



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

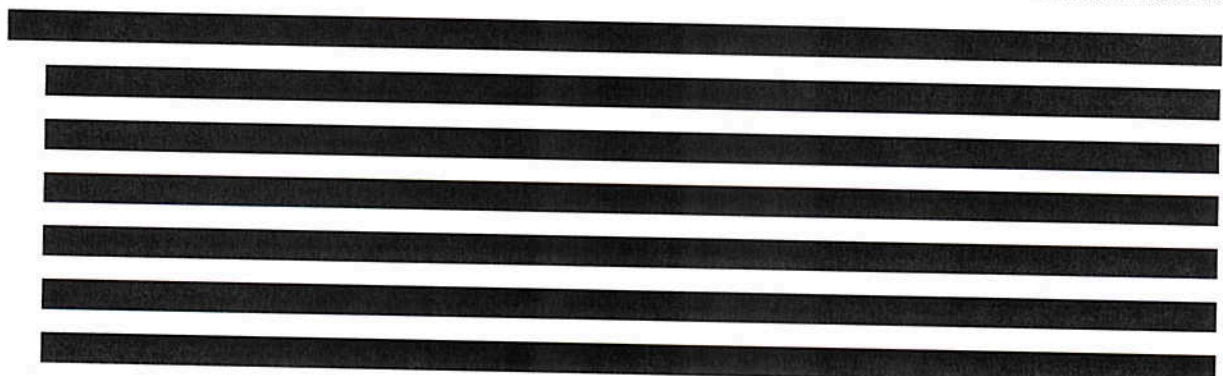
[REDACTED]

[REDACTED]

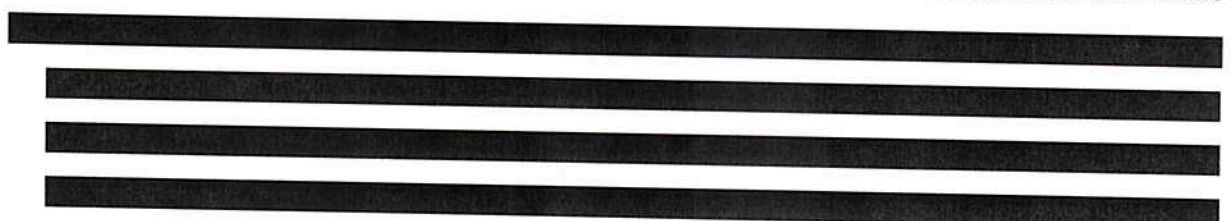
[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

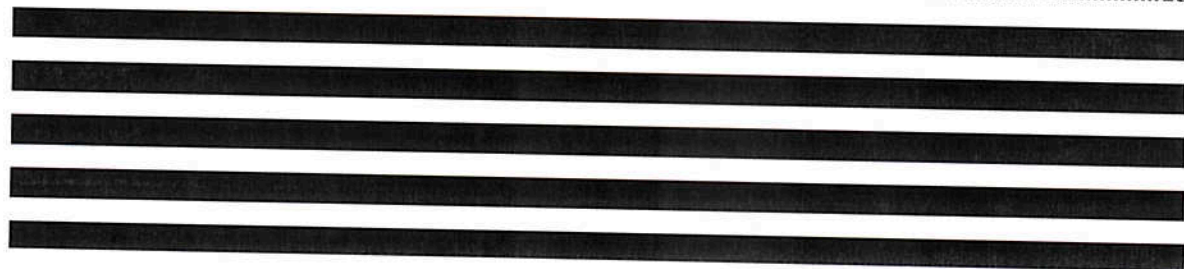
1. Wstęp.....	7
1.1.    Cel .....	7
1.2.    Denosumab .....	7
2. Problem zdrowotny .....	9
2.1.    Przerzuty do układu kostnego w chorobach nowotworowych innych narządów .....	9
2.1.1.    Definicja i patogenezę przerzutów do kości.....	9
2.1.2.    Rozpoznanie przerzutów do kości.....	10
2.1.3.    Epidemiologia przerzutów do kości.....	10
2.1.4.    Powikłania kostne .....	11
2.2.    Rak gruczołu krokowego – epidemiologia i czynniki ryzyka.....	14
2.2.1.    Rozpoznanie.....	15
2.2.2.    Ocena stopnia zaawansowania .....	15
2.2.3.    Leczenie .....	15



4. Interwencja oceniana – denosumab (XGEVA®).....	20
---	----



6. Wstępna analiza kliniczna .....	25
------------------------------------	----



[Redacted text block]

9. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....43  
10. Definiowanie problemu decyzyjnego .....45

[Redacted text block]

11. Zakres analiz oceny technologii medycznych.....47  
11.1. Analiza kliniczna .....47  
11.2. Analiza ekonomiczna .....48  
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....48

12. Bibliografia .....49  
13. Spis tabel .....52  
14. Aneks .....53

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu przygotowania analizy oceny technologii medycznych dla preparatu XGEVA® (denosumab 120 mg, Amgen) stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, oraz porównanie go z wybranymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w Polsce (kwasem zoledronowym, klodronianem i pamidronianem).

[REDACTED]

## 1.2. Denosumab

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2) o działaniu antyresorpcyjnym. Częśćeczka leku ma zdolność do wiązania się z dużym powinowactwem i swoistością do ligandu receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B (RANKL), co uniemożliwia aktywację receptora aktywującego czynnik jądrowy  $\kappa$ B (RANK) znajdującego się na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. Układ RANK/RANKL ma kluczowe znaczenie w regulacji procesu przebudowywania kości. Pobudzony receptor RANK indukuje różnicowanie, aktywację i przeżycie osteoklastów, co z kolei powoduje resorpcję kości.

W przypadku nowotworowych przerzutów kostnych patologiczny proces przebudowy kości zostaje nasilony, doprowadzając do SRE. Zahamowanie układu RANK/RANKL przez denosumab zapobiega chorobowym zmianom kości wywoływanym przez proces nowotworowy. [1–3]

Preparat XGEVA® został dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych na mocy pozwolenia wydanego przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) 18 listopada 2010 roku oraz na terenie Unii Europejskiej na mocy pozwolenia wydanego przez Komisję Europejską 11 lipca 2011 roku.

Wskazanie rejestracyjne preparatu XGEVA® obejmuje zapobieganie SRE u dorosłych pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości. [4, 5]



## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Przerzuty do układu kostnego w chorobach nowotworowych innych narządów

#### 2.1.1. Definicja i patogeneza przerzutów do kości

Terminem „przerzut nowotworowy” *metastasis* określa się wtórne ognisko nowotworu złośliwego, bez łączności z guzem pierwotnym. [6]

Patomechanizm powstawania przerzutów i ich szerzenia się w kościach nie jest w pełni wyjaśniony. Komórki nowotworowe są przenoszone do kości najczęściej drogą krwionośną. Częstość występowania przerzutów do kości koreluje pozytywnie z ilością szpiku kostnego ze względu na dobre ukrwienie kości zawierających szpik – dlatego komórki nowotworowe najczęściej zajmują czerwony szpik szkieletu osiowego i proksymalnych końców kości długich, żeber, kręgosłupa. [7]

Rozmieszczenie przerzutów nie jest jednak wyłącznie determinantą przepływu krwi

Okazuje się, bowiem, że rozśiew nowotworowy jest ukierunkowanym wieloetapowym procesem zależnym od specyficznych właściwości komórki nowotworowej i jej histologicznej postaci, oraz czynników mikrośrodowiska kostnego, które faworyzują powstanie przerzutu. [8]

W wyniku rozwoju przerzutów dochodzi do niszczenia kości. Destrukcja kości wywołana jest przez osteoklasty przy udziale czynników produkowanych przez nowotwór. W warunkach fizjologicznych procesy formowania i resorpcji kości pozostają w równowadze, chociaż kość ulega ciągłej przebudowie. Przerzutom do kości towarzyszy zachwianie tej równowagi i zwiększenie resorpcji (przerzuty osteolityczne) lub depozycji macierzy kostnej (przewaga blastów), albo pojawienie się obu tych procesów równocześnie, prowadzące do uszkodzeń mieszanych

Tabela 1.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 2.1.2. Rozpoznanie przerzutów do kości

W rozpoznaniu przerzutów nowotworowych w kościach zastosowanie znajdują przede wszystkim badania obrazowe. Należą do nich:

- rentgen kości,
- tomografia komputerowa,
- magnetyczny rezonans jądrowy,
- scyntygrafia kości za pomocą <sup>99</sup>Technetu,
- PET. [9, 12, 13]

W ocenie dynamiki procesu przerzutowego wykorzystuje się także pomiar poziomu markerów biochemicznych (N-telopeptydy, pirydynolina i deksopirydynolina w moczu, parathormon).

### 2.1.3. Epidemiologia przerzutów do kości

Pomimo że w przebiegu guzów litych prawie wszystkich narządów mogą się pojawić przerzuty do kości, niektóre raki (rak piersi, gruczołu krokowego) mają szczególną predylekcję do układu kostnego. [REDACTED]

[REDACTED]

Dane na temat epidemiologii przerzutów do kości u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego pozyskano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W Polsce nie jest prowadzony rejestr chorych leczonych z powodu przerzutów do kości. Jednak dane literaturowe wskazują, że objęcie chorobą nowotworową układu kostnego występuje u prawie wszystkich mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego[12, 15].

#### **2.1.4. Powikłania kostne**

Rozwijający się w kości nowotwór prowadzi do jej sukcesywnego niszczenia. Chorzy z przerzutami guzów litych do kości są narażeni na rozwój powikłań kostnych, w skład których wchodzi złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny kości i radioterapia kości. U pacjentów obserwuje się również występowanie hiperkalcemii i bólu kostnego. [REDACTED]

##### **Ucisk rdzenia kręgowego**

[REDACTED]

##### **Złamania patologiczne**

[REDACTED] złamania kompresyjne kręgow. [REDACTED]

[Redacted text block]

Bez względu na lokalizację złamania, powinno być ono zostać zaopatrzone operacyjnie w uzasadnionych przypadkach. **Postępowanie chirurgiczne** [Redacted text]

[Redacted text block]

**Radioterapia** [Redacted text]

[Redacted text block]

**Ból**

[Redacted text block]

**Hiperkalcemia** [Redacted text]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED] powikłanie kostne (ang. *Skeletal-Related Event, SRE*).

[REDACTED] Wśród mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego roczne przeżycie obserwowane było [REDACTED] chorych bez przerzutów kostnych, [REDACTED] pacjentów z przerzutami kostnymi, u których nie wystąpiło [REDACTED] oraz u [REDACTED]. Jeszcze głębsze dysproporcje między tymi trzema grupami obserwowane były w przypadku 5-letniego okresu przeżycia. W pierwszej grupie, 5-letnie przeżycie wystąpiło [REDACTED] chorych, natomiast w grupie drugiej i trzeciej odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED] pacjentów. [14]

Wpływ [REDACTED] na przeżycie i jakość życia u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego był także badany w badaniu [REDACTED]. Po [REDACTED] przeżycie w grupie pacjentów, którzy nie doświadczyli [REDACTED] podczas gdy w grupie chorych którzy doświadczyli co najmniej jednego SRE kształtowało się ono na [REDACTED]. Mediana czasu przeżycia w pierwszej grupie wynosiła [REDACTED]. Istotnie statystycznie różnice między grupami obserwowano także odnośnie jakości życia mierzonej przy użyciu skali [REDACTED] dotyczącej aspektów socjalnych, fizycznych, emocjonalnych i codziennego funkcjonowania oraz skali [REDACTED].

Negatywną korelację występowania SRE z przeżyciem obserwowano także w przypadku pacjentów ze szpiczakiem mnogim z osteolitycznymi zmianami w kościach [REDACTED]

Najbardziej gwałtowny wzrost odsetka pacjentów z metastatycznym rakiem gruczołu krokowego doświadczających SRE obserwowany jest już w pierwszym roku po zdiagnozowaniu przerzutów kostnych. [REDACTED]

[REDACTED]

W obliczu tak negatywnych konsekwencji SRE, skuteczne zapobieganie ich występowaniu staje się bardzo istotną częścią leczenia chorych z guzami litymi z przerzutami do kości.

## 2.2. Rak gruczołu krokowego – epidemiologia i czynniki ryzyka

Do nowotworów złośliwych gruczołu krokowego zaliczamy:

- rak gruczolowy (występuje najczęściej),
- rak przejściowokomórkowy (TCC) towarzyszący TCC pęcherza moczowego,
- rak drobnokomórkowy,
- rak z komórek neuroendokrynych,
- mięsaki
- chłoniaki.

Rak gruczołu krokowego jest uznawany za jeden z najpoważniejszych problemów medycznych dotyczących populacji mężczyzn, w której jest on najczęściej występującym nowotworem litym oraz drugą najczęstszą przyczyną zgonów związanych z chorobą nowotworową. [27]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Nie wszystkie czynniki ryzyka wpływające na rozwój raka gruczołu krokowego zostały poznane. Jednak zwiększone ryzyko zachorowania związane jest na pewno z:

- wiekiem (raka gruczołu krokowego rozpoznaje się zazwyczaj po 60 roku życia),
- predyspozycją genetyczną (ryzyko zachorowania mężczyzny, którego krewni pierwszego stopnia chorowali lub chorują na ten nowotwór jest kilkakrotnie większe niż pozostałych).

Częstość występowania utajonego raka gruczołu krokowego, rozpoznawanego na podstawie badań pośmiertnych, jest jednakowa na całym świecie. Natomiast częstość występowania raka jawnego klinicznie różni się w różnych obszarach geograficznych. Wpływ na rozwój nowotworu mogą mieć też więc czynniki

środowiskowe takie jak rodzaj diety, zachowania seksualne, spożycie alkoholu, narażenie na promieniowanie ultrafioletowe czy narażenie na substancje przemysłowe. [27, 30]

### 2.2.1. Rozpoznanie

Badania diagnostyczne obejmują:

- badanie per rectum,
- określenie stężenia PSA w surowicy,
- ultrasonografia przezodbytnicza.

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego określa się na podstawie biopsji metodą gruboigłową rdzeniową. Wskazaniami do jej wykonania są nieprawidłowości w wymienionych powyżej badaniach diagnostycznych

### 2.2.2. Ocena stopnia zaawansowania

Stopień zaawansowania określa się na podstawie klasyfikacji TNM, która uwzględnia ocenę:

- stopnia zaawansowania guza pierwotnego (T0 – brak dowodów na istnienie guza pierwotnego, T4 – guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne),
- obecności przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych (N0 – nie stwierdza się przerzutów w okolicach węzłów chłonnych, N1 – obecne przerzuty),
- ocenę obecności i umiejscowienia przerzutów odległych (M0 – nie stwierdza się przerzutów odległych, M1 – obecne przerzuty odległe).

W celu stwierdzenia stopnia zaawansowania guza pierwotnego wykorzystuje się badanie *per rectum*, ultrasonografię przezodbytniczą, biopsję oraz u niektórych chorych obrazowanie metodą tomografii komputerowej i/lub rezonansu magnetycznego zwykle z użyciem cewki doodbytniczej. Najdokładniejszym sposobem oceny regionalnych węzłów chłonnych jest ich wycięcie i badanie histopatologiczne. Do metod wykrywania przerzutów kostnych zaliczany jest pomiar aktywności fosfatazy alkalicznej w

### 2.2.3. Leczenie

Wybór sposobu leczenia jest uzależniony od stopnia zaawansowania choroby oraz od wieku chorego.

W przypadku obecności choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) stosuje się leczenie hormonalne. Warunkiem zastosowania tej metody leczenia jest androgenozależność raka. Leczenie hormonalne

jest metodą postępowania zachowawczego. Przyczynia się ono do spowolnienia postępu choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia pacjenta. W toku leczenia hormonalnego dochodzi do uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak oporny na kastrację).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wytyczne zalecają stosowanie denosumabu lub kwasu zoledronowego u mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których występują przerzuty do kości. Wykazano, że w wymienionej populacji zastosowanie obu leków zapobiegało występowaniu [REDACTED] jako złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, zabieg chirurgiczny lub radioterapia kości. W porównaniu bezpośrednim obu preparatów wyższą skutecznością charakteryzował się denosumab. Wybór leczenia powinien być uzależniony od chorób współistniejących, wcześniejszego leczenia, dostępności oraz kryteriów kosztowych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Leczenie bolesnych przerzutów kostnych powinno polegać na zastosowaniu terapii paliatywnej polegającej na użyciu radionuklidów, radioterapii z zewnętrznym źródłem promieniowania oraz leków przeciwbólowych. Leczenie paliatywne powinno być zastosowane najwcześniej jak to możliwe.

W wytycznych podkreślany jest fakt, że leczenie stosowane u pacjentów z przerzutami do kości powinno się koncentrować na poprawie jakości życia oraz zapobieganiu bólowi. Powinno ono obejmować interwencje o wysokiej skuteczności oraz bezpieczeństwie. Dostępne obecnie terapie nie są w stanie przedłużyć życia u pacjentów z licznymi i objawowymi przerzutami do kości. [32]

[REDACTED]

Podawanie dożylnych bisfosfonianów pacjentom z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości jest rekomendowane w przypadku, gdy paliatywna radioterapia i konwencjonalna terapia przeciwbólowa nie są wystarczające. [28]

[REDACTED]

Nie rekomenduje się stosowania bisfosfonianów w celu zapobiegania lub redukcji powikłań przerzutów do kości u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne.

Stosowanie bisfosfonianów w celu łagodzenia bólu może być rozważane u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne, w sytuacji nieskuteczności innych opcji terapeutycznych (analgetyki, radioterapia paliatywna). Droga podania (doustna, dożylna) powinna zostać dostosowana do oczekiwań chorego oraz kosztów. [34]

[REDACTED]

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym w Polsce zaleca się stosowanie:

[REDACTED]

Stosowanie kłodronianu u chorych na RGK w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione, ponieważ lek jest nieskuteczny w redukcji niepożądanych zdarzeń kostnych. [35]

**3.6. Podsumowanie**

- Rekomendacje dotyczące stosowania leków wpływających na strukturę kości u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości [REDACTED] nie są jednolite.
- Najnowsze wytyczne międzynarodowe [REDACTED] rekomendują [REDACTED] Jednocześnie w porównaniu [REDACTED] denosumab został uznany za lek o udowodnionej wyższej skuteczności.

[REDACTED]

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (ATC: M05 BX 04)

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

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

**Dawkowanie i sposób podawania:** zalecana dawka to 120 mg. Lek podawany jest podskórnie co 4 tygodnie w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Konieczna jest suplementacja wapnia (500 mg) i witaminy D (400 IU), chyba że doszło do wystąpienia hiperkalcemii. [4, 5]

**Działania niepożądane:**

- **obserwowane bardzo często:** biegunka, duszność
- **obserwowane często:** hipokalcemia, hipofosfatemia, nadmierna potliwość, ekstrakcja zęba, osteonekroza szczęki/zuchwy [5]

**Rejestracja:** pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu XGEVA® zostało wydane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w dniu 18 listopada 2010 roku, natomiast przez Komisję Europejską w dniu 11 lipca 2011 [4, 5].

[Redacted]

### 5.1. Kwas zoledronowy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Klodronian

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**5.3. Pamidronian**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Celem [REDAKTOWANE] jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy oraz szacunkowej ilości i jakości dostępnych źródeł danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Wstępną ocenę kliniczną denosumabu przeprowadzono w oparciu o wyniki badań pierwotnych, natomiast w przypadku pozostałych opcji terapeutycznych stosowanych w celu zapobiegania powikłaniom kostnym korzystano z wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy).

[REDAKTOWANE]

Przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie wybranych baz informacji medycznej w celu zidentyfikowania przeglądów systematycznych ukierunkowanych na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków [REDAKTOWANE] stosowanych w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Ponadto, dodatkowo poszukiwano badań randomizowanych dotyczących denosumabu w analizowanej populacji.

### **6.3. Kryteria włączenia badań pierwotnych do wstępnej analizy klinicznej**

#### **Populacja**

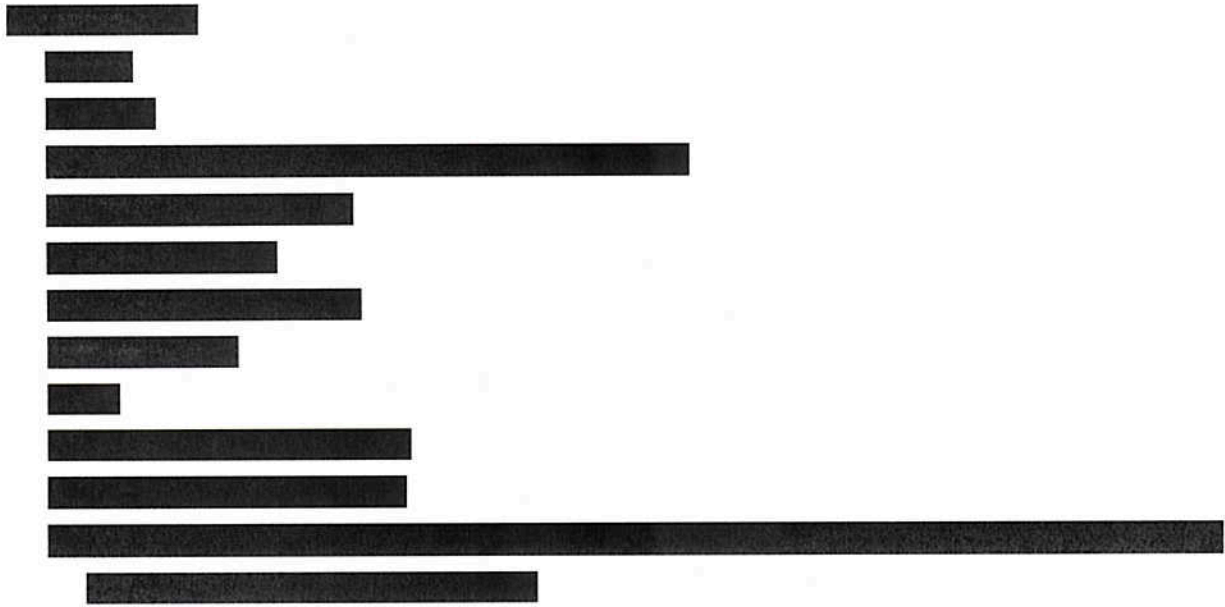
- pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości

#### **Interwencja**

- denosumab

#### **Komparatory**

- klodronian
- pamidronian
- kwas zoledronowy
- placebo/brak leczenia



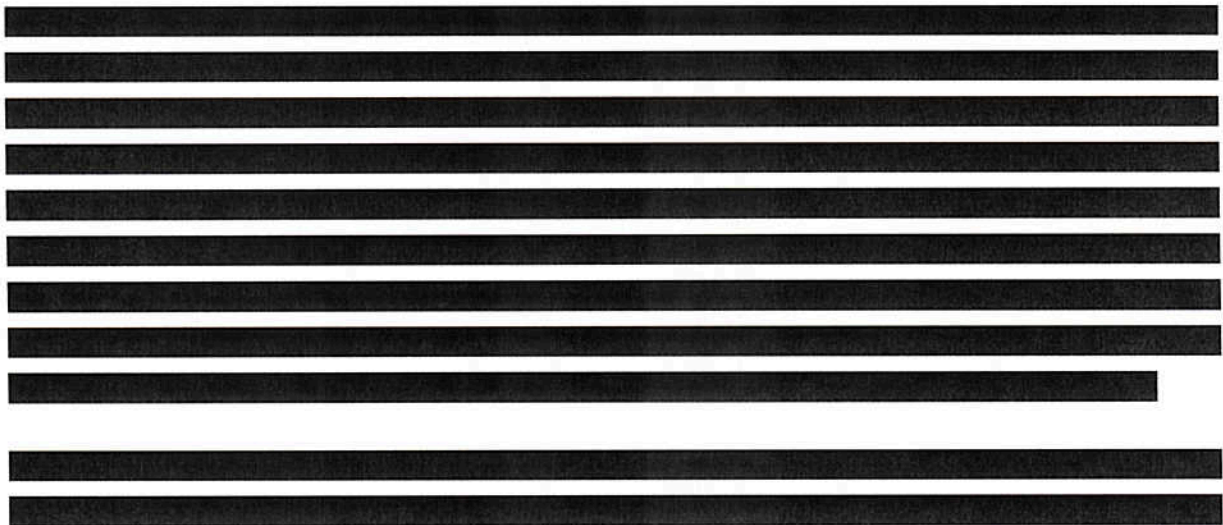
**Metodyka badań klinicznych**

- przeglądy systematyczne
- randomizowane badania kliniczne

**6.4. Zestawienie badań wykorzystanych we wstępnej analizie klinicznej**






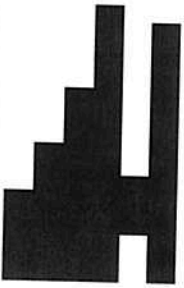








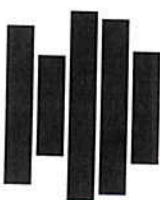



**6.4.1. Denosumab**

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Zidentyfikowano 2 badania randomizowane (Fizazi 2009a [44], Fizazi 2011 [45]) porównujące denosumab z aktywnymi komparatorami w analizowanej populacji chorych.



[REDACTED]

Tabela 3

Pozostałe interwencje w wyniku niesystematycznego przeglądu baz informacji medycznej oraz referencji odnalezionych wytycznych, zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny (Yuen 2006 [47]) dotyczący zastosowania bisfosfonianów [REDACTED] w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Uwzględniono badania z randomizacją obejmujące porównanie bisfosfonianów (bez względu na drogę podania, dawkę czy czas trwania terapii) z placebo lub brakiem leczenia i między sobą w odniesieniu do bólu, SRE, zgonów z powodu raka gruczołu krokowego, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie, jakości życia, stanu ogólnego oraz działań niepożądanych. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 4

█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█




[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Oceny wpływu potencjalnych komparatorów na powikłania kostne w populacji mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości dokonano na podstawie [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**6.5.3. Podsumowanie wyników wstępnej analizy klinicznej**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

---

**7. FINASOWANIE LEKÓW WPLYWAJĄCYCH NA METABOLIZM KOSTNY**

**7.1. Status refundacyjny**

Produkt leczniczy XGEVA® nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych. [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

Tabela 5  
[Redacted]

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

## 7.2. Rekomendacje agencji HTA

Przeszukano strony internetowe agencji HTA w poszukiwaniu stanowisk dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w [REDACTED] z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Poszukiwano rekomendacji wydanych przez [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 7.3. Analiza kosztów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 8


## 8. AKTUALNA PRAKTYKA W POLSCE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

## 9. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTM, oceniana interwencja powinna zostać porównana z technologią lub technologiami uznanymi za:

- zgodne ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego,
- najskuteczniejszymi,
- najtańszymi,
- najczęściej stosowanymi. [67]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 10. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 10.1. Populacja

Populację docelową dla denosumabu (XGEVA®) stanowią będą pacjenci z rakiem hormonoopornym gruczołu krokowego z przerzutami do kości, u których preparat ten stosowany jest w zapobieganiu SRE. [4, 5]

### 10.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest **denosumab** podawany co 4 tygodnie, podskórnie w dawce wynoszącej 120 mg.

### 10.3. Komparatory

W analizach HTA dla populacji z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości denosumab w pierwszej kolejności należy porównać z kwasem zolendronowym, jako jedynym preparatem o potwierdzonej skuteczności w tym wskazaniu w odniesieniu do występowania powikłań kostnych (ogółem, oraz poszczególnych typów) oraz redukcji bólu. Dodatkowymi komparatorami powinny być natomiast pamidronian i kłodronian, jako terapie o wątpliwej skuteczności, ale najczęściej stosowane w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

---

## 11. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

### 11.1. Analiza kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## 11.2. Analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

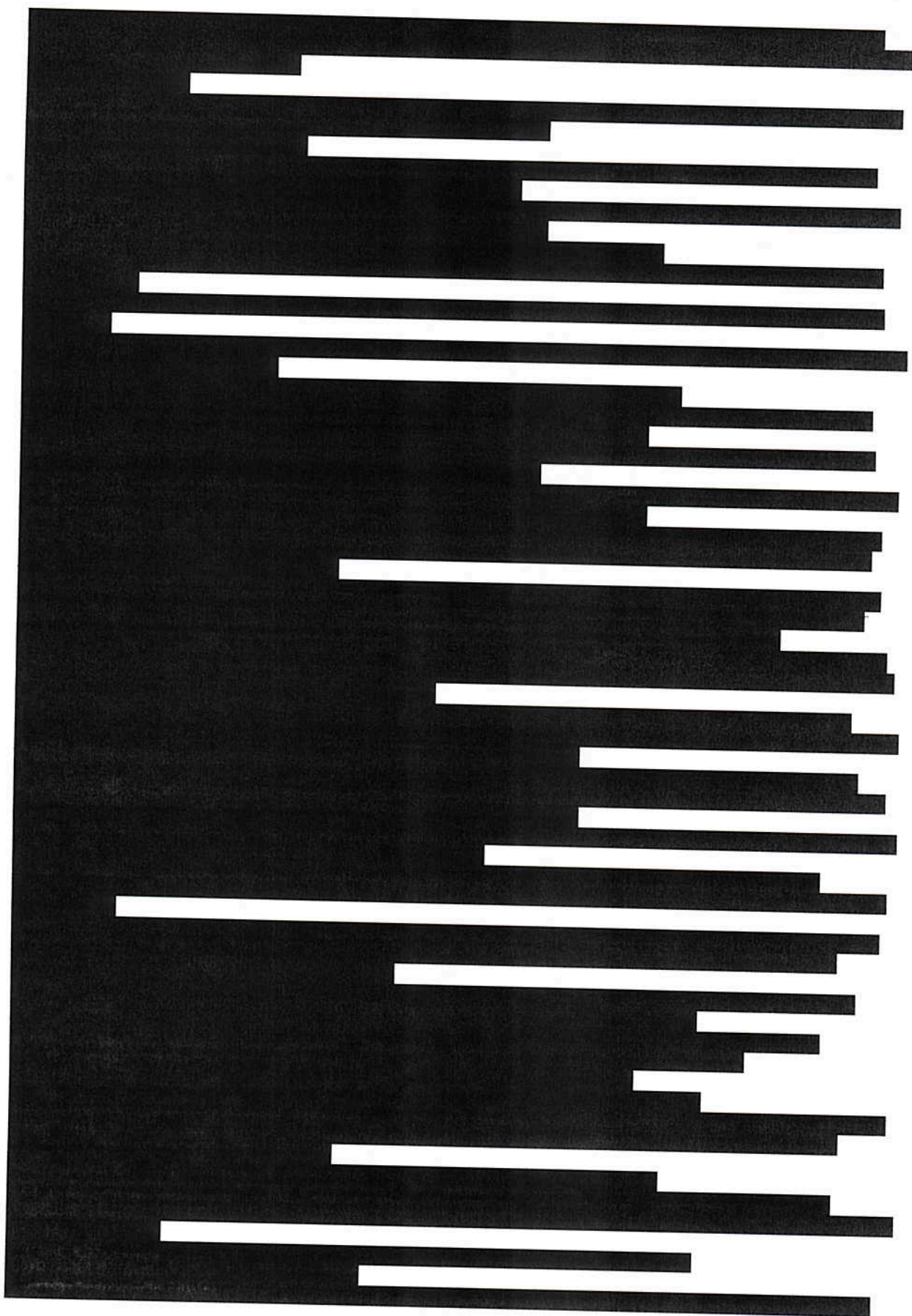
[Redacted text block]

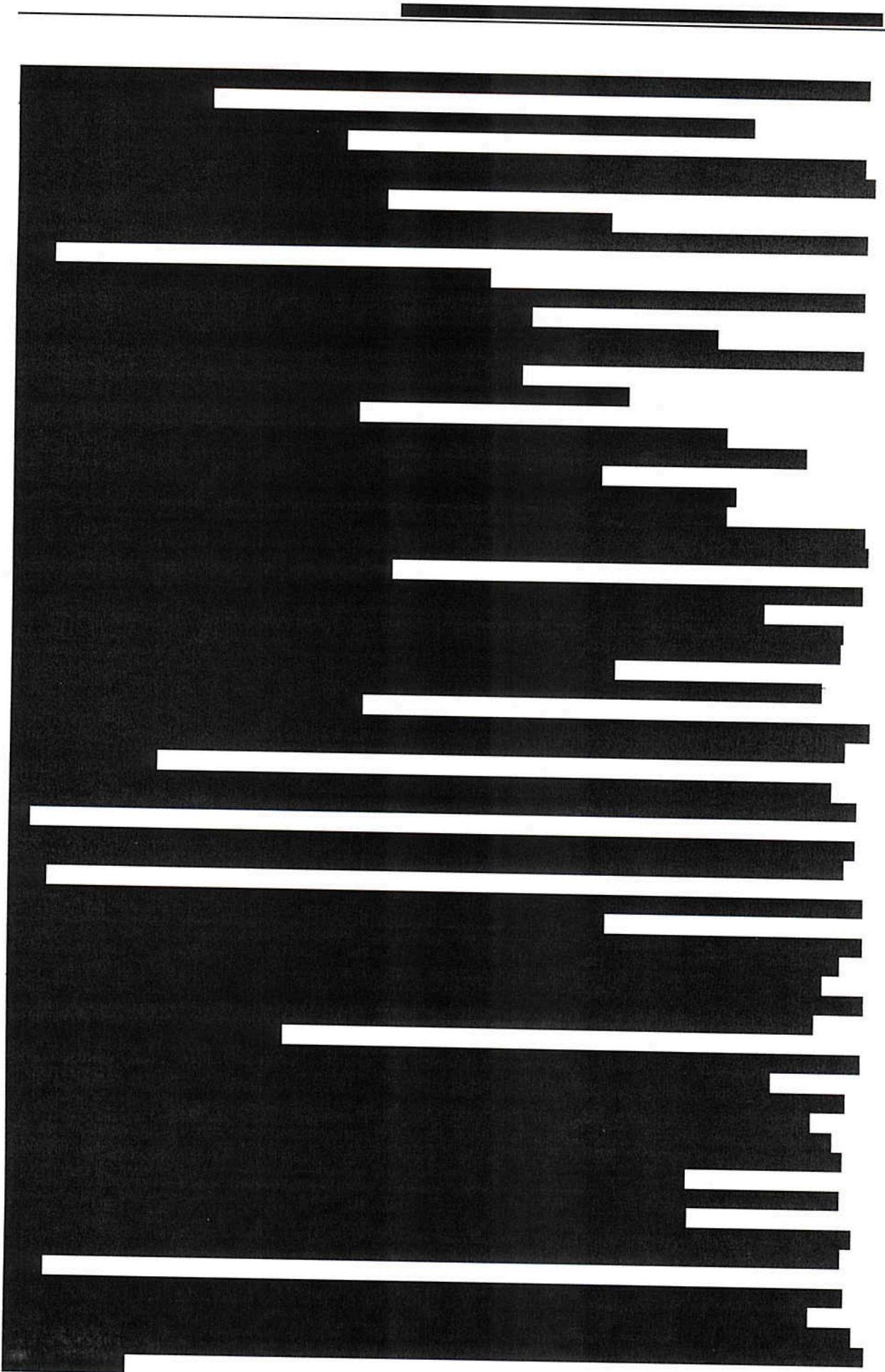
[Redacted text block]

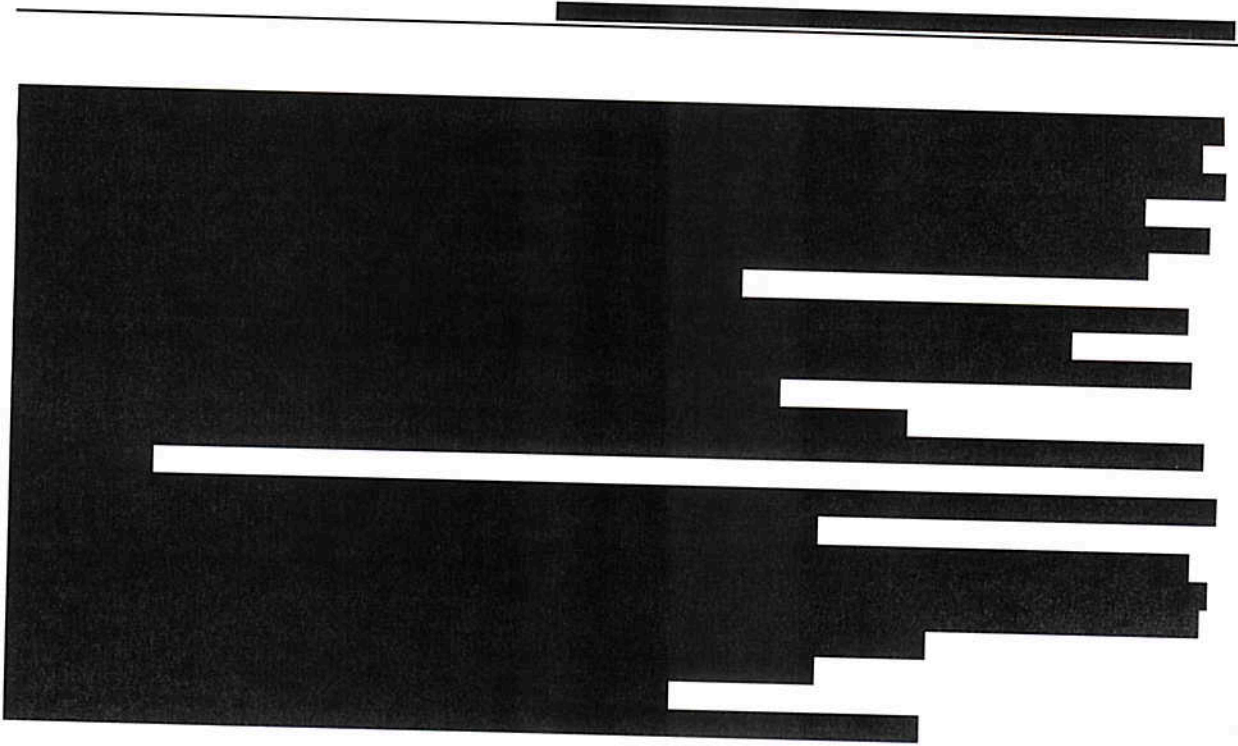


---

## 12. BIBLIOGRAFIA

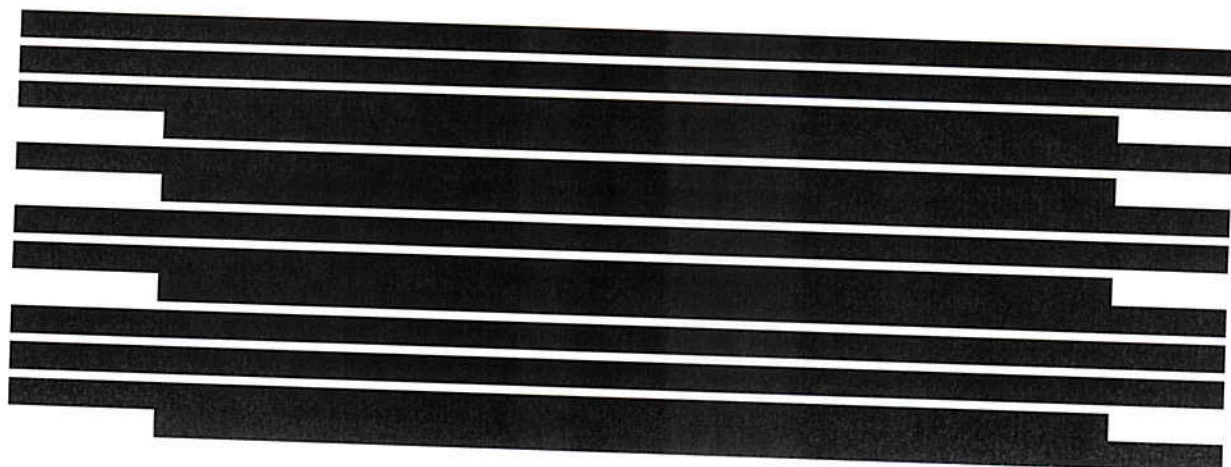






---

**13. SPIS TABEL**

A table with approximately 10 rows and 2 columns. The entire content of the table is obscured by thick black horizontal bars, making the data completely illegible.

---

14. ANEKS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]