazi 2011 – denosumab vs kwas zoledronowy; Saad 2002 – kwas zoledronowy vs placebo)</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p><u>Porównanie bezpośrodknie (DEN vs ZOL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do pierwszego SRE - HR 0,82 (95%CI: 0,71; 0,95); mediana 20,7 vs 17,1 miesiąca na korzyść denosumabu;</li> <li>- wystąpienie pierwszego i kolejnego SRE - RR 0,82 (95%CI: 0,71; 0,94);</li> <li>- przeżycie całkowite - HR 1,03 (95%CI: 0,91; 1,17);</li> <li>- czas do wystąpienia bólu (średni lub ciężki) - HR 0,89 (95%CI: 0,77; 1,04), mediana 5,8 vs 4,9 mies.;</li> </ul> <p>- wyniki EQ-5D – brak różnic</p> <p>- zdarzenia niepożądane (DEN vs ZOL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hipokalcemia – 12,8% vs 5,8%,</li> <li>- osteonekroza szczęki/żuchwy – 2,3% vs 1,3%,</li> <li>- niewydolność nerek – 14,7% vs 16,2%,</li> <li>- reakcja ostrej fazy – 8,4% vs 17,8%.</li> </ul> <p><u>Metaanaliza sieciowa (DEN vs PLC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do pierwszego SRE - HR 0,56 (95%CI: 0,40; 0,77) na korzyść DEN;</li> <li>- wystąpienie pierwszego i kolejnego SRE - RR 0,53 (95%CI: 0,39;0,72);</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- denosumab w porównaniu do kwasu zoledronowego i opieki paliatywnej jest skuteczny przy ocenie przedłużania czasu do wystąpienia SRE;</li> <li>- dowody na większą skuteczność denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego w odniesieniu do redukcji bólu i poprawy jakości życia są niejednoznaczne</li> </ul>



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej, w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

[Redacted text]

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego.

Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w [Redacted text]

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 09.05.2012 r.

Zidentyfikowano następujące badania, które nie zostały włączone do przeglądu przez wnioskodawcę:

- Kylmala 1993 „Evaluation of the Effect of Oral Clodronate on Skeletal Metastases with Type 1 Collagen Metabolites. A Controlled Trial of the Finnish Prostate Cancer Group”

Zgodnie z wyjaśnieniem uzyskanym od wnioskodawcy, badanie Kylmala 1993 nie zostało włączone do przeglądu systematycznego, w związku z faktem, iż w przeglądzie tym nie poszukiwano badań w których komparatorem był brak leczenia farmakologicznego.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	zaawansowana postać raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości	[Redacted text]	zgodne z wnioskiem
Interwencja	denosumab w dawce 120 mg podawany podskórnie (XGEVA®)	-	zgodne z wnioskiem
Komparatory	kwas zoledronowy, pamidronian, klodronian, placebo [Redacted text]	-	nie uwzględniano badań w których komparatorem był brak leczenia farmakologicznego

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- powikłania kostne (SRE), powikłania kostne z uwzględnieniem hiperkalcemii (SRE-h),</li> <li>- złamania patologiczne (ogółem, pozakręgowo, kręgowo),</li> <li>- ucisk rdzenia kręgowego,</li> <li>- radioterapia kości,</li> <li>- zabieg chirurgiczny kości,</li> <li>- zmiana terapii przeciwnowotworowej,</li> <li>- hiperkalcemia,</li> <li>- ból,</li> <li>- markery obrotu kostnego takie jak moczowy N – telopeptyd (uNTx) oraz specyficzna dla kości fosfataza alkaliczna (BSAP) w odniesieniu do DEN,</li> <li>- działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane określonego rodzaju,</li> <li>- utrata z badania ogółem, utrata z badania ze względu na działania niepożądane,</li> <li>- zgon.</li> </ul>		<p>nie przedstawiono definicji punktów końcowych uwzględnionych w kryteriach włączenia</p> <p>punkty końcowe uwzględnione w kryteriach włączenia nie zawierają punktów bezpośrednio dotyczących jakości życia (np. przy użyciu skali SF-36)</p>
<b>Typ badań</b>		-	-
<b>Inne kryteria</b>			-

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniło

[Redacted text]

Dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań klinicznych z randomizacją. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

**Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

ID badania, źródło finansowania	Metodyka / Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Fizazi 2011 [15]  <u>Źródło finansowania:</u> Amgen	Badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, ITT, AC, Jadad: 5/5. Okres leczenia ok. 11 miesięcy. Interwencje: • denosumab podskórnie 120 mg co 4 tyg. • kwas zoledronowy dożylnie 4 mg co 4 tyg. Dodatkowo zalecono wapń $\geq$ 500 mg 1 x dz.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Potwierdzony histologicznie rak gruczołu krokowego 2. Potwierdzony radiologicznie $\geq$ 1 przerzut do kości 3. $\geq$ 18 r.ż. 4. ECOG $\leq$ 2 5. Wydolność narządów 6. Wapń skorygowany 2,0-2,9 mmol/l 7. Udokumentowana $\geq$ 1 nieskuteczna terapia hormonalna, z PSA $\geq$ 0,4 $\mu$ g/l badanym podczas randomizacji oraz testosteronem $<$ 1,72 nmol/l <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Leczenie bisfosfonianami (kiedykolwiek) z powodu przerzutów	1. Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego 2. Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego powikłania kostnego 3. SRE 4. Przeżycie całkowite 5. Progresja choroby 6. Poziom PSA 7. Poziom markerów biochemicznych 8. Działania niepożądane 9. Ocena radiologiczna kośćca

## zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

	oraz wit. D $\geq$ 400 IU 1 x dz.	<p>2. Planowana radioterapia lub operacja kości</p> <p>3. Szacowane przeżycie &lt;6 mies.</p> <p>4. Martwica lub zapalenie żuchwy (kiedykolwiek)</p> <p>5. Planowany zabieg stomatologiczny podczas badania</p> <p>6. Inny nowotwór złośliwy &lt;3 lat</p> <p>7. Klirens kreatyniny &lt;0,5 ml/s</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Denosumab – 951 Kwas zoledronowy - 953</p>	
<p>Saad 2002 [16]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, ITT, AC, Jadad: 5/5.</p> <p>Okres obserwacji 15 miesięcy.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas zoledronowy dożylnie 4 mg co 4 tyg.</li> <li>• kwas zoledronowy dożylnie 8/4* mg co 4 tyg.</li> <li>• placebo</li> </ul> <p>Dodatkowo zalecono wapń 500 mg 1 x dz. oraz wit. D 400-500 IU 1 x dz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. Rak gruczołu krokowego z udokumentowanymi przerzutami do kości; 2. 3 kolejne rosnące pomiary PSA podczas terapii hormonalnej; 3. Testosteron &lt;50 ng/dl; 4. ECOG <math>\leq</math> 2</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Rozpoczęcie terapii cytotoksycznej w momencie rozpoczęcia badania; 2. Ból kostny wymagający silnych opioidów; 3. Wcześniejsza cytotoksyczna chemioterapia (oprócz estramustyny); 4. Radioterapia &lt;3 mies. przed włączeniem do badania; 5. Wcześniejsze leczenie bisfosfonianami; 6. Ciężka choroba układu krążenia; 7. Nadciśnienie tętnicze odporne; 8. Objawowa choroba wieńcowa; 9. Kreatynina &gt;3,0 mg/dl; 10. Wapń skorygowany &lt;8,0 mg/dl lub &gt;11,6 mg/dl</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Kwas zoledronowy 4 mg – 214 Kwas zoledronowy 8 mg - 221 Placebo - 208</p>	<p>1. SRE</p> <p>2. Zabieg chirurgiczny kości</p> <p>3. Radioterapia kości</p> <p>4. Złamania patologiczne</p> <p>5. Czas do pierwszego SRE</p> <p>6. SMR (Skeletal morbidity rate)</p> <p>7. Czas do progresji choroby</p> <p>8. Obiektywna odpowiedź kostna (Objective bone lesion response)</p> <p>9. Poziom markerów biochemicznych</p> <p>10. Jakość życia</p> <p>11. Odpowiedź na leczenie</p>
<p>Small 2003 [17]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Oncology</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, ITT, Jadad: 3/5.</p> <p>Okres obserwacji 27 miesięcy.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas pamidronowy dożylnie 90 mg co 3 tyg.</li> <li>• placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. <math>\geq</math>18 r.ż.; 2. Rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości potwierdzonymi radiologicznie, wywołującymi ból kości; 3. Przewidywany czas przeżycia <math>\geq</math>6 mies.; 4. Postęp choroby pomimo obniżania poziomu androgenów definiowany jako postępujący rozsiew przerzutów do kości lub do innych tkanek (wzrost poziomu PSA nie był uznawany za wystarczający)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. WBC <math>\leq</math> 3*10<sup>9</sup> kom/l; 2. Płytki krwi <math>\leq</math>50*10<sup>9</sup> kom/l; 3. Kreatynina w serum <math>\geq</math>5,0 mg/dl; 4. Wapń skorygowany <math>\geq</math>11,0 mg/dl lub <math>\leq</math> 8,4 mg/dl; 5. Magnez <math>\leq</math>0,9 mg/dl; 6. Bilirubina całkowita <math>\geq</math>2,5 mg/dl; 7. Nielezione przerzuty do mózgu; 8. Terapia bisfosfonianami (&gt;3 dawki) <math>\leq</math> 90 dni przed randomizacją; 9. Znaczące klinicznie nieprawidłowe ECG; 10. Wodobrzusze; 11. Zagrożająca kompresja rdzenia kręgowego lub artezy rdzeniowej; 12. SRE <math>\leq</math> 1 mies. przed randomizacją; 13. Zmiany w chemoterapii lub terapii hormonalnej <math>\leq</math> 6 tyg. przed randomizacją</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Pamidronian – 182 Placebo - 196</p>	<p>1. Ból</p> <p>2. Użycie analgetyków</p> <p>3. SRE</p> <p>4. SMR (Skeletal morbidity rate)</p> <p>5. Ocena mobilności</p> <p>6. Poziom markerów biochemicznych</p> <p>7. Progresja choroby</p> <p>8. Działania niepożądane</p>

## zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

<p>Dearnaley 2003 [18]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Medical Research Council; Roche Products Ltd.</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, ITT, AC, Jadad: 5/5. Okres obserwacji 59 miesięcy.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klodronian doustnie 520 mg x 4/dz..</li> <li>• placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Rozpoczęcie lub wykazanie pozytywnej odpowiedzi na wstępną terapię hormonalną lub kastrację; 2. Normokalcemia.; 3. WHO status ≤ 2; 4. Poziom kreatyniny ≤ 2x wartości maksymalnego poziomu wg. lokalnych norm</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Równoczesne lub wcześniejsze zażywanie bisfosfonianów; 2. Nowotwór złośliwy w przebiegu 5 lat przed badaniem; 3. Ostry stan zapalny przewodu pokarmowego; 4. Poważna choroba somatyczna lub psychiatryczna; 5. Zażywanie badanych leków ≤ 12 mies. przed badaniem.; 6. Wcześniejsza długotrwała hormonoterapia"</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Klodronian – 155 Placebo - 156</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przeżycie wolne od objawowej progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy)</li> <li>2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła objawowa progresja choroby (konieczność regularnego przyjmowania rosnących dawek analgetyków, konieczność zastosowania radioterapii, konieczność zmiany terapii hormonalnej, wystąpienie złamań patologicznych lub ucisku rdzenia kręgowego)</li> <li>3. Przeżycie całkowite</li> <li>4. Czas do pierwszego regularnego stosowania analgetyków o dowolnej sile</li> <li>5. Działania niepożądane (ogółem, prowadzące do utraty z badania, określonego rodzaju)</li> <li>6. Typ progresji choroby (w kościach czy inny (bone versus non-bone))</li> <li>7. Złamanie patologiczne</li> <li>8. Ucisk rdzenia kręgowego</li> <li>9. Radioterapia kości</li> <li>10. Zużycie analgetyków</li> <li>11. WHO performance status</li> <li>12. Poziom PSA i AP</li> <li>13. Zgony</li> </ol>
<p>Elomaa 1992 [19]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Finnish Cancer Foundation; Leiras Pharmaceutical Company</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją i pojedynczym zaślepieniem, PP, Jadad: 2/5. Okres obserwacji 6 miesięcy.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klodronian doustnie 3200 mg/dz. przez 1 mies., 1600 mg przez kolejne 5 mies.</li> <li>• placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Bolesne przerzuty do kości (konieczność codziennego przyjmowania analgetyków); 2. Niepowodzenie ≥ 1 terapii hormonalnej; 3. Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; 4. Ostatni zabieg radioterapia nie później niż 2 tyg. przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Klodronian – 36 Placebo - 39</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ból kostny (pierwszorzędowy punkt końcowy)</li> <li>2. Stan sprawności</li> <li>3. Użycie analgetyków</li> <li>4. Poziom markerów biochemicznych</li> <li>5. Odpowiedź na leczenie</li> <li>6. Przeżycie całkowite</li> <li>7. Działania niepożądane</li> <li>8. Zgony</li> </ol>
<p>Kylmala 1997 [20]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Finnish Academy of Sciences; Finnish Cancer Foundation; Finnish Medical Society Duodecim; Reino Lahtikari Foundation; Leiras Clinical Research</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, ITT, Jadad: 3/5. Okres obserwacji 12 miesięcy.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klodronian dożylnie 300 mg/dz. (5 dni), doustnie 1600 mg/dz. (12miesiący)</li> <li>• placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1. Niepowodzenie terapii hormonalnej; 2. Oczekiwana długość życia ≥ 6 mies.; 3. Brak oznak niewydolności wątroby lub nerek; 4. Ostatni zabieg radioterapii nie później niż 2 tyg. przed rozpoczęciem badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> bd</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Klodronian – 28 Placebo - 29</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ból kostny (pierwszorzędowy punkt końcowy)</li> <li>2. Stan sprawności</li> <li>3. Odpowiedź na leczenie</li> <li>4. Użycie analgetyków</li> <li>5. Scyntygraficzna ocena kośćca</li> <li>6. Poziom markerów biochemicznych</li> <li>7. Działania niepożądane</li> </ol>

## zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

<p>Ernst 2003 [21]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation; Aventis Pharma</p>	<p>Podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją, ITT, AC, Jadad: 4/5. Okres leczenia 30 miesięcy.</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klodronian dożylnie 1500 mg co 3 tyg.</li> <li>• placebo</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1. Rak gruczołu krokowego oporny na hormonoterapię; 2. Potwierdzony radiologicznie rozszew choroby nowotworowej do kości; 3. Stabilny schemat leczenia przeciwbólowego; 4. Testosteron &lt;3nmol/l; 5. ECOG≤2; 6. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) ≥ niż 50%; 7. Zdolność do wypełnienia formularzy dot. bólu i jakości życia (QOL); 8. Niezaburzone funkcje hematologiczne i biochemiczne organizmu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1. Niesteroidowe antyandrogeny ≤6tyg. przed włączeniem do badania; 2. Nowotwory złośliwe z wyłączeniem innego niż czerniak raka skóry; 3. &gt; 1 chemioterapia, terapia mitoxantronem lub antracykliną lub wcześniejsze leczenie bisfosfonianami; 4. Radioterapia &lt; 4 tyg. lub leczenie radioizotopami &lt; 8 tyg. przed randomizacją; 5. Ból korzeniowy lub pleców sugerujący przerzuty nadoponowe; 6. Potencjalna kompresja rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych; 7. Zagrożające patologiczne złamania; 8. Aktywna infekcja; 9. Niewydolność serca w stadium niewyrównania</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>Klodronian – 115 Placebo - 112</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Odpowiedź paliatywna (Pierwszorzędowy punkt końcowy)</li> <li>2. Progresa choroby</li> <li>3. Czas do objawowej progresji</li> <li>4. Czas trwania odpowiedzi paliatywnej</li> <li>5. Przeżycie całkowite</li> <li>6. Powikłania kostne</li> <li>7. Jakość życia</li> <li>8. Działania niepożądane</li> <li>9. Zgony</li> <li>10. Poziom markerów biochemicznych</li> </ol>
---	--	---	---

**Tabela 16. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie (porównanie)	Punkt końcowy
	Powikłanie kostne (SRE)
Fizazi 2011 (DEN vs ZOL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- złamania patologiczne,</li> <li>- ucisk rdzenia kręgowego,</li> <li>- radioterapia kości</li> <li>- zabieg chirurgiczny kości</li> </ul>
Saad 2002 (ZOL vs PLC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- złamania patologiczne (kręgosłupowe i/lub pozakręgowie),</li> <li>- ucisk rdzenia kręgowego,</li> <li>- zabieg chirurgiczny kości obejmujący stabilizację złamań patologicznych i obszarów w których następował ucisk rdzenia kręgowego oraz procedury mające na celu zapobieganie złamaniom oraz kompresji kręgow, - radioterapia kości (włączając wykorzystanie radioizotopów) stosowana w celu uśmierzenia bólu, leczenia lub zapobiegania złamaniom patologicznym oraz leczenia i zapobiegania uciskowi rdzenia kręgowego</li> <li>- zmiany terapii nowotworowej w celu lepszej kontroli bólu.</li> </ul>
Small 2003 (PAM vs PLC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie hiperkalcemii,</li> <li>- złamanie patologiczne (kręgowe i/lub pozakręgowie),</li> <li>- konieczność zastosowania radioterapii ze względu na ból lub w celu leczenia albo zapobiegania złamaniom i uciskowi rdzenia kręgowego,</li> <li>- konieczność zastosowania zabiegu chirurgicznego mającego na celu leczenie lub zapobieganie złamaniom,</li> <li>- ucisk rdzenia kręgowego,</li> <li>- konieczności zastosowania sprzętu stabilizującego kręgosłup.</li> </ul>
Dearnaley 2003 (KLO p.o. vs PLC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>objawowa progresja choroby definiowana jako:</li> <li>- konieczność regularnego przyjmowania rosnących dawek analgetyków;</li> <li>- konieczność zastosowania radioterapii,</li> <li>- zmiana terapii hormonalnej,</li> <li>- występowanie złamań patologicznych lub ucisku rdzenia kręgowego.</li> </ul>
	<b>Złamanie patologiczne</b>
Fizazi 2011 (DEN vs ZOL)	Brak informacji w analizie wnioskodawcy. Złamania oceniano radiologicznie. Wykluczano złamania patologiczne spowodowane ostrym urazem. Brak szczegółowej definicji tego punktu końcowego.
Saad 2002 (ZOL vs PLC)	W badaniu wystąpienie złamania oceniano radiologicznie. W przypadku stwierdzenia kilku złamań w czasie jednej wizyty, w całkowitej liczbie powikłań kostnych uwzględniano je jako jedno zdarzenie. Nowe złamanie kompresyjne kręgu definiowano jako zmniejszenie wysokości przedniej lub tylnej części trzonu kręgu o co najmniej 25% w stosunku do wartości wyjściowej.
Small 2003 (PAM vs PLC)	Brak informacji zarówno w analizie wnioskodawcy jak i w badaniu.
Dearnaley 2003 (KLO p.o. vs PLC)	Brak informacji zarówno w analizie wnioskodawcy jak i w badaniu

	<b>Ucisk rdzenia kręgowego</b>
Fizazi 2011 (DEN vs ZOL)	Brak informacji w analizie wnioskodawcy. Ucisk rdzenia kręgowego oceniano radiologicznie. Brak szczegółowej definicji tego punktu końcowego w badaniu.
Saad 2002 (ZOL vs PLC)	Brak informacji w analizie wnioskodawcy. Ucisk rdzenia kręgowego oceniano radiologicznie. Brak szczegółowej definicji tego punktu końcowego w badaniu.
Small 2003 (PAM vs PLC)	Brak informacji zarówno w analizie wnioskodawcy jak i w badaniu.
Dearnaley 2003 (KLO p.o. vs PLC)	Brak informacji zarówno w analizie wnioskodawcy jak i w badaniu.
	<b>Radioterapia kości</b>
Fizazi 2011 (DEN vs ZOL)	Brak informacji w analizie wnioskodawcy. Radioterapia kości łącznie z zastosowaniem radioizotopów.
Saad 2002 (ZOL vs PLC)	Radioterapia kości łącznie z zastosowaniem radioizotopów. Radioterapię stosowano zarówno w celu uśmierzania bólu, jak i w celu leczenia lub zapobiegania złamaniom patologicznym oraz uciskowi rdzenia kręgowego.
Small 2003 (PAM vs PLC)	Brak informacji w analizie wnioskodawcy. Brak informacji w analizie wnioskodawcy. Radioterapię stosowano zarówno w celu uśmierzania bólu, jak i w celu leczenia lub zapobiegania złamaniom patologicznym oraz uciskowi rdzenia kręgowego.
Dearnaley 2003 (KLO p.o. vs PLC)	Brak informacji zarówno w analizie wnioskodawcy jak i w badaniu.
Ernst 2003 (KLO i.v. vs PLC)	Brak informacji w analizie wnioskodawcy. Radioterapia paliatywna.
	<b>Zabieg chirurgiczny kości</b>
Fizazi 2011 (DEN vs ZOL)	Brak informacji zarówno w analizie wnioskodawcy jak i w badaniu.
Saad 2002 (ZOL vs PLC)	Zabieg chirurgiczny kości obejmował stabilizację złamań patologicznych i obszarów w których następował ucisk rdzenia kręgowego oraz procedury mające na celu zapobieganie złamaniom oraz kompresji kręgow.
Small 2003 (PAM vs PLC)	Zabieg chirurgiczny mający na celu leczenie lub zapobieganie złamaniom.
	<b>Zmiana terapii przeciwnowotworowej</b>
Saad 2002 (ZOL vs PLC)	Zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu lepszej kontroli bólu. Brak szczegółowej definicji tego punktu końcowego w badaniu.
Dearnaley 2003 (KLO p.o. vs PLC)	Zmiana terapii hormonalnej, Zastosowanie dodatkowych bisfosfonianów.
	<b>Hiperkalcemia</b>
Small 2003 (PAM vs PLC)	Stężenie wapnia w surowicy (corrected serum calcium) $\geq$ 12.0 mg/dL.
	<b>Ból</b>
Saad 2002 (ZOL vs PLC)	Ocena w skali Brief Pain Inventory (BPI) oraz ocena rodzaju stosowanych analgetyków. Kwestionariusz BPI wypełniali pacjenci, którzy oceniali natężenie bólu w 11-stopniowej skali (0 – brak bólu, 10 – największy wyobrażalny poziom bólu) w czterech kategoriach: ból o największym natężeniu w ciągu ostatniego tygodnia, ból o najmniejszym natężeniu w ciągu ostatniego tygodnia, średnie natężenie bólu w ciągu ostatniego tygodnia oraz ból występujący w chwili obecnej. Wysoka liczba punktów wskazywała na duże natężenie bólu.  Rodzaj stosowanych analgetyków oceniali badacze w 5-punktowej skali (0 – brak analgetyków, 1 – analgetyki nienarkotyczne, 2 – leki anksjolityczne i przeciwdepresyjne, 3 – słabe analgetyki narkotyczne, 4 – silne analgetyki narkotyczne).
Small 2003 (PAM vs PLC)	Ocena w skali Brief Pain Inventory (BPI). Kwestionariusz BPI wypełniali pacjenci, którzy oceniali natężenie bólu w 11-stopniowej skali (0 – brak bólu, 10 – największy wyobrażalny poziom bólu) w czterech kategoriach: ból o największym natężeniu w ciągu ostatniego tygodnia, ból o najmniejszym natężeniu w ciągu ostatniego tygodnia, średnie natężenie bólu w ciągu ostatniego tygodnia oraz ból występujący w chwili obecnej. Wysoka liczba punktów wskazywała na duże natężenie bólu.  Zużycie leków przeciwbólowych było odnotowywane przez pacjentów i wyrażane za pomocą równoważników doustnej morfiny (ang. Oral Morphine Equivalent – OME).



Elomaa 1992 (KLO vs PLC)	Ból kości oraz zużycie leków przeciwbólowych były oceniane niezależnie przez lekarzy i pacjentów. W badaniu nie podano szczegółowego sposobu pomiaru bólu.
Kylmälä 1997 (KLO vs PLC)	Pomiarów nasilenia bólu dokonywali niezależnie pacjenci i lekarze przy użyciu 5-stopniowej skali WHO (0 – brak bólu; 4 – największy wyobrażalny poziom bólu). Pacjenci dokonywali również pomiarów przy użyciu skali VAS.  Konieczność stosowania leków przeciwbólowych oceniano w skali 4 – stopniowej (0 – brak leków przeciwbólowych, 1 – nienarkotyczne leki przeciwbólowe stosowane rzadziej niż 3 razy na dzień, 2 – nienarkotyczne leki przeciwbólowe stosowane częściej niż 3 razy na dzień, 3 – narkotyczne leki przeciwbólowe).
Ernst 2003 (KLO i.v. vs PLC)	-Redukcja nasilenia bólu o 2 punkty w 6-punktowej skali PPI (Present Pain Intensity; gdzie 0 pkt. – brak bólu, 5 pkt. – ból nie do zniesienia), bez jednoczesnego wzrostu zużycia analgetyków lub progresji choroby w czasie co najmniej 2 kolejnych wizyt (3 tygodnie); -redukcja zużycia leków przeciwbólowych o więcej niż 50% bez jednoczesnego wzrostu nasilenia bólu w czasie 2 kolejnych wizyt (3 tygodnie); -stosowanie środków przeciwbólowych

**Tabela 17. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Skala ECOG / stan sprawności wg WHO (ECOG Scale / WHO Performance Status)	0: zdolny do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń 1: ograniczenia w wykonywaniu wymagających (ciężkich) czynności, możliwość wykonywania lekkiej pracy 2: zdolny do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia 3: ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia, ale nie cały dzień 4: całkowicie niezdolny do wykonywania czynności, konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień 5: zgon
Skala PPI (PPI Scale)	Sześciopunktowa skala oceny aktualnego bólu kwestionariusza bólu McGill'a-Melzack'a. Składa się z serii opisów słownych: 0 – brak bólu, 1 – łagodny ból, 2 – ból niekomfortowy, 3 – niepokojący ból, 4 – straszny ból, 5 – straszliwy ból.
PROSQOLI (Instrument oceny jakości życia specyficzny dla raka prostaty)	Składa się z dziewięciu liniowych skal odnoszących się do różnych składowych jakości życia: bólu, aktywności fizycznej, zmęczenia, apetytu, problemów z wypróżnianiem – kału, moczu, związku rodzinne (w tym małżeństwo), nastroj, ogólne samopoczucie. Skale ocenia się samodzielnie w zakresie od 0 do 10, gdzie wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia.
VAS (Skala wzrokowo-analogowa)	Poziomy odcinek długości 100 mm, którego lewy koniec opisany jest jako „brak bólu”, a prawy, jako „ból najsilniejszy”. Chory zaznacza miejsce na skali, które jest adekwatne do natężenia odczuwanego bólu, następnie dokonuje się pomiaru odległości od początku skali do miejsca zaznaczonego przez chorego i przedstawia wyn k w milimetrach. Skala VAS jest znacznie bardziej czuła niż skala słowna, pozwala mierzyć ból o małym natężeniu lub kiedy chorzy nie odczuwają bólu, co jest istotne zwłaszcza podczas porównywania efektów analgetycznych różnych leków, bądź tego samego leku w różnych dawkach
BPI (Krótki Inwentarz Bólu)	Obejmuje dwie części. W pierwszej znajduje się 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. (...) W pytaniach 3-6, chory zaznacza natężenie bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. (...) Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach, w skali od 0 do 100%, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu. W drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty (A-G) pytania nr 9, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi ludźmi (E), sen (F) i zadowolenie z życia (G). Podobnie jak w przypadku oceny bólu, są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jest jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ.
FACT-G (Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej – część ogólna)	Skala ogólna (FACT-G) składa się z 27 ogólnych pytań podzielonych na cztery podskale: stanu funkcjonalnego (Physical Well-Being – PWB), stanu emocjonalnego (Emotional Well-Being – EWB), życia rodzinnego i towarzyskiego (Social Well-Being – SWB) oraz funkcjonowania w życiu codziennym (Functional Well-Being – FWB). Kwestionariusz jest wypełniany samodzielnie, a każde pytanie podlega ocenie w pięciostopniowej skali (od „wcale” do „bardzo mocno”). Oceny dokonuje się poprzez zsumowanie wyników indywidualnych skal – im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

FACT-P oraz FACT-TOI	FACT-P składa się z kwestionariusza FACT-G oraz dodatkowych pytań (podskali) swoistych dla raka prostaty (PCS – prostatę specific subscale). FACT-TOI składa się z podskali stanu funkcjonalnego (FACT-G), podskali funkcjonowania w życiu codziennym (FACT-G) oraz podskali swoistej dla raka prostaty (PCS).
EQ-5D (Kwestionariusz EQ-5D)	Składa się z dwóch części – oceny opisowej EQ-5D i skali wzrokowo-analogowej EQ VAS. Ocena opisowa EQ-5D składa się z pięciu „wymiarów”: zdolność poruszania się, samoopieka, zwykła działalność (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym), ból/dyskomfort, niepokój/przygnębienie. Każdy z wymiarów ma trzy poziomy: brak problemów, jakieś problemy, duże problemy. Stan pacjenta opisywany jest pięciocyfrowym numerem (np. 11312). Kwestionariusz wypełniany jest przez pacjenta.
CTCAE (Skala CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events))	Skala pięciostopniową gdzie kolejne stopnie odpowiadają nasileniu – 1 łagodny, 2 umiarkowany, 3 nasilony (ciężki), 4 zagrażający życiu, 5 śmiertelny. W opisach unika się używania wyrażen takich jak średni, łagodny czy ciężki, dokładając starań aby opis zdarzenia był jak najbardziej specyficzny i opierał się na kryteriach klinicznych. Generalnie można jednak opisać określone poziomy w następujący sposób: 0: brak zdarzenia niepożądanego lub w granicy normy 1: łagodne zdarzenie niepożądane (niewymagające interwencji, marginalne znaczenie kliniczne, bezobjawowe wartości laboratoryjne poza normą) 2: umiarkowane zdarzenie niepożądane (interwencja minimalna, lokalna lub nieinwazyjna) 3: ciężkie i niepożądane zdarzenie niepożądane (znaczące objawy wymagające hospitalizacji lub leczenia inwazyjnego, transfuzja, zaplanowana procedura radiologiczna, endoskopia lub operacja) 4: zagrażające życiu lub obezwładniające/unieruchamiające zdarzenie niepożądane (ostre zagrażające życiu komplikacje metaboliczne lub sercowo-naczyniowe; zagrażające życiu powikłania fizjologiczne) 5: śmierć w wyniku zdarzenia niepożądanego

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. [REDACTED]

Poza jednym badaniem (Elomma 1992) wszystkie badania zostały opisane jako podwójnie zaślepione. Wszystkie włączone do analizy badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych.

Wśród ograniczeń, w analizie wnioskodawcy wymieniono [REDACTED]

Wśród pozostałych ograniczeń jakości badań włączonych do analizy wymieniono również:



### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wśród ograniczeń analizy wymieniono [REDACTED]

Według autorów przedstawionej analizy ograniczenie stanowi również [REDACTED]

Jak wspominają autorzy analizy w rozdziale dotyczącym ograniczeń [REDACTED]

W ramach przeglądu systematycznego nie poszukiwano punktów końcowych dot. jakości życia. W ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej przedstawiono wyniki dotyczące zmian jakości życia.

Nie wykonano również porównań pośrednich pomiędzy denosumabem a innymi komparatorami – placebo, klodronianem i pamidronianem. Nie przedstawiono jednoznacznych argumentów, dlaczego nie podjęto próby wykonania takich porównań.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Dostarczona analiza kliniczna zawiera jedno badanie kliniczne z randomizacją dowodzące wyższości denosumabu nad kwasem zoledronowym przy ocenie złożonego punktu końcowego: wystąpienie powikłań kostnych, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Kwas zoledronowy nie jest w chwili obecnej refundowany ze środków publicznych w leczeniu otwartym (nie figuruje na wykazach leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.).

Zarówno w toku przeglądu systematycznego wykonanego na zlecenie wnioskodawcy, jak i podczas niezależnego wyszukiwania przeprowadzonego w Agencji Oceny Technologii Medycznych, nie odnaleziono badań z randomizacją, w których denosumab bezpośrednio porównywano z pamidronianem lub klodronianem.

#### ❖ Porównanie DEN vs ZOL

Wyniki dotyczące około 12-miesięcznego okresu obserwacji, umieszczono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono (**bold**).

Wnioski oparto na jednym badaniu z randomizacją (Fizazi 2011).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: denosumab (DEN) vs kwas zoledronowy (ZOL)

Fizazi 2011 [15]			
Punkt końcowy	DEN vs ZOL Liczebność n/N (%)	Efekt względny (95% CI)	Efekt bezwzględny (95% CI)
Liczba pierwszych SRE	341/950 (36) vs 386/951 (41)	██████████	██████████
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	(950 vs 951)*	<b>HR = 0,82 (0,71; 0,95)</b> p = 0,0002 ( <i>non-inferiority</i> ) p = 0,008 ( <i>superiority</i> )	Mediana w miesiącach: DEN: 20,7 (18,8; 24,9) ZOL: 17,1 (15,0; 19,4)
Czas do wystąpienia wielokrotnych SRE	(950 vs 951)*	<b>Rate ratio = 0,82 (0,71; 0,94)</b> p = 0,004 ( <i>superiority</i> )	-
Złamania patologiczne	137/950 (14) vs 143/951 (15)	██████████	██████████
Ucisk rdzenia kręgowego	26/950 (3) vs 36/951 (4)	██████████	██████████
Radioterapia kości	177/950 (19) vs 203/951 (21)	██████████	██████████
Zabieg chirurgiczny kości	1/950 (<1) vs 4/951 (<1)	██████████	██████████
Przeżycie całkowite	(950 vs 951)*	HR = 1,03 (0,91; 1,17)	Mediana w miesiącach: DEN: 19,4 (18,1; 21,7) ZOL: 19,8 (18,1; 20,9)
Czas do progresji choroby	(950 vs 951)*	HR = 1,06 (0,95; 1,18)	Mediana w miesiącach: DEN: 8,4 (8,1; 9,3) ZOL: 8,4 (8,2; 9,3)

\* liczby pacjentów w grupach

Wykazano, że w porównaniu z kwasem zoledronowym denosumab ██████████

Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym istotnie statystycznie wydłużał czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego: HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95). W grupie pacjentów przyjmujących denosumab mediana tego czasu wynosiła 20,7 (95%CI: 18,8; 24,9) miesiąca. W grupie pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy okres ten był krótszy, mediana = 17,1 (95%CI: 15,0; 19,4) miesiąca. Denosumab skuteczniej niż kwas zoledronowy zapobiegał także powstawaniu powikłań wielokrotnych – zdefiniowanych jako wystąpienie pierwszego i kolejnego powikłania kostnego: RR (rate ratio) = 0,82 (95%CI: 0,71; 0,94).

Przy ocenie przeżycia całkowitego (HR = 1,03 (95%CI: 0,91; 1,17) oraz czasu do progresji choroby (HR = 1,06 (95%CI: 0,95; 1,18) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

## ❖ Porównanie ZOL vs PLC

Wyniki dotyczące porównania kwasu zoledronowego w dawce 4 mg z placebo, w 15-miesięcznym okresie obserwacji zestawiono w poniższej tabeli.

W tabeli pominięto natomiast wyniki uzyskane w trzecim ramieniu badania, w którym pacjenci początkowo przyjmowali kwas zoledronowy w dawce 8 mg, a następnie z powodu dużej nefrotoksyczności dawka została zmniejszona do 4 mg.

Wnioski oparto na jednym badaniu z randomizacją (Saad 2002).

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: kwas zoledronowy (ZOL) vs placebo (PLC)

Saad 2002 [16]
----------------

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Punkt końcowy	ZOL vs PLC Liczebność n/N (%)	Efekt względny (95% CI)	Efekt bezwzględny (95% CI)
Liczba SRE	71/214 (33) vs 92/208 (44)	██████████	██████████
Złamania patologiczne ogółem	28/214 (13) vs 46/208 (22)	██████████	██████████
Złamania pozakręgowie	22/214 (10) vs 33/208 (16)	██████████	██████████
Złamania kręgowie	8/214 (4) vs 17/208 (8)	██████████	██████████
Ucisk rdzenia kręgowego	9/214 (4) vs 14/208 (7)	██████████	██████████
Radioterapia kości	49/214 (23) vs 61/208 (29)	██████████	██████████
Zabieg chirurgiczny kości	5/214 (2) vs 7/208 (3)	██████████	██████████
Zmiana terapii przeciwnowotworowej	10/214 (5) vs 14/208 (7)	██████████	██████████
Zmiana w skali BPI	(214 vs 208)*	█	██████████

\* liczby pacjentów w grupach

W przypadku porównania kwasu zoledronowego z placebo ██████████

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zmianie średniego wyniku w skali ECOG (WHO), wyniku FACT-G i EQ-5D.

## ❖ Porównanie PAM vs PLC

Większość wyników dotyczących porównania pamidronianu z placebo podano dla 15-tygodniowego okresu obserwacji. Wyjątek stanowiła ocena nasilenia bólu w skali BPI oraz zużycia środków przeciwbólowych, które oceniano po 27 tygodniach obserwacji.

Wnioski oparto na jednym badaniu z randomizacją (Small 2003).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: pamidronian vs placebo (PLC)

Small 2003 [17]			
Punkt końcowy	PAM vs PLC Liczebność n/N (%)	Efekt względny (95% CI)	Efekt bezwzględny (95% CI)
SRE-h	42/169 (25) vs 46/181 (25)	██████████	██████████
Złamania patologiczne	25/169 (15) vs 22/181 (12)	██████████	██████████
Złamania pozakręgowie	14/169 (8) vs 12/181 (7)	██████████	██████████
Złamania kręgowie	11/169 (7) vs 10/181 (6)	██████████	██████████
Ucisk rdzenia kręgowego	5/169 (3) vs 3/181 (2)	██████████	██████████
Radioterapia kości mająca na celu zmniejszenie bólu	25/169 (15) vs 29/181 (16)	██████████	██████████

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Radioterapia kości mająca na celu zapobieganie złamaniom	8/169 (5) vs 7/181 (4)	██████████	██████████
Zabieg chirurgiczny kości	5/169 (3) vs 6/181 (3)	██████████	██████████
Hiperkalcemia	1/169 (1) vs 2/181 (1)	██████████	██████████
Zmiana w skali BPI (największe natężenie bólu)	(110 vs 108)*	█	██████████
Zmiana w skali BPI (najmniejsze natężenie bólu)	(110 vs 108)*	█	██████████
Zmiana w skali BPI (średnie natężenie bólu)	(110 vs 108)*	█	██████████
Zużycie środków przeciwbólowych (OME)	(110 vs 108)*	█	██████████

\* liczby pacjentów w grupach

W przeprowadzonym porównaniu pamidronianu z placebo, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami odnośnie ocenianych punktów końcowych: powikłań kostnych, zmiany natężenia bólu (skala BPI) czy zużycia środków przeciwbólowych.

#### ❖ Porównanie KLO (podawanego doustnie) vs PLC

Skuteczność kłodronianu podawanego doustnie oceniano w 3 badaniach klinicznych, jednak dane odnośnie objawowej progresji choroby w kościach były dostępne tylko w 1 badaniu, w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 59 miesięcy.

Punkty końcowe związane z oceną bólu przedstawiono na podstawie wyników 2 badań, po okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc. Ze względu na fakt, iż z przeglądu systematycznego wnioskodawcy z założenia wykluczano badania o okresie obserwacji krótszym niż 6 miesięcy, wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: kłodronian p.o. vs placebo (PLC)**

Punkt końcowy	Badanie	KLO vs PLC Liczebność n/N (%)	Efekt względny (CI 95%)	Efekt bezwzględny (CI 95%)
Objawowa progresja choroby w kościach	Dearnaley 2003 [18]	94/155 (61) vs 103/156 (66)	██████████ HR = 0,80 (0,60; 1,06)	██████████ x
Objawowa progresja choroby w kościach / śmierć z powodu raka prostaty	Dearnaley 2003 [18]	112/155 (72) vs 124/156 (79)	HR = 0,79 (0,61; 1,02)	Mediana w miesiącach: KLO: 23,6; PLC: 19,3 KLO vs PLC: 4,3 (0,8; 11,5)
Złamania patologiczne	Dearnaley 2003 [18]	8/155 (5) vs 11/156 (7)	██████████	██████████
Ucisk rdzenia kręgowego	Dearnaley 2003 [18]	15/155 (10) vs 19/156 (12)	██████████	██████████
Radioterapia kości	Dearnaley 2003 [18]	71/155 (46) vs 75/156 (48)	██████████	██████████
Brak bólu (ocena lekarzy)*	Elomaa 1992 [19] Kylmala 1997 [20]	20/54 (37) vs 11/60 (18)	██████████	██████████
Brak bólu (ocena pacjentów)*	Elomaa 1992 [19] Kylmala 1997 [20]	20/53 (38) vs 12/60 (20)	██████████	██████████
Brak użycia środków przeciwbólowych*	Elomaa 1992 [19] Kylmala 1997 [20]	24/54 (44) vs 14/60 (23)	██████████	██████████
Pogorszenie w skali WHO (czas do zdarzenia)	Dearnaley 2003	79/148 (53) vs 98/148 (66)	HR = 0,71 (0,56; 0,92)	bd

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Zgon (wszystkie zgony w badaniu)	Dearnaley 2003	111/155 (72) vs 124/156 (79)	HR = 0,80 (0,62; 1,03)	Mediana w miesiącach: KLO: 37,1; PLC: 28,4 KLO vs PLC: 8,7 (3,3; 14,2)
Zgon (wszystkie zgony w badaniu)**	Dearnaley 2003 [18] Elomaa 1992 [19]	123/191 (64) vs 134/195 (67)	██████████	██████████

W przeprowadzonym porównaniu klodronianu (postać doustna) z placebo, ██████████

██████████ Również różnica w czasie do wystąpienia pogorszenia w skali WHO była istotna statystycznie na korzyść klodronianu.

❖ Porównanie KLO (podawanego dożylnie) vs PLC

Analizę skuteczności klodronianu podawanego dożylnie w porównaniu z placebo, oparto o wyniki jednego badania o 6-miesięcznym okresie obserwacji (Ernst 2003).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: klodronian i.v. vs placebo (PLC)**

Ernst 2003 [21]			
Punkt końcowy	Liczebność KLO vs PLC	Efekt względny (95% CI)	Efekt bezwzględny (95% CI)
Radioterapia kości	18/104 (17) vs 16/105 (15)	██████████	██████████
Brak użycia analgetyków	33/104 (32) vs 27/105 (26)	██████████	██████████
Redukcja użycia analgetyków	34/104 (33) vs 32/105 (30)	██████████	██████████
Redukcja w skali PPI	34/104 (33) vs 27/105 (26)	██████████	██████████
Zgon (wszystkie zgony w badaniu)	87/104 (84) vs 89/105 (85)	HR = 0,95 (0,71; 1,28)	Mediana w miesiącach: KLO: 10,8 (8,3; 13,0) vs PLA: 11,5 (8,9; 14,4)

W przeprowadzonym porównaniu klodronianu (postać dożylna) z placebo, ██████████

Dodatkowo w przeprowadzonej ocenie jakości życia, w użytej skali PROSQOLI, uzyskano poprawę w grupie klodronianu w porównaniu z placebo tylko w skali oceny bólu, dla pozostałych skal wyniki były porównywalne.

### 3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

W dokumencie European Assessment Report for Xgeva (EMA 2011) odnaleziono informacje dotyczące zmian jakości życia oraz oceny bólu podczas stosowania denosumabu (Xgeva).

W badaniu Fizazi 2011, do oceny jakości życia użyto kwestionariusza FACT-P składającego się z kwestionariusza FACT-G, szeroko używanego swoistego instrumentu pomiaru jakości życia, oraz dodatkowych pytań swoistych dla raka prostaty. Średnia zmiana od wartości początkowych wyniku całkowitego FACT-G, wyniku całkowitego FACT-P, domeny kondycji fizycznej, domeny funkcjonowania w życiu codziennym, wyniku FACT-TOI w tygodniu 73, wskazała na obniżenie jakości życia w obydwu grupach. Porównanie pomiędzy grupami wskazało na mniejsze średnie obniżenie wyniku całkowitego FACT-G w grupie denosumabu w porównaniu do grupy kwasu zoledronowego. Czas do istotnego klinicznie obniżenia jakości życia (spadek FACT-TOI  $\geq$  5 punktów) był porównywalny pomiędzy grupami. Wartości początkowe średniego wyniku EQ-5D i VAS były podobne w obydwu grupach. Średnia zmiana wykazywała

wolniejszy spadek w grupie denosumabu podczas każdej wizyty, jednakże mediana nie wykazywała zmian w stosunku do wartości początkowych w obydwu grupach. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w średniej zmianie VAS.

Czas do zwiększenia nasilenia bólu (mediana dla DEN: 145 dni, dla ZOL: 142 dni; HR = 0,97; p = 0,64), czas do wystąpienia bólu o średnim lub dużym nasileniu (mediana dla DEN: 86 dni, dla ZOL: 80 dni; HR = 0,93; p = 0,17), i czas do zmniejszenia nasilenia bólu (mediana dla DEN: 113 dni, dla ZOL: 92 dni; HR = 0,93; p = 0,34) były porównywalne w grupach denosumabu i kwasu zoledronowego. Zwiększenie oraz zmniejszenie nasilenia bólu były definiowane jako odpowiednio wzrost i spadek o dwa punkty w skali BPI względem wartości wyjściowych w części dotyczącej oceny „największego bólu”. Czas do wystąpienia bólu o średnim lub dużym nasileniu definiowany był jako czas do uzyskania oceny > 4 punkty w skali BPI w części dotyczącej oceny „największego bólu”. [26]

### 3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – XGEVA [7]

W trzech badaniach klinicznych III fazy i jednym badaniu klinicznym II fazy z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, przeprowadzonych wśród pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, odnotowano następujące zdarzenia niepożądane:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ) – duszność, biegunka;
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) – hipokalcemia, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość, martwica kości szczęki;
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) – zapalenie tkanki łącznej, nadwrażliwość na lek.

Hipoklacię obserwowano u 9,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3 stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych produktem XGEVA oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym, zaś zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4 stopnia wystąpiło odpowiednio u 0,6% i 0,2% pacjentów.

Martwicę kości żuchwy (ONJ) potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była podobna dla obu grup badawczych. Większość pacjentów (81% w obu grupach) z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ, 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.

Zakażenia skóry (głównie zapalenie tkanki łącznej) prowadzące do hospitalizacji częściej zgłaszano w przypadku pacjentów leczonych produktem XGEVA (0,9%) niż kwasem zoledronowym (0,7%).

#### Informacje z Analizy Klinicznej wnioskodawcy

**Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – denosumab vs kwas zoledronowy**

Fizazi 2011 [15]				
Punkt końcowy	Denosumab	Kwas zoledronowy	Wynik (95%CI)	
	n/N (%)	n/N (%)	Względny	Bezwzględny
AE ogółem	916/943 (97)	918/945 (97)		
Ciężkie AE	594/943 (63)	568/945 (60)		
AE stopnia 3 i 4 (wg. CTCAE)	678/943 (72)	628/945 (66)		
Osteonekroza szczęki/żuchwy	22/943 (2)	12/945 (1)		
Reakcja ostrej fazy	79/943 (8)	168/945 (18)		

Hipokalcemia	121/943 (13)	55/945 (6)		
Zaburzenia czynności nerek	139/943 (15)	153/945 (16)		
Zdarzenia niepożądane pochodzenia infekcyjnego	402/943 (43)	375/945 (40)		
Utrata pacjentów ze względu na AE	164/943 (17)	138/945 (15)		
Utrata pacjentów ogółem	722/950 (76)	743/951 (78)		
Zgon	294/950 (31)	269/951 (28)		

\*CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events. National Cancer Institute.

Na podstawie analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, że działania niepożądane oceniane ogółem występowały równie często w grupie z denosumabem, jak w grupie z kwasem zoledronowym.

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Zometa [12]

W przypadku stosowania produktu leczniczego Zometa istnieje możliwość wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych:

- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zaburzenia czynności nerek, reakcje ostrej fazy, hipokalcemia, zapalenie spojówek
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ): martwica kości szczęki, niewyraźne widzenie, zapalenie twardówki i zapalenie oczodołu, migotanie przedsionków, anafilaksja.

Zaburzenia czynności nerek zgłaszano u pacjentów, którzy przyjęli początkową lub pojedynczą dawkę leku wynoszącą 4 mg. Ryzyko pogorszenia czynności nerek mogą zwiększać czynniki, takie jak: odwodnienie, współistniejące zaburzenia czynności nerek, wielokrotne cykle leczenia kwasem zoledronowym lub innymi bisfosfonianami oraz jednoczesne stosowanie nefrotycznych produktów leczniczych lub krótszego czasu infuzji niż jest obecnie zalecany.

Martwica kości żuchwy występowała przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem raka, po ekstrakcji zębów lub innych zabiegach stomatologicznych. Wśród czynników ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego wymienia się: rozpoznanie raka, jednoczesne stosowanie innych terapii, takich jak chemioterapia, radioterapia, przyjmowanie kortykosteroidów oraz obecność chorób współistniejących (np. niedokrwistości, koagulopatii, zakażeń, chorób jamy ustnej).

Na podstawie jednego RCT o 3-letnim okresie obserwacji, przeprowadzonym wśród pacjentów z osteoporozą, stwierdzono, iż częstość występowania migotania przedsionków występuje u 2,5% osób leczonych kwasem zoledronowym oraz 1,9% pacjentów z grupy placebo. Ciężkie działania niepożądane w postaci migotania przedsionków występowały z częstością 1,3% vs 0,6% odpowiednio w grupie z zoledronianem i placebo.



Reakcja ostrej fazy występowała wśród pacjentów leczonych Zometą w okresie nie dłuższym niż 3 dni od podania infuzji. Reakcję określa się również jako objawy grypopodobne lub objawy po podaniu dawki, które obejmują zdarzenia takie jak: gorączka, bóle mięśni, bóle głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka i bóle stawów.

#### Informacje z Analizy Klinicznej wnioskodawcy

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – kwas zoledronowy (4 mg) vs placebo**

Saad 2002 [16]				
Punkt końcowy	Kwas zoledronowy	Placebo	Wynik (95%CI)	
	n/N (%)	n/N (%)	Względny	Bezwzględny
Anemia	57/214 (27)	37/208 (18)		
Gorączka	43/214 (20)	27/208 (13)		
Ból kości	108/214	127/208		
Hipokalcemia (st. 3 lub 4)	4/214 (2)	0/208 (0)		
Zaburzenia czynności nerek	33/214 (15)	24/208 (12)		
Utrata pacjentów ze względu na AE	38/214 (18)	29/208 (14)		
Utrata pacjentów ze względu na ciężkie AE	21/214 (10)	21/208 (10)		
Utrata pacjentów ogółem	133/214 (62)	143/208 (69)		
Utrata pacjentów z powodu zgonu	25/214 (12)	32/208 (15)		

W badaniu klinicznym Saad 2002

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Pamifos [14]

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu pamidronianu są objawy grypopodobne i łagodna gorączka. Ostre "grypopodobne" reakcje występują zwykle po podaniu pierwszej infuzji pamidronianu. Często rozwija się też miejscowe zapalenie tkanek miękkich w miejscu podania infuzji. Martwica kości żuchwy była obserwowana rzadko. Bardzo rzadko występowała też objawowa hipokalcemia.

W badaniu klinicznym, w którym pamidronian (90 mg) porównywano z kwasem zoledronowym (4 mg), częstość występowania migotania przedsionków była większa w grupie przyjmującej pamidronian (2,2 %) niż w grupie przyjmującej zoledronian (0,5 %). W innym badaniu klinicznym, w którym uczestniczyły pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną, w grupie z zoledronianem (5 mg) ryzyko wystąpienia poważnego działania niepożądanego, migotania przedsionków było większe od tergo ryzyka w grupie placebo. Nie jest znany mechanizm powodujący zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany.

Częstość występowania działań niepożądanych:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ) – gorączka i objawy „grypopodobne”, hipokalcemia, hipofosfatemia,
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) – reakcje w miejscu infuzji, bóle głowy, nudności, wymioty, przemijające bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) – niedokrwistość, leukopenia, nadwrażliwość łącznie z reakcjami anafilaktycznymi, skurczem oskrzeli, dusznością, obrzękiem naczynioruchowym, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipernatremia, pobudzenie, dezorientacja, zawroty głowy, bezsenność, senność, letarg, zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego), zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki, zapalenie spojówek, nadciśnienie tętnicze, ból brzucha, utrata apetytu, biegunka, zaparcie, niestrawność, wysypka, świąd, kurcze mięśni.

Informacje z Analizy Klinicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – pamidronian vs placebo

Small 2002 [17]				
Punkt końcowy	Pamidronian	Placebo	Wynik (95%CI)	
	n/N (%)	n/N (%)	Względny	Bezwzględny
Gorączka	33/180 (18)	16/194 (8)	████████	████████
Nudności	50/180 (28)	43/194 (22)	████████	████████
Wymioty	31/180 (17)	31/194 (16)	████████	████████
Ból kości	77/180 (43)	75/194 (39)	████████	████████
Utrata pacjentów ze względu na AE	12/182 (7)	13/196 (7)	████████	████████
Utrata pacjentów ogółem	78/182 (43)	99/196 (51)	████████	████████
Utrata pacjentów z powodu zgonu	22/182 (12)	26/196 (13)	████████	████████

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Bonefos [13]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla preparatu Bonefos, najczęstszym działaniem niepożądanym jest biegunka, zwykle występująca po zastosowaniu dużych dawek leków. Było to również jedyne zdarzenie niepożądane, które występowało istotnie częściej w grupie klodronianu w porównaniu z placebo w jednym z badań klinicznych. W innym badaniu w grupie klodronianu obserwowano częstsze występowanie biegunki, nudności i wymiotów w grupie z klodronianem w porównaniu z placebo. Wśród zdarzeń niepożądanych, których występowanie ocenia się jako częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), wymienia się również bezobjawową hipokalcemię oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Informacje z Analizy Klinicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa – klodronian vs placebo

Punkt końcowy	Badanie	Klodronian	Placebo	Wynik (95%CI)	
		n/N (%)	n/N (%)	Względny	Bezwzględny
Biegunka (problemy żołądkowo-jelitowe)	Dearnaley 2003 [18]	31/155 (20)	21/156 (14)	████████	████████
Nudności	Ernst 2003 [21] (nudności lub wymioty st. 3 lub 4)	9/104 (9)	7/105 (7)	████████	████████
	Kymala 1997 [20]	9/28 (33)	11/27 (40)	████████	████████
	Elomaa 1992 [19]	3/36 (8)	7/39 (18)	████████	████████

	(nudności lub biegunka)				
Hipokalcemia	Dearnaley 2003 [18]	5/155 (3)	0/156 (0)		
Działania niepożądane ogółem	Dearnaley 2003 [18]	78/155 (50)	53/156 (34)		
Utrata pacjentów ze względu na działania niepożądane	Ernst 2003 [21]	3/104 (3)	2/104 (2)		
Utrata pacjentów z powodu zgonu	Dearnaley 2003 [18]	12/155 (8)	15/156 (10)		
	Ernst 2003 [21]	5/104 (5)	3/104 (3)		
Zgon (wszystkie w badaniu)	Ernst 2003 [21]	87/104 (84)	89/105 (85)		
	Elomaa 1992 [19]	12/36 (33)	10/39 (26)		
	Dearnaley 2003 [18]	111/155 (72)	124/156 (79)		

W badaniach klinicznych, w których kłodronian porównywano z placebo

### 3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę poszerzonej analizie bezpieczeństwa odnaleziono cztery dokumenty:

- CHMP Assessment Report on Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw, z dnia 24 września 2009 r. [22]
- Komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych - ważna informacja, dotycząca stosowania produktów leczniczych zawierających bisfosfoniany i związanego z tym ryzyka atypowych złamań kości udowej, z dnia 10 listopada 2011 r. [23]
- Background Information for the Meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (Denosumab Report), z dnia 13 sierpnia 2009 r. [24]
- Przegląd systematyczny Fileul 2010 (Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases). [25]

W dokumencie „CHMP Assessment Report on Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw” stwierdzono co następuje:

- pacjenci przyjmujący bisfosfoniany dożylnie we wskazaniach związanych z leczeniem nowotworów są bardziej narażeni na rozwój ONJ, niż chorzy przyjmujący te leki doustnie we wskazaniach niezwiązanych z rakiem;
- najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ jest ekspozycja na bisfosfoniany, a w szczególności:
  - o siła działania konkretnego bisfosfonianu (największe ryzyko rozwoju ONJ występuje podczas stosowania najsilniej działającego zoledronianu),
  - o droga podania (ONJ występuje najczęściej po dożylnym podaniu bisfosfonianów, po podaniu doustnym ryzyko rozwoju ONJ zostało określone jako niskie),
  - o dawka kumulatywna (ryzyko rozwoju ONJ rośnie wraz ze wzrostem dawki i czasu ekspozycji na działanie dożylnych bisfosfonianów);
- znaczącym czynnikiem ryzyka rozwoju ONJ u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany we wskazaniach związanych z nowotworami była wcześniejsza obecność inwazyjnych zabiegów dentystycznych;

- pozostałe sugerowane czynniki ryzyka rozwoju ONJ w następstwie leczenia bisfosfonianami obejmowały m.in.: długość trwania choroby nowotworowej oraz przerzutów do kości, typ nowotworu, równoczesne leczenie kortykosteroidami i chemioterapia, przynależność do rasy kaukaskiej, czynniki genetyczne.

Na podstawie „Komunikatu bezpieczeństwa dla produktów leczniczych - ważna informacja, dotycząca stosowania produktów leczniczych zawierających bisfosfoniany i związanego z tym ryzyka atypowych złamań kości udowej” opracowanego na podstawie dokumentu EMA „Rare atypical fractures of the femur: a class effect of bisphosphonates”, stwierdzono, iż:

- atypowe złamania kości udowej są następstwem stosowania bisfosfonianów,
- ogólna ocena stosunku korzyści do ryzyka dla poszczególnych leków z grupy bisfosfonianów pozostaje pozytywna, gdy leki te stosuje się zgodnie z zatwierdzonymi wskazaniami,
- ostrzeżenie dotyczące tego ryzyka będzie wprowadzone do druków informacyjnych dla wszystkich produktów leczniczych zawierających bisfosfoniany.

W dokumencie „Background Information for the Meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (Denosumab Report)” dotyczył wyników badań denosumabu w dawce 60 mg (Prolia) w zapobieganiu utracie masy kostnej u pacjentów z osteoporozą pomenopauzalną lub rakiem gruczołu krokowego, stwierdzono, że:

- denosumab prowadzi do nieznacznego obniżenia poziomu wapnia we krwi, stąd zaleca się monitorowanie jego stężeń u pacjentów szczególnie predysponowanych do hipokalcemii (np. z zaburzoną czynnością nerek),
- lek ten nie jest immunogenny ani nie wywołuje nadwrażliwości, a działania niepożądane występują z podobną częstością w grupie poddanej jego badaniu, jak w grupie placebo,
- ze względu na podobne efekty działania jak w przypadku bisfosfonianów, denosumab badano również pod kątem powiązania z występowaniem ONJ (osteonekroza szczęki/żuchwy). Na podstawie dostępnych badań nie udało się potwierdzić ani nie zaprzeczyć istnieniu takiej zależności,
- w przypadku populacji obejmującej chorych na raka gruczołu krokowego zaobserwowano nierówny rozkład występowania zaćmy pomiędzy grupami przyjmującymi denosumab oraz placebo, jednak aby ustalić zależność między przyjmowaniem leku a zwiększonym ryzykiem zaćmy potrzebne są dalsze badania,
- przejście z terapii bisfosfonianami na leczenie denosumabem nie wiąże się z dodatkowym ryzykiem, a profil bezpieczeństwa stosowania denosumabu jest stabilny również w trakcie wydłużonej ekspozycji na lek (<5 lat).

#### Uwaga analityka:

Wyżej wymieniony dokument („Background Information for the Meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (Denosumab Report)”) odnosi się do leku Prolia. Jest to denosumab w dawce 60 mg podawany raz na 6 miesięcy. Tak więc wielkość dawki jak i częstotliwość stosowania są niższe niż dla produktu leczniczego Xgeva.

W przeglądzie systematycznym Fileul 2010 przedstawiono następujące wnioski:

- odnaleziono 2 048 opisanych przypadków BIOJ (osteonekroza żuchwy wywołana bisfosfonianami), z czego 88% było związanych z podaniem dożylnym, a 12% z podaniem doustnym,
- wskazaniem, w którym bisfosfoniany były stosowane najczęściej były zaawansowane choroby nowotworowe (89%), z których przeważał szpiczak mnogi (43%), rak piersi (32%) i rak gruczołu krokowego (9%),
- w 67% przypadków BIOJ były poprzedzone ekstrakcjami dentystycznymi.

Dodatkowo w dokumencie European Assessment Report for Xgeva (EMA 2011) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) z wyszczególnieniem działań niepożądanych związanych z podaniem leku w badaniu Fizazi 2011 (Tabela 27).

**Tabela 27. Bezpieczeństwo stosowania – EPAR (Xgeva) [26]**

Kategoria	Zdarzenia niepożądane	Działania niepożądane (związane z podaniem leku)
-----------	-----------------------	--

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

	Denosumab (N=943) n (%)	Kwas zoledronowy (N=945) n (%)	Denosumab (N=943) n (%)	Kwas zoledronowy (N=945) n (%)
<b>Wszystkie</b>	916 (97,1)	918 (97,1)	302 (32,0)	303 (32,1)
<b>Ciężkie</b>	594 (63,0)	568 (60,1)	59 (6,3)	40 (4,2)
<b>Prowadzące do zgonu</b>	283 (30,0)	276 (29,2)	5 (0,5)	3 (0,3)
<b>Prowadzące do przerwania udziału w badaniu</b>	91 (9,7)	76 (8,0)	19 (2,0)	14 (1,5)
<b>Prowadzące do przerwania przyjmowania leku</b>	267 (28,3)	274 (29,0)	51 (5,4)	27 (2,9)
<b>Stopień 3,4,5 według CTCAE</b>	718 (76,1)	672 (71,1)	91 (9,7)	62 (6,6)

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (związane z podaniem leku) jest zbliżony w obu grupach w odniesieniu do ogólnej liczby zdarzeń, jednakże w przypadku działań niepożądanych ciężkich (również stopnia 3-5 wg CTCAE) czy prowadzących do przerwania przyjmowania leku lub udziału w badaniu odsetek jest wyższy w grupie pacjentów przyjmujących denosumab.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane jest zbliżony w obydwu grupach. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu Fizazi 2011 wyszczególnione są poniżej (Tabela 28).

**Tabela 28. Liczba pacjentów u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane (≥ 1% w grupie) [26]**

<i>Kategoria ciężkich zdarzeń niepożądanych</i>	Kwas zoledronowy (N=945) n (%)	Denosumab (N=943) n (%)	<i>Kategoria ciężkich zdarzeń niepożądanych</i>	Kwas zoledronowy (N=945) n (%)	Denosumab (N=943) n (%)
<b>Ogółem</b>	<b>568 (60,1)</b>	<b>594 (63,0)</b>	<b>Niewydolność układu oddechowego</b>	14 (1,5)	24 (2,5)
<b>Wymioty</b>	22 (2,3)	24 (2,5)	<b>Niewydolność serca</b>	23 (2,4)	21 (2,2)
<b>Biegunka</b>	13 (1,4)	12 (1,3)	<b>Niewydolność wątroby</b>	6 (0,6)	10 (1,1)
<b>Nudności</b>	14 (1,5)	8 (0,8)	<b>Niewydolność wielonarządowa</b>	18 (1,9)	18 (1,9)
<b>Zmniejszenie apetytu</b>	13 (1,4)	13 (1,4)	<b>Niewydolność nerek</b>	28 (3,0)	26 (2,8)
<b>Anemia</b>	82 (8,7)	108 (11,5)	<b>Niewydolność ostra nerek</b>	16 (1,7)	18 (1,9)
<b>Astenia (osłabienie)</b>	29 (3,1)	37 (3,9)	<b>Infekcja układu moczowego</b>	30 (3,2)	28 (3,0)
<b>Zmęczenie</b>	10 (1,1)	20 (2,1)	<b>Krwimocz</b>	37 (3,9)	23 (2,4)
<b>Odwodnienie</b>	19 (2,0)	36 (3,8)	<b>Zastój moczu</b>	35 (3,7)	32 (3,4)
<b>Gorączka</b>	18 (1,9)	19 (2,0)	<b>Rak prostaty</b>	56 (5,9)	34 (3,6)
<b>Pogorszenie zdrowia ogólnego</b>	28 (3,0)	29 (3,1)	<b>Osteonekroza</b>	4 (0,4)	14 (1,5)
<b>Charłactwo</b>	12 (1,3)	14 (1,5)	<b>Hipokalcemia</b>	7 (0,7)	24 (2,5)
<b>Neutropenia</b>	4 (0,4)	10 (1,1)	<b>Ucisk rdzenia kręgowego</b>	33 (3,5)	24 (2,5)
<b>Sepsa</b>	11 (1,2)	12 (1,3)	<b>Ból</b>	12 (1,3)	16 (1,7)
<b>Przerzuty do OUN</b>	6 (0,6)	14 (1,5)	<b>Bóle kości</b>	34 (3,6)	24 (2,5)
<b>Przerzuty do wątroby</b>	5 (0,5)	13 (1,4)	<b>Bóle mięśniowo-szkieletowy</b>	5 (0,5)	10 (1,1)
<b>Duszności</b>	28 (3,0)	36 (3,8)	<b>Bóle w klatce piersiowej</b>	13 (1,4)	9 (1,0)
<b>Zapalenie płuc</b>	24 (2,5)	40 (4,2)	<b>Bóle kończyn</b>	20 (2,1)	10 (1,1)
<b>Wysięk w opłucnej</b>	9 (1,0)	12 (1,3)	<b>Bóle pleców</b>	36 (3,8)	29 (3,1)
<b>Zator tętnicy płucnej</b>	16 (1,7)	20 (2,1)	<b>Bóle brzucha</b>	12 (1,3)	8 (0,8)

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Reed 2004 [27]	badanie międzynarodowe	Zoledronian vs Placebo	Analiza: kosztów- użyteczności Perspektywa: płatn ka Horyzont: 15 mies.	Średnia ilość SRE/pacjenta dla ZA 0,78, dla placebo 1,24. Koszt uniknięcia SRE: 12 300 \$. Inkrementalny koszt QALY: 159 200 \$
Botteman 2010 [28]	Francja, Niemcy Portugalia, Holandia	Zoledronian vs Placebo	Analiza: kosztów- użyteczności Perspektywa: płatn ka Horyzont: 15 mies.	Liczba SRE/pacjenta dla ZA 0,83, dla placebo 1,66. Koszt uniknięcia SRE: od 1 022€ (Francja) do -62€ (Portugalia). Koszt QALY: 15 770€ (Niemcy), 28 648€ (Francja), w Holandii i Portugalii ZA była interwencją dominującą
Snedecor 2011 [29]	USA	Denosumab vs Zoledronian	Analiza: kosztów- użyteczności Perspektywa: płatn ka Horyzont: 27 mies.	Średnia ilość SRE/pacjenta dla ZA 1,29, dla DEN 1,04. Inkrementalny koszt/QALY: 1 248 051\$ (2010 USA \$)
Carter 2011 [30]	Francja, Niemcy Portugalia, Holandia	Zoledronian vs Placebo	Analiza: kosztów- użyteczności Perspektywa: płatn ka Horyzont: 15 mies.	Różnica liczby SRE/pacjenta: -0,759. Różnica QALY/pacjenta: 0,03566 na korzyść ZA. Inkrementalny koszt QALY: od 2 430€ (Holandia) do 36 007€ (Francja) (2008 €)
Xie 2011 [31]	USA	Denosumab vs Zoledronian	Analiza: kosztów- użyteczności Perspektywa: płatn ka Horyzont: 1 rok, 3 lata	Koszt uniknięcia SRE 71 073 \$ (1 rok), 51 319 \$ (3 lata). ICUR <sub>1 rok</sub> = 3,91 mln \$ / QALY. ICUR <sub>3 lata</sub> = 2,77 mln \$ / QALY.

W Analizie Ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę odnaleziono 4 publikacje (publikacja Xie 2011 została odnaleziona w ramach wyszukiwania własnego Agencji) opisujące wyniki modelowania. Jedna publikacja dotyczyła porównania denosumabu z kwasem zoledronowym, natomiast pozostałe trzy kwasu zoledronowego z placebo. Wszystkie analizy zostały przeprowadzone techniką kosztów użyteczności z perspektywy płatnika w horyzoncie czasowym wyznaczonym dostępnymi badaniami klinicznymi.

#### Uwagi analityka:

1. Nie poszukiwano analiz ekonomicznych dla pamidronianu i kłodronianu.
2. Nie przedstawiono źródła finansowania analiz w przeglądzie.
3. Nie przedstawiono źródeł danych o skuteczności.
4. Nie przedstawiono informacji o progach efektywności kosztowej w danych krajach (czyli nie przedstawiono jakościowego ujęcia uzyskanych wartości liczbowych).
5. W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę nie odnaleziono analizy Xie 2011. Analiza ta została odnaleziona w ramach wyszukiwania własnego Agencji.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy

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 (kłodronianem, kwasem zoledronowym i pamidronianem).

#### Technika analityczna


**Porównywane interwencje**

[Redacted]

**Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) jak i wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

**Horyzont czasowy**

[Redacted]

**Dyskontowanie**

Koszty – 5%, efekty – 3,5% (analiza podstawowa).

**Koszty**

[Redacted]

**Model**

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markova. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



Tabela 35. Koszty leczenia działań niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt całkowity (NFZ)	Koszt całkowity (NFZ + pacjent)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Kluczowe założenia modelu

Przedstawiony model Markova opierał się na następujących założeniach:

[REDACTED]

### Walidacja modelu

[REDACTED]

### Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[Redacted text block]

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

[Redacted text block]

Uwagi analityka:



Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	w przypadku uwzględnienia porzucania terapii (compliance) uzyskuje się zmianę kosztów stosowania terapii, podczas gdy uzyskane wyniki pozostają bez zmian
--	-----	---

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę charakteryzuje się

[Redacted text]

Ze względu na opisany powyżej sposób modelowania

[Redacted text]

Głównym ograniczeniem przedstawionego modelu jest

[Redacted text]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Zestawienie

Efekty zdrowotne		
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)		
Liczba lat życia (LY)		

W tabeli powyżej (Tabela 37) przedstawiono [REDACTED]

**Tabela 38. Zestawienie** [REDACTED]

Kategoria kosztów	Denosumab (XGEVA)	Kwas zoledronowy (Zometa)
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabela 39. Zestawienie** [REDACTED]

Kategoria kosztów	Kludronian	Pamidronian
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W tabelach powyżej (Tabela 38, Tabela 39) przedstawiono [REDACTED]

**Tabela 40. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Parametr	denosumab vs kwas zoledronowy
Różnica wyników zdrowotnych	[REDACTED]
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	
Różnica kosztów [zł]	[REDACTED]



ICUR [zł/QALY]	ICUR = denosumab jest terapią dominującą
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>	
Różnica kosztów [zł]	██████████
ICUR [zł/QALY]	ICUR = denosumab jest terapią dominującą

W tabeli powyżej (W tabelach powyżej (Tabela 38, Tabela 39) przedstawiono ██████████

Tabela 40) przedstawiono wyniki uzyskane w przedstawionym przez wnioskodawcę modelu ██████████

██████████ Oznacza to, że w obydwu przypadkach (perspektywach), na podstawie modelu przedstawionego przez wnioskodawcę, denosumab jest terapią dominującą nad kwasem zoledronowym.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego XGEVA (denosumab) wynosi ██████████

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

## 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

## Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości - perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty DEN (zł)	Koszty ZOL (zł)	QALY DEN	QALY ZOL	Różnica kosztów (zł)	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa DEN
[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]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi analityka:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu w ramach wykazu leków refundowanych za odpłatnością ryczałtową denosumabu (preparat XGEVA®) w dawce 120 mg podawanego podskórnie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted]

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki).

#### Horyzont czasowy

[Redacted]

#### Kluczowe założenia

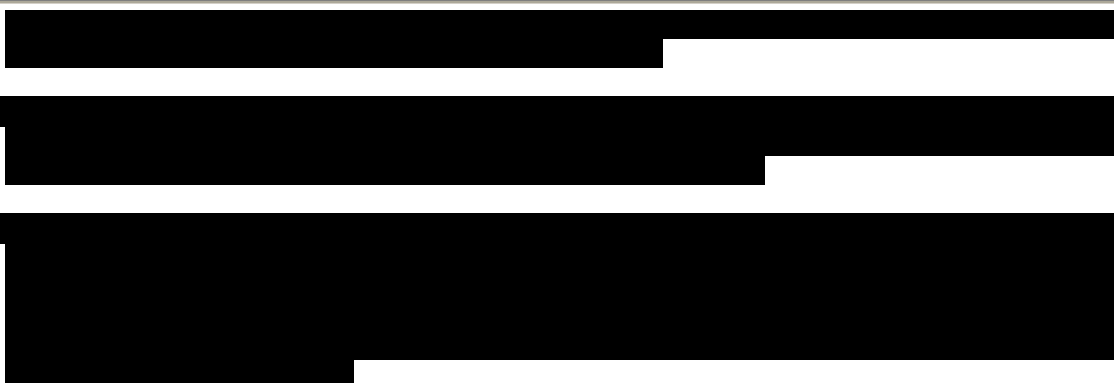
[Redacted]

#### Koszty

[Redacted]

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]



## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	brak danych dot. Analizy Marketingowej na którą powołuje się wnioskodawca
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nie dotyczy	twierdzenia i założenia dot. przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku oparto na danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak



<b>Perspektywa poszerzona (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych + pacjent)</b>			


Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, opcja 1 [mln zł]

Kategoria kosztów		2013	2014	2015
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	<b>Perspektywa poszerzona (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych + pacjent)</b>			


Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, opcja 2 [mln zł]

Kategoria kosztów		2013	2014	2015
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
<b>Perspektywa poszerzona (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych + pacjent)</b>				



zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości


Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, opcja 2 [mln zł]

Kategoria kosztów	2013	2014	2015
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, opcja 2 [mln zł]

	Kategoria kosztów	2013	2014	2015
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	<b>Perspektywa poszerzona (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych + pacjent)</b>			

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Warianty skrajne analizy wpływu na budżet

W analizie wnioskodawcy (Analiza Wpływu na Budżet) jako warianty minimalny i maksymalny zostały opisane warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości dla których wyniki inkrementalne były odpowiednio najniższe i najwyższe.

Parametrami ocenianymi w jednokierunkowej analizie wrażliwości były:

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

W wariantcie podstawowym parametry miały następujące wartości:

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

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne, opcja 1

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne w kolejnych latach (mln PLN)					
		2013		2014		2015	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
[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]

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne, opcja 2

Parametr	Wariant	Wydatki inkrementalne w kolejnych latach (mln PLN)					
		2013		2014		2015	
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
[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]



## 7. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 7.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2012 (USA)	Rak gruczołu krokowego	W celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia SRE u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z przerzutami do kości <b>rekomenduje się stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu</b> (120 mg).
Prescrire 2012 (Francja)	Powikłania kostne	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. <b>W praktyce brak przeważającego argumentu na rzecz stosowania denosumabu zamiast bisfosfonianu.</b>
PTOK/PUO 2011 (Polska)	Rak gruczołu krokowego	W celu zapobiegania powikłaniom kostnym <b>zaleca się stosowanie denosumabu</b> 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%).
EAU/PTU 2011 (Europa/Polska)	Rak gruczołu krokowego	<b>Zaleca się podawanie denosumabu</b> ponieważ wykazano iż zapobiega/przedłuża czas do wystąpienia powikłań kostnych (złamania patologiczne, radioterapia lub operacja kości, ucisk rdzenia), a także przedłuża czas do pierwszych lub kolejnych powikłań kostnych. Przed zastosowaniem leczenia należy poinformować pacjentów o potencjalnych korzyściach i działaniach niepożądanych, w szczególności o osteonekrozie szczęki/zuchwy.

Źródło: [4], [8], [9], [32]

### 7.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji
NCPE 2011 (Irlandia)	Zapobieganie SRE (guzy lite)	NCPE rekomenduje <b>denosumab</b> (Xgeva®) w leczeniu i zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) u osób dorosłych z przerzutami <b>guzów litych</b> do kości.
SMC 2011 (Szkocja)	Zapobieganie SRE (guzy lite)	SMC <b>nie rekomenduje refundowania 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.
PBAC 2011 (Australia)	Zapobieganie SRE (rak piersi i gruczołu krokowego)	PBAC <b>rekomenduje finansowanie denosumabu</b> w leczeniu powikłań kostnych u pacjentów z przerzutami <b>raka piersi i prostaty</b> do kości.
CADTH 2011 (Kanada)	Zapobieganie SRE (rak gruczołu krokowego)	CDEC <b>rekomenduje finansowanie denosumabu</b> w zapobieganiu niepożądanym zdarzeniem kostnym (SRE) u pacjentów z opornym na kastrację <b>rakiem gruczołu krokowego</b> z jednym lub więcej udokumentowanymi przerzutami do kości i w dobrym stanie ogólnym.

Źródło: [33], [34], [35], [36]

### 7.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 55. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące denosumabu we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja		Uwagi
			Pozytywna	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2012	+		rekomendowany jest kwas zoledronowy lub denosumab
	Francja	Prescrire 2012		+	rekomendowane są bisfosfoniany (kwas pamidronowy), iloraz korzyści do ryzyka dla denosumabu w porównaniu do bisfosfonianu nie jest bardziej korzystny

zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

	Polska	PTOK/PUO 2011	+		rekomendowany jest kwas zoledronowy lub denosumab
	Europa/Polska	EAU/PTU 2011	+		rekomendowany jest kwas zoledronowy lub denosumab
Rekomendacje refundacyjne	Irlandia	NCPE 2011	+		w scenariuszu bazowym (przygotowanym przez firmę Amgen) denosumab był terapią dominującą nad kw. zoledronowym, w alternatywnym scenariuszu (modelowanym przez zespół oceniający) ICER dla raka prostaty wynosił €29371/QALY
	Szkocja	SMC 2011		+	rekomendacja negatywna na czas opracowywania raportu przez NICE
	Australia	PBAC 2011	+		wyrażono obawę iż przedstawione wyniki analizy ekonomicznej wykazującej dominację denosumabu nad kw. zoledronowym mogły wynikać z przyjętych w modelu wysokich kosztów podawania kw. zoledronowego
	Kanada	CADTH 2011	+		tylko u pacjentów z udokumentowanymi przerzutami i dobrym stanem ogólnym zdrowia

Źródło: [4], [8], [9], [32], [33], [34], [35], [36]

## 8. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 56. 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)
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę XGEVA (denosumab) jest finansowany w UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano).

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.



## 9. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 57. Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
[REDACTED]	„Denosumab jest najskuteczniejszym lekiem zapobiegającym powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka stercza. W badaniu porównawczym o wysokim poziomie wiarygodności denosumab wykazał wyższą od kwasu zoledronowego skuteczność w zapobieganiu SRE”
[REDACTED]	„Randomizowane badanie kliniczne z udziałem 2046 chorych wykazało wyższość denosumabu w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u chorych na raka prostaty w porównaniu z kwasem zoledronowym w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych oraz częstości tych powikłań.”
[REDACTED]	„wyniki badania III fazy (Fizazi (...)) wykazały znamienne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu, konieczność zastosowania chirurgicznego leczenia lub napromieniania kości) w porównaniu do kwasu zoledronowego (20,7 miesiący wobec 17,1 miesiący – opóźnienie wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego o 3,6 miesiąca odpowiada różnicy 18%)”
[REDACTED]	„W badaniach klinicznych lek wykazujący największą skuteczność w zapobieganiu powikłaniom kostnym”
[REDACTED]	„Zarówno przerzuty jaki i powikłania kostne wiążą się z niekorzystnym rokowaniem oraz znacząco obniżają jakość życia. Dokuczliwe bóle i złamania patologiczne całkowicie lub znacznie ograniczają sprawność chorych. Niewłaściwe leczenie lub nieliczenie tych przerzutów jest przyczyną cierpienia chorych i naraża ich na dodatkowe w/w powikłania, prowadzące do kalectwa lub nawet zagrażające życiu. Wśród mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego (rgk) wg. badań duńskich, roczne przeżycie obserwowano u 87% chorych bez przerzutów kostnych, u 47,4% z przerzutami kostnymi i u 39,9% chorych z SRE. W tej sytuacji logiczne jest wnioskowanie wprowadzenia tej technologii (denosumab) celem zapobiegania SRE u chorych na kastracyjno opornego raka gruczołu krokowego (CRPC) z przerzutami do kości. Celowe wydaje się również zastosowanie i wdrożenie tej technologii u chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego leczonego hormonalnie blokadą androgenowi ale z licznymi przerzutami do układu kostnego z towarzyszącymi objawami bólowymi.”
[REDACTED]	„Udowodniono w naukowych, randomizowanych badaniach największą skuteczność kliniczną w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem stercza i przerzutami do kości. Podanie denosumabu wydłuża czas do pojawienia złamań patologicznych, ucisku rdzenia, zmniejsza dolegliwości bólowe a przez to poprawia jakość życia skuteczniej niż dotychczas stosowane leki z grupy bifosfonianów. Również opóźnia znamienne ryzyko występowania pierwszego i kolejnych SRE. Denosumab jest jedynym inhibitorem ligandu RANKL, który wiążąc go przerywa proces destrukcji tkanki kostnej przez nowotwór.”

Tabela 58. Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
[REDACTED]	-
[REDACTED]	„Brak argumentów”
[REDACTED]	„w badaniu III fazy (Fizazi (...)): nie wykazano znamiennego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (...) (19,4 miesiąca – denosumab wobec 19,8 miesiąca – kwas zoledronowy); • nie wykazano znamiennego wydłużenia czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby (...) (8,4 miesiąca – denosumab wobec 8,4 miesiąca – kwas zoledronowy); • wykazano znamienne zwiększenie częstości występowania hypokalcemii (...) (13% - denosumab wobec 6% - kwas zoledronowy); • wykazano znamienne zwiększenie częstości występowania niepożądanych działań 3. lub 4. stopnia (...) (72% - denosumab wobec 66% - kwas zoledronowy); • nie przeprowadzono porównawczej oceny jakości życia chorych leczonych denosumabem

	lub kwasem zoledronowym”
	-
	„brak argumentów poza bardzo wysokimi kosztami finansowania tej technologii”
	-

Tabela 59. Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu

Stanowiska własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	
	„Denosumab powinien być dostępny dla pacjentów z rakiem stercza i przerzutami do kości, jako lek w pełni refundowany, ponieważ jest najskuteczniejszym lekiem w tym wskazaniu. Powikłania kostne stanowią ważną komplikację związaną z procesem nowotworowym. Powodują one obniżenie jakości życia i przyczyniają się do szybszej niepełnosprawności chorych. 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. Dotychczas jedynym skutecznym lekiem w tym wskazaniu był kwas zoledronowy (Zometa), który wymaga dostosowania dawki do stanu wydolności nerek. Denosumab nie wykazuje toksyczności wobec nerek, stanowi więc lepszą alternatywę dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, ponieważ zaawansowanej postaci tego nowotworu często towarzyszy niewydolność nerek. Zometa podawana jest dożylnie w długotrwałym wlewie. Ten sposób jest mniej korzystny dla pacjenta i personelu medycznego. Denosumab natomiast podawany jest podskórnie, co oszczędza czas personelu i pacjenta.”
	„Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych u chorych na kastracyjno-opornego raka prostaty jako pierwsza linia postępowania lub po niepowodzeniu leczenia kwasem zoledronowym. W tym drugim przypadku brak jest bezpośredniego dowodu klinicznego”
	„Denosumab (...) nie powinien być finansowany z publicznych środków, ponieważ – w porównaniu do kwasu zoledronowego – nie potwierdzono: • związku między możliwością opóźnienia w wystąpieniu pierwszego zdarzenia kostnego i możliwością znamiennego wydłużenia czasu przeżycia; • korzystnego wpływu na wskaźniki jakości życia chorych”
	„Porównując koszty stosowania leków już dostępnych na rynku i finansowanych ze środków publicznych z preparatem XGEVA (denosumab) wnioskowana technologia (na podstawie dostępnych analiz) jest najtańsza”.
	„Popieram wniosek o zastosowanie wskazanej technologii u chorych na kastracyjno opornego raka gruczołu krokowego(CRPC) z przerzutami do kości. Drugie możliwe wskazanie do zastosowania tej technologii to zaawansowany rak stercza(rgk) leczony hormonalnie z bardzo licznymi przerzutami w kościach i objawami bólowymi towarzyszącymi tym przerzutom”
	„Uważam, że denosumab winien być finansowany ze środków publicznych na zasadach refundacji a przez to dostępny dla pacjentów w Polsce. Stosowanie denosumabu winno również wiązać się z niższymi kosztami niż leczenie w przypadku kwasu zoledronowego co przy lepszej profilaktyce SRE winno skutkować również zmniejszeniu kosztów NFZ”

### Opinie towarzystw

**Polskie Towarzystwo Urologiczne** – *Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym u chorych na raka stercza z przerzutami do kości opornego na kastrację. 2012.*

„Eksperci Polskiego Towarzystwa Urologicznego zgodnie z wytycznymi EAU i NCCN zalecają stosowanie leków wpływających na układ kostny, u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Celem takiego leczenia jest zapobieganie powikłaniom kostnym, które wynikają z obecności przerzutów. Wykazano, że denosumab i kwas zoledronowy zmniejszają ryzyko SRE. U chorych na CRPC, denosumab może być rekomendowany jako lek pierwszego wyboru, ponieważ wykazano jego większą skuteczność w badaniu bezpośrednio porównującym oba leki. Eksperci uważają za niezbędnie konieczne zapewnienie dostępności denosumabu na zasadach refundacji dla pacjentów w Polsce.”

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest 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 gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 18.04.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-12499-164/LP/12, dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

W związku z przedłożeniem przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Uzupełnione analizy Ministerstwo Zdrowia przekazało w dniu 24.07.2012 r.

### 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. Rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. W 2009 roku w Polsce RGK rozpoznano u 9142 mężczyzn i zarejestrowano 4042 zgony z jego powodu.

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. W przypadku złośliwego raka gruczołu krokowego zajęcie układu kostnego dotyczy ok. 70 – 75% pacjentów. 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.

Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SRE, skeletal-related events). 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.

### Alternatywne technologie medyczne

Denosumab (XGEVA), 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 na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. To działanie uniemożliwia interakcje RANKL/RANK na ich powierzchni, co zmniejsza resorpcję kości.

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 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zarówno na podstawie rekomendacji klinicznych, jak i opinii ekspertów można stwierdzić, iż w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, oprócz denosumabu, można stosować kwas zoledronowy, kwas pamidronowy i klodronian.

Kwas zoledronowy w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacja kości, hiperkalcemia) występującym u pacjentów z zaawansowaną

chorobą nowotworową z przerzutami do kości, podobnie jak denosumab, jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Kwas pamidronowy i kłodronian są finansowane w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są we wskazaniu: Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych za opłatą ryczałtową

### Skuteczność kliniczna

W przedstawionym przeglądzie systematycznym dokonano porównania denosumabu z kwasem zoledronowym na podstawie jednego RCT (Fizazi 2011). Przedstawiono ponadto wyniki badań porównujących bisfosfoniary (kwas zoledronowy, kwas pamidronowy, kłodronian) z placebo, jednakże nie dokonano porównań pośrednich.

Wykazano, że w porównaniu z kwasem zoledronowym denosumab

Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym istotnie statystycznie wydłużał czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego: HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95). W grupie pacjentów przyjmujących denosumab mediana tego czasu wynosiła 20,7 miesiąca (95%CI: 18,8; 24,9) miesiąca. W grupie pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy okres ten był krótszy, mediana była równa 17,1 miesiąca (95%CI: 15,0; 19,4). Denosumab skuteczniej niż kwas zoledronowy zapobiegał także powstawaniu powikłań wielokrotnych – zdefiniowanych jako wystąpienie pierwszego i kolejnego powikłania kostnego: RR (rate ratio) = 0,82 (95%CI: 0,71; 0,94). Przeżycie całkowite (HR = 1,03 (95%CI: 0,91; 1,17) oraz czas do progresji choroby (HR = 1,06 (95%CI: 0,95; 1,18) nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

Dodatkowo Agencja odnalazła informacje na temat oceny jakości życia w dokumencie EPAR (Xgeva). W badaniu Fizazi 2011, średnia zmiana od wartości początkowych wyniku całkowitego FACT-G, wyniku całkowitego FACT-P, domeny kondycji fizycznej, domeny funkcjonowania w życiu codziennym, wyniku FACT-TOI w tygodniu 73, wskazywała na obniżenie jakości życia w obydwu grupach. W porównaniu pomiędzy grupami odnotowano mniejsze średnie obniżenie wyniku całkowitego FACT-G w grupie denosumabu w porównaniu do grupy kwasu zoledronowego. Czas do istotnego klinicznie obniżenia jakości życia był porównywalny pomiędzy grupami. Średnia zmiana wyniku EQ-5D wykazywała wolniejszy spadek w grupie denosumabu podczas każdej wizyty, jednakże mediana nie wykazywała zmian w stosunku do wartości wyjściowych w żadnej z ocenianych grup terapeutycznych. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w średniej zmianie punktacji w skali VAS.

### Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa stosowania denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego przeprowadzono na podstawie jednego RCT – Fizazi 2011. W grupie z denosumabem obserwowano

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Przeprowadzono [REDACTED]

Wg przedstawionego modelu stosowanie denosumabu (Xgeva) w miejsce kwasu zoledronowego (Zometa)

[REDACTED] Oznacza to, że w obydwu przypadkach (perspektywach), na podstawie modelu przedstawionego przez wnioskodawcę, denosumab jest terapia dominującą nad kwasem zoledronowym. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Xgeva, z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) wynosi [REDACTED]

Oszacowania te podlegają ograniczeniom, z których najważniejsze to:

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Xgeva we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, spowoduje wzrost nakładów finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED]

Oszacowania te podlegają ograniczeniom, z których najważniejsze to: [REDACTED]

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W najnowszych rekomendacjach praktyki klinicznej (NCCN 2012, Prescrire 2012, PTOK/PUO 2011, EAU/PTU 2011) 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 opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego 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 prostaty do kości (PBAC 2011, CADTH 2011, NCPE 2011).

**Uwagi dodatkowe**

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę XGEVA (denosumab) jest finansowany [REDACTED]  
UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano) – [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## 11. Źródła

## Piśmiennictwo

1	Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011.
2	Drosik K, et al. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. Onkologia w Praktyce Klinicznej, Tom 2, nr 4, 152–164, 2006
3	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. <a href="http://guidance.nice.org.uk/TAWave21/6">http://guidance.nice.org.uk/TAWave21/6</a>
4	Krzakowski M, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2011.
5	Mackiewicz-Wysocka M, Pankowska M, Wysocki PJ. Progress in the treatment of bone metastases in cancer patients. Expert Opin. Investig. Drugs. 2012.
6	Stanisławowski M, Kmieć Z. Udział RANK, RANKL i OPG w osteolizie towarzyszącej nowotworom. Postępy Hig Med Dosw 2009; 63: 234-241.
7	Charakterystyka produktu leczniczego Xgeva®
8	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline). Prostate cancer. NCCN 2012. <a href="http://www.nccn.com/nccn-cancer-resources.html">http://www.nccn.com/nccn-cancer-resources.html</a>
9	Heidenreich A, et al. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. European Association of Urology. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2011. <a href="http://www.pturol.org.pl/pdf/EAU-do-internetu.pdf">http://www.pturol.org.pl/pdf/EAU-do-internetu.pdf</a>
10	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. <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v129.extract">http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v129.extract</a>
11	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. <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2007/09/28/annonc.mdm442">http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2007/09/28/annonc.mdm442</a>
12	Charakterystyka produktu leczniczego Zometa®
13	Charakterystyka produktu leczniczego Bonefos®
14	Charakterystyka produktu leczniczego Pamifos®
15	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.
16	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.
17	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.
18	Deamaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). Journal of the National Cancer Institute. 2003; 95(17):1300-1311
19	Elomaa I, Kylmä T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. International Urology and Nephrology. 1992; 24(2):159-166
20	Kylmä T, Taube T, Tammela TL, et al. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain--a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. British Journal of Cancer. 1997; 76(7):939-942
21	Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003; 21(17):3335-3342
22	CHMP Assessment Report on Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw, z dnia 24 września 2009 r.
23	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych - ważna informacja, dotycząca stosowania produktów leczniczych zawierających bisfosfoniany i związanego z tym ryzyka atypowych złamań kości udowej. (21.12.2011). <a href="http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/wazna-informacja-dotyczaca-stosowania-produktow-leczniczych-zawierajacych-bisfosfoniany-i-zwiazanego-z-tym-ryzyka-atypowych-zlamam-kosci-udowej">http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/wazna-informacja-dotyczaca-stosowania-produktow-leczniczych-zawierajacych-bisfosfoniany-i-zwiazanego-z-tym-ryzyka-atypowych-zlamam-kosci-udowej</a>
24	Background Information for the Meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs (Denosumab Report), z dnia 13 sierpnia 2009 r.
25	Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2010; 136(8):1117-1124
26	European Medicines Agency. Assessment Report for Xgeva. EMA 2011 <a href="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</a>
27	Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. The Journal of Urology. 2004; 171(4):1537-1542.
28	Botteman M. Analysis of the cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in patients with



	prostate cancer and bone metastases: A comparison across four European countries. - ASCO. (23.12.2011) <a href="http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=74&amp;abstractID=51901">http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=74&amp;abstractID=51901</a>
29	Snedecor SJ. Cost-effectiveness of zoledronic acid (ZOL) versus denosumab (Dmab) in prevention of skeletal-related events (SREs) in castration-resistant prostate cancer metastatic to the bone (mCRPC). - ASCO. (23.12.2011) <a href="http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=102&amp;abstractID=76726">http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=102&amp;abstractID=76726</a>
30	Carter JA, Joshi A, Kaura S, et al. Cost effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in hormone-refractory prostate cancer patients in France, Germany, Portugal, and the Netherlands. Journal of Medical Economics. 2011; 14(3):288–298.
31	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.
32	Prescrire. Dénosumab et métastases osseuses (XGEVA®). La revue prescrire mars 2012; 341 (32):174-176.
33	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. NCEP 2011. <a href="http://www.ncep.ie/wp-content/uploads/2012/03/Denosumab-XGEVA-summary.pdf">http://www.ncep.ie/wp-content/uploads/2012/03/Denosumab-XGEVA-summary.pdf</a>
34	Scottish Medicines Consortium. Statement of Advice:denosumab (Xgeva®) 120 mg solution for injection (No: 752/11). SMC 2011. <a href="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</a>
35	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab, solution for subcutaneous injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva®. PBAC 2011. <a href="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</a>
36	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. <a href="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</a>

## 12. Załączniki

### Zal. 1. Strategia wyszukiwania AOTM

#### Kwerendy w bazie PubMed (data dostępu: 08.05.2012r.)

Search	Query	Items found
<a href="#">#54</a>	Search ((#15) AND #52) AND #53	<b>306</b>
<a href="#">#53</a>	Search "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR randomized controlled trial OR Random Allocation OR Double Blind Method OR Single Blind Method OR clinical trial OR "Clinical Trial, Phase I " [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II "[Type] OR "Clinical Trial, Phase III "[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase IV "[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial "[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR "Multicenter Study "[Publication Type] OR "Clinical Trial "[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR (clinical AND trial*) OR ((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR Placebos OR placebo* OR randomly allocated OR (allocated AND random*)	<u>1072870</u>
<a href="#">#52</a>	Search (((#19) OR #30) OR #39) OR #51	<u>6408</u>
<a href="#">#51</a>	Search (((((((((#40) OR #41) OR #42) OR #43) OR #44) OR #45) OR #46) OR #47) OR #48) OR #49) OR #50	<u>2512</u>
<a href="#">#50</a>	Search pamidronic	<u>28</u>
<a href="#">#49</a>	Search Aredia	<u>2471</u>
<a href="#">#48</a>	Search pamidronate	<u>2469</u>
<a href="#">#47</a>	Search amidronate	<u>2469</u>
<a href="#">#46</a>	Search (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-biphosphonate	<u>3</u>
<a href="#">#45</a>	Search aminopropanehydroxydiphosphonate	<u>2471</u>
<a href="#">#44</a>	Search aminohydroxypropylidene diphosphonate	<u>2472</u>
<a href="#">#43</a>	Search amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonate	<u>2472</u>



zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

Search	Query	Items found
<a href="#">#42</a>	Search <b>AHPPrBP</b>	<a href="#">2480</a>
<a href="#">#41</a>	Search <b>1-hydroxy-3-aminopropane-1,1-diphosphonic acid</b>	<a href="#">2469</a>
<a href="#">#40</a>	Search <b>3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate</b>	<a href="#">86</a>
<a href="#">#39</a>	Search <b>(((((#31) OR #32) OR #33) OR #34) OR #36) OR #37) OR #38</b>	<a href="#">2439</a>
<a href="#">#38</a>	Search <b>CGP 42'446</b>	<a href="#">2220</a>
<a href="#">#37</a>	Search <b>CGP-42446</b>	<a href="#">2222</a>
<a href="#">#36</a>	Search <b>CGP-42'446</b>	<a href="#">2220</a>
<a href="#">#34</a>	Search <b>CGP 42446A</b>	<a href="#">2220</a>
<a href="#">#33</a>	Search <b>zoledronic</b>	<a href="#">2221</a>
<a href="#">#32</a>	Search <b>zometa</b>	<a href="#">2240</a>
<a href="#">#31</a>	Search <b>zoledronate</b>	<a href="#">2420</a>
<a href="#">#30</a>	Search <b>((((((((#20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29</b>	<a href="#">1925</a>
<a href="#">#29</a>	Search <b>Dichloromethylene Diphosphonate</b>	<a href="#">1426</a>
<a href="#">#28</a>	Search <b>Dichloromethylene Biphosphonate</b>	<a href="#">1324</a>
<a href="#">#27</a>	Search <b>Dichloromethane Diphosphonate</b>	<a href="#">1324</a>
<a href="#">#26</a>	Search <b>Dichloromethanediphosphonate</b>	<a href="#">1324</a>
<a href="#">#25</a>	Search <b>Dichloromethanediphosphonic Acid</b>	<a href="#">1321</a>
<a href="#">#24</a>	Search <b>Dichloromethylenebisphosphonate</b>	<a href="#">1327</a>
<a href="#">#23</a>	Search <b>Bonafos</b>	<a href="#">1330</a>
<a href="#">#22</a>	Search <b>Cl2MDP</b>	<a href="#">1366</a>
<a href="#">#21</a>	Search <b>clodronic</b>	<a href="#">1321</a>
<a href="#">#20</a>	Search <b>clodronate</b>	<a href="#">1791</a>
<a href="#">#19</a>	Search <b>((#16) OR #17) OR #18</b>	<a href="#">572</a>
<a href="#">#18</a>	Search <b>"AMG 162"</b>	<a href="#">29</a>
<a href="#">#17</a>	Search <b>xgeva</b>	<a href="#">566</a>
<a href="#">#16</a>	Search <b>denosumab</b>	<a href="#">566</a>
<a href="#">#15</a>	Search <b>(#13) OR #14</b>	<a href="#">105119</a>
<a href="#">#14</a>	Search <b>(#4) AND #12</b>	<a href="#">104709</a>
<a href="#">#13</a>	Search <b>(#4) AND #8</b>	<a href="#">93691</a>
<a href="#">#12</a>	Search <b>((#9) OR #10) OR #11</b>	<a href="#">2640970</a>
<a href="#">#11</a>	Search <b>cancer*</b>	<a href="#">1100192</a>
<a href="#">#10</a>	Search <b>cancers</b>	<a href="#">2371988</a>
<a href="#">#9</a>	Search <b>cancer</b>	<a href="#">2631784</a>
<a href="#">#8</a>	Search <b>((#5) OR #6) OR #7</b>	<a href="#">2401127</a>
<a href="#">#7</a>	Search <b>neoplas*</b>	<a href="#">1990312</a>
<a href="#">#6</a>	Search <b>neoplasms</b>	<a href="#">2350734</a>
<a href="#">#5</a>	Search <b>neoplasm</b>	<a href="#">2379369</a>
<a href="#">#4</a>	Search <b>((#1) OR #2) OR #3</b>	<a href="#">146024</a>
<a href="#">#3</a>	Search <b>prostat*</b>	<a href="#">146024</a>
<a href="#">#2</a>	Search <b>prostatic</b>	<a href="#">140742</a>

Search	Query	Items found
#1	Search prostate	115746

## Kwerendy w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 08.05.2012r.)

# ▲	Searches	Results
1	prostate.ti,ab,kw.	122924
2	exp prostate/	22605
3	"prostat*".ti,ab,kw.	142393
4	1 or 2 or 3	143603
5	exp neoplasm/	2223314
6	neoplasm.ti,ab,kw.	48242
7	"neoplas*".ti,ab,kw.	217010
8	5 or 6 or 7	2244909
9	exp neoplasm/	2223314
10	cancer.ti,ab,kw.	1000150
11	"cancer*".ti,ab,kw.	1040858
12	9 or 10 or 11	2370284
13	4 and 8	105484
14	4 and 12	110053
15	13 or 14	110346
16	exp denosumab/	1796
17	denosumab.ti,ab,kw.	856
18	xgeva.ti,ab,kw.	3
19	AMG 162.ti,ab,kw.	41
20	16 or 17 or 18 or 19	1883
21	exp clodronic acid/	4144
22	clodronate.ti,ab,kw.	1624
23	clodronic.ti,ab,kw.	49
24	Cl2MDP.ti,ab,kw.	132
25	Bonefos.ti,ab,kw.	37
26	Dichloromethylenebisphosphonate.ti,ab,kw.	15
27	Dichloromethanediphosphonic Acid.ti,ab,kw.	0
28	Dichloromethanediphosphonate.ti,ab,kw.	0
29	Dichloromethane Diphosphonate.ti,ab,kw.	3
30	Dichloromethylene Biphosphonate.ti,ab,kw.	5
31	Dichloromethylene Diphosphonate.ti,ab,kw.	216
32	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	4393
33	exp zoledronic acid/	7416
34	zoledronate.ti,ab,kw.	762
35	zometa.ti,ab,kw.	145
36	zoledronic.ti,ab,kw.	2586
37	CGP 42446A.ti,ab,kw.	1

# ▲	Searches	Results
38	CGP-42'446.ti,ab,kw.	8
39	CGP-42446.ti,ab,kw.	8
40	CGP 42'446.ti,ab,kw.	8
41	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	7633
42	exp pamidronic acid/	7436
43	1-hydroxy-3-aminopropane-1,1-diphosphonic acid.ti,ab,kw.	0
44	AHPPrBP.ti,ab,kw.	33
45	amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonate.ti,ab,kw.	1
46	aminohydroxypropylidene diphosphonate.ti,ab,kw.	10
47	aminopropanehydroxydiphosphonate.ti,ab,kw.	7
48	"(3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-biphosphonate".ti,ab,kw.	4
49	amidronate.ti,ab,kw.	1
50	pamidronate.ti,ab,kw.	2542
51	Aredia.ti,ab,kw.	95
52	pamidronic.ti,ab,kw.	53
53	42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52	7686
54	20 or 32 or 41 or 53	15716
55	exp "systematic review"/	49252
56	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	64598
57	55 or 56	89223
58	exp meta analysis/	62605
59	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	47925
60	58 or 59	81213
61	exp randomized controlled trial/	303807
62	exp controlled clinical trial/	432888
63	61 or 62	432888
64	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	2803370
65	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	4606763
66	64 and 65	1408599
67	63 or 66	1595389
68	15 and 54	<b>1551</b>
69	57 and 68	41
70	60 and 68	33
71	67 and 68	352
72	69 or 70 or 71	<b>387</b>

## Kwerendy w Cochrane Library (data dostępu: 08.05.2012r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor <b>Prostate</b> explode all trees	573
#2	(prostate):ti,ab,kw	5319
#3	(prostatic):ti,ab,kw	4770

ID	Search	Hits
#4	<u>(prostat*):ti,ab,kw</u>	6981
#5	<u>(#1 OR #2 OR #3 OR #4)</u>	6981
#6	<u>(neoplasm):ti,ab,kw</u>	38737
#7	<u>(neoplasms):ti,ab,kw</u>	38737
#8	<u>(neoplas*):ti,ab,kw</u>	39230
#9	<u>(#6 OR #7 OR #8)</u>	39230
#10	<u>(cancer):ti,ab,kw</u>	46255
#11	<u>(cancers):ti,ab,kw</u>	46255
#12	<u>(cancer*):ti,ab,kw</u>	46333
#13	<u>(#10 OR #11 OR #12)</u>	46333
#14	<u>(#5 AND #9)</u>	3086
#15	<u>(#5 AND #13)</u>	3483
#16	<u>(#14 OR #15)</u>	4025
#17	<u>(denosumab):ti,ab,kw</u>	64
#18	<u>(xgeva):ti,ab,kw</u>	0
#19	<u>(AMG 162):ti,ab,kw</u>	15
#20	<u>(#17 OR #18 OR #19)</u>	70
#21	<u>(clodronate):ti,ab,kw</u>	219
#22	<u>(clodronic):ti,ab,kw</u>	185
#23	<u>(Cl2MDP):ti,ab,kw</u>	13
#24	<u>(Bonefos):ti,ab,kw</u>	12
#25	<u>(Dichloromethylenebisphosphonate):ti,ab,kw</u>	1
#26	<u>(Dichloromethanediphosphonic Acid):ti,ab,kw</u>	1
#27	<u>(Dichloromethanediphosphonate):ti,ab,kw</u>	0
#28	<u>(Dichloromethane Diphosphonate):ti,ab,kw</u>	0
#29	<u>(Dichloromethylene Biphosphonate):ti,ab,kw</u>	0
#30	<u>(Dichloromethylene Diphosphonate):ti,ab,kw</u>	19
#31	<u>(( #21 AND #22 ) OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30)</u>	172
#32	<u>(zoledronate):ti,ab,kw</u>	54
#33	<u>(zometa):ti,ab,kw</u>	11
#34	<u>(zoledronic):ti,ab,kw</u>	286
#35	<u>(CGP 42446A):ti,ab,kw</u>	0
#36	<u>(CGP-42'446):ti,ab,kw</u>	0
#37	<u>(CGP-42446):ti,ab,kw</u>	2
#38	<u>(CGP 42'446):ti,ab,kw</u>	0
#39	<u>(#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38)</u>	337
#40	<u>(1-hydroxy-3-aminopropane-1,1-diphosphonic acid):ti,ab,kw</u>	1
#41	<u>(AHPrBP):ti,ab,kw</u>	3
#42	<u>(amino-1-hydroxypropane-1,1-diphosphonate):ti,ab,kw</u>	14
#43	<u>(aminohydroxypropylidene diphosphonate):ti,ab,kw</u>	4
#44	<u>(aminopropanehydroxydiphosphonate):ti,ab,kw</u>	0
#45	<u>(3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-biphosphonate:ti,ab,kw</u>	8

ID	Search	Hits
#46	<u>(amidronate):ti.ab.kw</u>	1
#47	<u>(pamidronate):ti.ab.kw</u>	363
#48	<u>(Aredia):ti.ab.kw</u>	39
#49	<u>(pamidronic):ti.ab.kw</u>	32
#50	<u>(#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR ( #47 AND #48 ) OR #49)</u>	91
#51	<u>(#20 OR #31 OR #39 OR #50)</u>	648
#52	<u>(#16 AND #51)</u>	<b>90</b>