



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: leczenie
dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami
funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na
poziomie $\leq 60\text{ml/min}$,
u których wystąpiły przerzuty do kości**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-32/2014

Data ukończenia: 09 marca 2015

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Amgen Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Wykaz skrótów

ACN – (ang. <i>Australian Cancer Network</i>) – australijska organizacja zrzeszająca onkologów
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS – (ang. <i>Alberta Health Services</i>) organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
ASCO – (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>) Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AUA – (ang. <i>American Urological Association</i>) Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
BOGOCOA – (ang. <i>Bone Oncology Group of Chinese Orthopedic Association</i>) grupa onkologów zajmujących się przerzutami do kości w ramach chińskiego stowarzyszenia ortopedycznego)
BP – bisfosfoniany;
BPI – (ang. <i>Brief Pain Inventory</i>) Krótki Inwentarz Bólu;
CADTH – (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CCO – (ang. <i>Cancer Care Ontario</i>) organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CICr – klirens kreatyniny
CRD – (ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>) Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRPC - (ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>) hormonooporny rak gruczołukorkowego
CTCAE - (ang. <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>)
DEN - denosumab
EAU – (ang. <i>European Association of Urology</i>) Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
ECOG - (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EEP – (ang. <i>European Expert Panel</i>) europejski panel ekspercki
EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków
ESMO – (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>) Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FACT-G – (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General instrument</i>) kwestionariusz oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w terapii nowotworowej
FDA – (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS – (fr. <i>La Haute Autorité de Santé</i>) francuska agencja oceny technologii medycznych
HCM – (ang. <i>Hypercalcemia</i>) – hiperkalcemia
HIFU (ang. <i>high-intensity focused ultrasound</i>)
HR – (ang. <i>hazard ratio</i>) hazard względny
IBA – ibadronian
ITT – (ang. <i>intention to treat</i>) analiza zgodna z intencją leczenia;
KCRNC – (ang. <i>Kidney Cancer Research Network of Canada</i>) kanadyjska organizacja ds. badań dotyczących raka nerki
KLO - klodronian
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – 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.)
MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NCCN – (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

NDRP – niedrobnokórkowy rak płuca (ang. non-small cell lung cancer - NSCLC)

NHS – (ang. *National Health Service*) brytyjski system służby zdrowia

NICE – (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

ONJ – (ang. *osteonecrosis of the jaw*) – martwica kości szczęki

PAM - pamidronian

PBAC – (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) australijska agencja oceny technologii medycznych

PLC – placebo

PUO - Polska Unia Onkologii

RANK – (ang. *receptor activator for nuclear factor κ B*) – receptor aktywujący jądrowy czynnik NF κ B

RANKL – (ang. *receptor activator for nuclear factor κ B ligand*) receptor aktywujący ligand jądrowego czynnika NF κ B

RCT – (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane badanie kliniczne

RGK – rak gruczołu krokowego

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SEOM – (ang. *Spanish Society of Medical Oncology*) Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej

SIGN – (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) organizacja tworząca szkockie wytyczne międzyuczelniane

SMC – (ang. *Scottish Medicines Consortium*) Szkockie Konsorcjum ds. Leków

SMR – (ang. *skeletal morbidity rate*) wskaźnik chorobowości kostnej;

SRE – (ang. *skeletal related events*) powikłania kostne;

TEAEs - (ang. *treatment-emergent adverse event*) zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia;

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

TK – tomografia komputerowa;

URPLWIMB - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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.)

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.)

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 – kwas zoledronowy

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
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	12
2.4. Problem zdrowotny.....	14
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
3. Ocena analizy klinicznej	16
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	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	30
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	45
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	53
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	54
4. Ocena analizy ekonomicznej	56
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	56
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	57
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	61
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	61
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	61
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	63
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	65
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	69
5. Ocena analizy wpływu na budżet	70

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	76
5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	76
5.2.2. Obliczenia własne Agencji	81
5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	83
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	85
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	85
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	86
9.1. Rekomendacje kliniczne	86
9.2. Rekomendacje refundacyjne	86
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	88
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	89
11. Opinie ekspertów	91
12. Kluczowe informacje i wnioski	93
13. Źródła	97
14. Załączniki	99

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie $\leq 60\text{ml}/\text{min}$, u których wystąpiły przerzuty do kości

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

04.08.2014, pismo znak MZ-PLR-4610-
109(1)/MKR/14

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); roztwór do wstrzykiwań; 120mg/1,7 ml; 1 fiol.; EAN: 5909990881789

Wnioskowane wskazanie:

leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie $\leq 60\text{ml}/\text{min}$, u których wystąpiły przerzuty 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
x 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)

ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Xgeva (denosumab), EAN: 5909990881789:

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. Domaniewska 50, Tulipan House, 02-672 Warszawa, Polska

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: Brak

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Kwas Zoledronowy

1. Medac - Acidum Zoledronicum Medac
2. Novartis Europharm – Zometa
3. Alvogen – Desinobon
4. Glenmark – Fayton
5. Egis – Osporil
6. Symphar – Symblasta, Symdronic
7. Pharmaswiss – Zendractin
8. Actavis – Zerlinda
9. Vipham – Zolako
10. Accord Healthcare - Zoledronic Acid Accord
11. Actavis - Zoledronic Acid Actavis
12. Agila Specialties - Zoledronic Acid Agila
13. Farmaprojects - Zoledronic Acid Farmaprojects
14. Fresenius Kabi - Zoledronic Fresenius Kabi
15. Hospira – Zoledronic Acid Hospira
16. Mylan - Zoledronic Acid Mylan
17. Neogen - Zoledronic Acid Neogen
18. Noriderm - Zoledronic Acid Noriderm
19. Pfizer - Zoledronic Acid Pfizer
20. Polpharma - Zoledronic Acid Polpharma
21. Sandoz - Zoledronic Acid Sandoz
22. Strides Arcolab - Zoledronic Acid Strides
23. Teva - Zoledronic Acid Teva
24. Zentiva - Zoledronic Acid Zentiva
25. Fair-med Healthcare - Zoledronic Fair-med
26. Vipham - Zomikos

Kwas Pamidronowy

1. Medac - Pamidronat
2. Agila Specialties - Pamidroante Disodium Agila
3. Vipham – Pamifos
4. Hospira – Pamisol
5. Chiesi - Pamitor

Kwas klodronowy

1. Bayer – Bonefos
2. Actavis - Sindronat

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Dnia 4 września 2014 r. pismem znak MZ-PLR-46010-109(1)/MKR/14, Agencja otrzymała zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego:

- Xgeva (denosumab); roztwór do wstrzykiwań; 120mg/1,7 ml; 1 fiol.; EAN: 5909990881789, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości.

Wraz z pismem zleającym przekazano komplet analiz HTA:

- Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. ██████████
██████████ Warszawa, 9 czerwca 2014;
- Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza ekonomiczna. ██████████
██████████ Warszawa, 9 czerwca 2014;
- Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████
Warszawa, 21 maja 2014;
- Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza racjonalizacyjna. ██████████
██████████ Warszawa, 21 maja 2014.

W związku z przekazaną Ministerstwu Zdrowia przez Agencję dnia 13 października 2014 r. informacją o stwierdzonych niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. 2012 poz. 388), dnia 13 października 2014 pismem znak MZ-PLR-4610-109(2)/MKR/2014 Ministerstwo Zdrowia wezwało firmę Amgen Sp. z o.o do złożenia stosownych uzupełnień analiz. W odpowiedzi na pismo firmy Amgen Sp. z o.o przekazane dnia 29 października 2014 r. jako odpowiedź na ww. wezwanie Ministerstwa Zdrowia., dnia 3 listopada 2014 r. Ministerstwo Zdrowia pismem znak MZ-PLR-4610-109(4)/MKR/14 ponownie wezwało Wnioskodawcę do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, wskazujące na bezwzględną konieczność przyjęcia jako komparatorów bisfosfonianów.

W odpowiedzi na wniosek Strony postępowania złożony dnia 3 listopada 2014 r., dnia 4 listopada 2014 r. pismem: MZ-PLR-4610-109(5)/MKR/14, Ministerstwo Zdrowia poinformowało Wnioskodawcę o postanowieniu o zawieszeniu postępowania administracyjnego dotyczącego objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu.

Dnia 2 marca 2015 r. pismem znak MZ-PLR-4610-109(6)/MKR/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało postanowienie o podjęciu na wniosek strony z dnia 25 lutego 2015 r. postępowania administracyjnego w sprawie przedmiotowego wniosku.

Dnia 4 marca 2015 r. pismem znak MZ-PLR-4610-109(7)/MKR/154 Agencja otrzymała z Ministerstwa Zdrowia wyjaśnienia Wnioskodawcy złożone dnia 3 marca 2015 r. w odpowiedzi na wezwanie Ministerstwa Zdrowia z dnia 3 listopada 2014 r. w sprawie uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wraz z dokumentem zaktualizowanej analizy racjonalizacyjnej (Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza racjonalizacyjna. ██████████
██████████, Warszawa, 29 października 2014). W poniższej tabeli opisano szczegółowy wykaz niezgodności analiz Wnioskodawcy względem wymagań minimalnych pozostający po złożeniu przez Wnioskodawcę uzupełnień dnia 3 marca 2015 r. wraz z komentarzem.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Wybór jako technologii opcjonalnej leczenia objawowego jest nieuzasadniony, ponieważ w chwili obecnej istnieją, aż trzy refundowane technologie opcjonalne (bisfosfoniany: kwas zoledronowy, kwas pamidronowy, kwas klodronowy), z którymi należałoby porównać produkt leczniczy Xgeva. Wybór komparatora w analizie klinicznej, analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet jest błędny, a więc niespełnione są (§ 2, § 4. ust.1 pkt 4 lit b, § 4. ust.1 pkt 2, § 4. ust. 3 pkt 1, § 5. ust. 2, § 5. ust. 3, § 5. ust. 4, § 5. ust. 5, § 5. ust. 7, § 5. ust. 9, § 5. ust. 11, § 6. ust. 1, § 6. ust. 2, § 6. ust. 3, § 6. ust. 4 Rozporządzenia).	NIE	Wnioskodawca podtrzymuje stanowisko, iż dla wnioskowanej populacji chorych nie istnieje alternatywa terapeutyczna inna niż denosumab. Uznaje, iż wybór leczenia objawowego jako komparatora jest zatem w pełni uzasadniony. Agencja podtrzymuje swoje stanowisko o zasadności uznania bisfosfonianów jako komparatorów dla denosumabu w ocenianej populacji. W związku z powyższym Agencja przedstawiła dyskusję wyboru komparatorów w rozdziale 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy oraz stosowne obliczenia własne.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Brak informacji o klirense. (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	Brak uwag.
Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) np. nie wyszczególniono założeń, jakie przyjęto do przeprowadzenia prognozy wielkości zrefundowanych miligramów poszczególnych substancji (Bosentanum, Anagrelidum, Lamivudinum).	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca przekazał dokument uwzględniający zmiany.

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

Produkt leczniczy Xgeva (denosumab) był już dwukrotnie przedmiotem oceny Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji we wskazaniach obejmujących wskazanie wnioskowane. Zarówno RP, jak i Prezes Agencji rekomendowali 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 oraz nie rekomendowali objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, z uwagi na brak danych dotyczących efektywności kosztowej tej technologii. Szczegółowy opis powyższych stanowisk zamieszczono w tabeli poniżej.

Ponadto, denosumab był przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz Prezesa Agencji w innych wskazaniach nie obejmujących wskazania wnioskowanego.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2012 z dnia 3 września 2012 r Rekomendacja 51/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r. w XGEVA (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości"	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE, <i>skeletal-related events</i>) u chorych na RGK (raka gruczołu krokowego) z przerzutami do kości, z uwagi na brak danych dotyczących efektywności kosztowej tej technologii <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznaje, że wyniki ostatnio opublikowanych randomizowanych badań klinicznych i ich metaanalizy dowodzą, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości Xgeva (denosumab) jest skuteczniejszy w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) od placebo i nieznacznie bardziej skuteczny niż	<u>Zalecenia:</u> nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego w XGEVA (denosumab) <u>Uzasadnienie:</u> Wyniki dostępnych randomizowanych badań klinicznych wskazują, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości Xgeva (denosumab) jest lekiem nieznacznie skuteczniejszym w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) w porównaniu do kwasu zoledronowego. Jednakże nie uzyskano potwierdzenia efektywności kosztowej preparatu Xgeva (denosumab) w porównaniu z leczeniem objawowym w przedmiotowym wskazaniu. Zdaniem Prezesa Agencji właściwa analiza problemu powinna obejmować kierunkową analizę obejmującą porównanie kosztów

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

	<p>jedyny skuteczny w tym zastosowaniu bisfosfonian, Zometa (kwas zoledronowy). Poprzednia opinia Rady uznała, że leczenie Zometą znajduje się powyżej progu efektywności kosztowej. Aktualny brak danych dotyczących efektywności kosztowej Xgevy w porównaniu z leczeniem objawowym uniemożliwia wydanie pozytywnej rekomendacji.</p>	<p>leczenia denosumabem vs leczenie objawowe. Wyniki takiej analizy byłyby użyteczne zwłaszcza w świetle danych, iż oceniana technologia nie wydłuża całkowitego przeżycia, a jedynie czas do pierwszego SRE oraz wielokrotnych SRE w porównaniu do leczenia kwasem zoledronowym.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 30/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r.</p> <p>W sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „denosumab we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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>	<p><u>Zalecenia:</u> 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> Prezes Agencji 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 klodronowego, który zgodnie z opinią Krajowego Konsultanta w zakresie onkologii klinicznej jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w Polsce w przedmiotowym wskazaniu.</p>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W poniższej tabeli zebrano stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dla kwasu zoledronowego. Łącznie, zidentyfikowano 2 rekomendacje Prezesa Agencji i 4 stanowiska Rady. Najnowsze rekomendacja Prezesa Agencji oraz Stanowisko Rady Przejrzystości są pozytywne dla finansowania kwasu zoledronowego ze środków publicznych w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Kwas Zoledronowy			
W sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne”	Rekomendacja nr 54/2014 z dnia 24 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2014 z dnia 24 lutego 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Zoledronic acid Actavis. <u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie bisfosfonianów, w tym kwasu zoledronowego, w profilaktyce powikłań kostnych u chorych na nowotwory, jest zalecanym sposobem postępowania zarówno w krajowych, jak i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) z kategorią odpłatności ryczałt oraz w ramach wykazu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z kategorią odpłatności bezpłatnie. Lek powinien być dostępny w ramach istniejących grup limitowych. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci wyników badań RCT potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Stosowanie bisfosfonianów, w tym kwasu zoledronowego, w profilaktyce powikłań kostnych u chorych na nowotwory, jest zalecanym sposobem postępowania zarówno w krajowych, jak i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej.
W sprawie oceny leku Zom kos (kwas zoledronowy) we wskazaniu prewencja powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Zomikos poprzez umieszczenie leku w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową, w grupie innych bisfosfonianów. Warunkiem finansowania leku jest obniżenie jego ceny co najmniej do poziomu efektywności kosztowej lub zastosowanie znacznie efektywniejszych instrumentów dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie:</u> Kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego, w postaci hormonoopornej. Rada uznała, że lek powinien być finansowany w ramach wykazu leków refundowanych, zgodnie z obecną praktyką refundacji innych bisfosfonianów.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zomikos. Warunkiem finansowania leku, poprzez umieszczenie go w wykazie leków refundowanych wydawanych za odpłatnością ryczałtową w grupie innych bisfosfonianów, jest obniżenie kosztów terapii poprzez obniżenie ceny leku lub zastosowanie korzystnych instrumentów dzielenia ryzyka tak, aby uzyskać poziom efektywności kosztowej określony obowiązującymi przepisami prawa. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Zomikos poprzez umieszczenie leku w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową, w grupie innych bisfosfonianów. Kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego, w postaci hormonoopornej.
W sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 70/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia poprzez umieszczenie leku w wykazie leków refundowanych	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia poprzez usunięcie wnioskowanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej i

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

<p>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>Rekomendacja nr 56/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r.</p>	<p>wydawanych za opłatą ryczałtową. Finansowanie powinno być ograniczone do podgrupy chorych z przerzutami do kości hormonoopornego raka gruczołu krokowego. Warunkiem finansowania świadczenia jest znaczne obniżenie ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Kwas zoledronowy jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w prewencji zdarzeń kostnych u chorych na raka gruczołu krokowego. Lek powinien być stosowany u chorych z rakiem hormonoopornym, gdyż takiego wskazania dotyczyło badanie rejestracyjne.</p>	<p>umieszczenie przedmiotowego produktu leczniczego w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową. Równocześnie Prezes Agencji uważa, że finansowanie ze środków publicznych leczenia pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, należy ograniczyć do subpopulacji pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, dla których wnioskowana technologia może przynieść najwięcej korzyści zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 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>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>W sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości oraz w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa®) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, z powodu niepełnych danych na temat efektywności kosztowej. 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> 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. 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>	<p>Brak</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

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. 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). U zdecydowanej większości pacjentów cierpiących na zaawansowane stadium choroby nowotworowej 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). Zabiegi, które mają na celu łagodzenie, zapobieganie lub opóźnianie tego zdarzenia dają możliwość poprawy jakości życia pacjentów (Ford 2011, NCCN 2012, Stanisławowski 2009).

Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SRE, ang. *skeletal-related events*). Niezależnie od patogenezы ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są (Krzakowski 2011, Szczeklik 2014):

- 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.

Przegląd typów nowotworów z częstym rozprzestrzenianiem się do kości

Nowotwór złośliwy sutka (ICD10: C50)

Około 0,5% kobiet z nowotworem złośliwym sutka ma przerzuty w chwili rozpoznania, natomiast u około 4,7% następuje rozwój przerzutów do kości w ciągu pięciu lat. Pojawienie się przerzutów do kości wiąże się z ogólnym zmniejszeniem mediany czasu przeżycia. Jednakże ogólne przeżycie w większym stopniu zależy od obecności przerzutów do narządów mięszzowych. Rak piersi najczęściej rozprzestrzenia się do kości, wątroby, płuc i mózgu (Krzakowski 2011).

Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61)

Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zastłonowe 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. 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 rakiem gruczołu krokowego z obecnością przerzutów do kości, a 5-letnie przeżycie spada z 56% u pacjentów bez przerzutów do 3% u pacjentów z przerzutami kostnymi (Szczeklik 2014).

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34)

Rozprzestrzenianie się nowotworu do kości jest powszechne w przypadku raka płuca. Średnio u około 36% pacjentów z rakiem płuca przerzuty do kości przyczyniają się do wystąpienia wcześniejszego zgonu. Innymi organami, do których rak płuca często nacieka to nadnercza i mózg.

Inne guzy lite

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Prawie każdy nowotwór może powodować przerzuty do kości. Według dostępnych danych około 35-42% spośród wszystkich nowotworów: tarczycy, nerek i pęcherza moczowego może powodować przerzuty do kości. Rak jelita głównie rozprzestrzenia się do wątroby, ale w 6-10% przypadków powoduje także przerzuty do kości. Każdy z nowotworów charakteryzuje się różną klasyfikacją szczegółową, patofizjologią i różnym sposobem leczenia czy odmiennym rokowaniem (Ford 2011).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania,	Xgeva; roztwór do wstrzykiwań; 120 mg/1,7 ml; 1 fiol.; kod EAN: 5909990881789
Substancja czynna	denosumab
Droga podania	podskórnice
Mechanizm działania	Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 13 lipca 2011 2. j.w.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu XGEVA wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Zapobieganie powłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości. Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężka, nieleczona hipokalcemia.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Odrębna grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W toku procesu analitycznego odnaleziono łącznie 29 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wytycznych leczenia chorych z przerzutami do kości (data ostatniego wyszukiwania Agencji 06.03.2015 r.), w tym:

- przerzutów guzów litych ogółem do kości (7 rekomendacji): ESMO 2014, PUO 2013, ESMO 2012, SEOM 2012, BOGOCOA 2010, NICE 2008, IEP 2008;
- raka piersi (5 rekomendacji): NICE 2014, NCCN 2014, AHS 2012, ESMO 2012, ASCO 2011;
- raka gruczołu krokowego (8 rekomendacji): AUA 2014, EAU 2014, NCCN 2014, NICE 2014, AHS 2013, ESMO 2013, SEOM 2012, ACN 2010;
- raka płuc (4 rekomendacje): NCCN 2014, ESMO 2014, SIGN 2014, EEP 2009;
- raka nerek (4 rekomendacje): NCCN, EAU 2013, KCRNC 2013, ESMO 2012,
- raka pęcherza moczowego (1 rekomendacja): EAU 2014.

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u chorych z przerzutami guzów litych do kości: **denosumabu** oraz **bisfosfonianów** (tj. kwas zoledronowy, pamidronian, klodronian, które należą do interwencji refundowanych oraz kwas ibandronowy) w zapobieganiu lub leczeniu powikłańm kostnym. W przerzutowym raku gruczołu krokowego do kości zalecany jest jedynie kwas zoledronowy wśród bisfosfonianów oraz denosumab. W badaniach klinicznych wykazano, że leki te istotnie wydłużają czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego, przy czym liczne badania kliniczne potwierdzają, że w przypadku denosumabu opóźnienie wystąpienia SRE jest większe niż w przypadku kwasu zoledronowego.

Wytyczne wskazują, że u pacjentów z poziomem kreatyniny w surowicy powyżej 60 ml/min, nie są wymagane jakiegokolwiek zmiany w dawkowaniu czy czasie trwania infuzji. Natomiast stężenie kreatyniny w surowicy należy kontrolować przed podaniem każdej dawki ze względu na możliwość wystąpienia toksyczności w obrębie nerek (ASCO 2011, NCCN 2014). Zgodnie z zaleceniami terapię bisfosfonianami można rozpocząć, gdy początkowy klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min (umiarkowana niewydolność nerek) jednak dawka musi zostać zmodyfikowana.

W przypadku chorych leczonych bisfosfonianami, u których wystąpiło pogorszenie czynności nerek bez określonej przyczyny, zalecane jest wstrzymanie podawania bisfosfonianów. Również u chorych z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min (ciężka niewydolność nerek) zaleca się wstrzymanie leczenia. Jednak 2 rekomendacje (NCCN 2014) nie zalecają stosowania zarówno bisfosfonianów jak i denosumabu w przypadku klirensu kreatyniny < 30 ml/min.

W polskich wytycznych można znaleźć informacje, że głównym przeciwwskazaniem do podawania bisfosfonianów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $> 3,0$ mg/dl – PUO 2013, NCCN 2014). Aby uniknąć rozwoju nefrotoksyczności, chorzy przed podaniem bisfosfonianów powinni zostać nawodnieni, a poziom kreatyniny powinien być stale monitorowany. U chorych z upośledzeniem czynności nerek zalecane jest dostosowanie dawki bisfosfonianów, wydłużenie czasu ich infuzji lub też wybór innej terapii np. denosumabu. W przypadku podawania denosumabu u chorych z zaburzeniami czynności nerek, nie jest wymagane dostosowanie dawki. Dodatkową korzyścią ze stosowania denosumabu jest możliwość podawania go pacjentom poddawany hemodializom.

Zgodnie z wytycznymi zaleca się dodatkową suplementację związkami wapnia i witaminą D₃ zarówno podczas terapii z użyciem zarówno bisfosfonianów, jak i denosumabu. Przy stosowaniu bisfosfonianów oraz denosumabu należy ponadto pamiętać, że ich przyjmowanie może wiązać się z wystąpieniem martwicy kości szczęki. Ponieważ prawdopodobieństwo wystąpienia martwicy kości szczęki wzrasta przy złym stanie uzębienia oraz przeprowadzaniu zabiegów stomatologicznych w czasie leczenia, wytyczne zalecają przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego i wyleczenie aktywnych zakażeń w jamie ustnej przed rozpoczęciem terapii. Dodatkowo w trakcie leczenia chorzy powinni dbać o higienę jamy ustnej i jeśli to możliwe powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Wytyczne zalecają także, aby przed rozpoczęciem leczenia denosumabem lub bisfosfonianami wykonać wstępną ocenę stężenia wapnia, elektrolitów, fosforanów, magnezu, hematokrytu i hemoglobiny oraz aby regularnie je kontrolować w trakcie leczenia ze względu na odnotowane przypadki hipofosfatemii i hipokalcemii. Zalecana jest także kontrola stężenia kreatyniny każdorazowo przed podaniem bisfosfonianów z uwagi na ich możliwą toksyczność w obrębie nerek.

Tabela 7 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczące zasad postępowania w zapobieganiu powikłań kostnych z przerzutami guzów litych do kości

Kraj / region	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Guzy lite		
Polska	PUO 2013	<p><u>Tematyka wytycznych</u> Aktualne standardy postępowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym</p> <p>Nowotwory płuca i opłucnej: NDRP – IV stopień</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Radioterapia - wskazaniem do paliatywnej RT są także objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) lub kościach. Napromienianie należy również rozważyć u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami do kości. ✓ Leczenie antyosteolityczne - Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może opóźnić występowanie kostnych powikłań. <p>Rak piersi: leczenie anti-HER2</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bisfosfoniary stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań, a także zmniejszają nasilenie bólu i wpływają na poprawę jakości życia chorych. W leczeniu przerzutów do kości bisfosfoniary należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Głównym przeciwwskazaniem do podawania bisfosfoniarów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl). Jeśli to możliwe, bisfosfoniary należy łączyć z leczeniem przyczynowym. Podczas stosowania tych leków należy w odstępach 2–3-miesięcznych oceniać stężenie kreatyniny i stan kości żuchwy. Wyniki dotychczasowych badań nie uzasadniają stosowania bisfosfoniarów w uzupełniającym leczeniu chorych z prawidłową masą kostną. Dawkowanie: PAM: 90 mg <i>i.v.</i> (wlew przynajmniej 90-minutowy) co 28–42 dni lub 60 mg <i>i.v.</i> co 21 dni; KLO: 1500 mg <i>i.v.</i> (wlew przynajmniej 2-h) co 28–42 dni lub 1600 mg <i>p.o.</i> (w 1–2 dawkach) codziennie; ZOL: 4 mg <i>i.v.</i> (wlew 15-minutowy) co 28–42 dni. ✓ Denosumab zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem, ale bez istotnych różnic pod względem czasu przeżycia. Podczas stosowania denosumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występuje hipokalcemia, natomiast nie <u>ma potrzeby modyfikowania dawki w niewydolności nerek</u>. Z tego powodu denosumab może być rozważany <u>u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfoniarów (niewydolność nerek)</u>. Denosumab należy kojarzyć z preparatami wapnia i witaminą D. Dawkowanie: 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej. ✓ Paliatywna RTH (w tym RTH stereotaktyczna) m.in. pojedynczych lub nielicznych bolesnych przerzutów do kości (w mnogich bolesnych przerzutach zaleca się leczenie radioizotopami), zagrażających złamaniami przerzutów w podporowych odcinkach układu kostnego oraz zespołów uciskowych o różnych lokalizacjach. ✓ Chirurgiczne leczenie obejmuje zabiegi łagodzące, na przykład wykonanie zespołów patologicznych złamań kości. ✓ Małoinwazyjne metody miejscowego leczenia tj. termoablacja falami radiowymi, krioterapia, HIFU (<i>high-intensity focused ultrasound</i>), które mogą być wykorzystywane w miejscowym leczeniu ognisk przerzutowych. <p>Rak gruczołu krokowego</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Kwas zoledronowy stosowany w dawce 4 mg <i>i.v.</i> co 4 tygodnie u chorych na <u>opornego na kastrację RGK</u> z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (<u>nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym HTH</u>) opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych (różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow). Nepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia kwasem zoledronowym występują u 33% chorych vs 45% chorych nieotrzymujących bisfosfonianu. Leczenie bisfosfonianem nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego i na jakość życia chorych. <u>Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek</u>. Stosowanie kłodronianu lub pamidronianu u chorych na RGK w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione ze względu na brak działania zmniejszającego ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych. ✓ Denosumab w porównaniu z zoledronianem wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediany: 21 i 17 miesięcy), nie wpływając na parametry przeżycia lub jakość życia. U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13% vs 6%). Lek stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie. Denosumab w porównaniu z placebo nieznacznie opóźnia wystąpienie przerzutów do kości (mediany: 29,5 i 25,2 miesiąca) u chorych na opornego na kastrację RGK bez obecności przerzutów, jednak nie wpływa na czas przeżycia całkowitego (mediany: 43,9 i 44,8 miesiąca). U około 5% osób leczonych tym lekiem wystąpiła martwica kości szczęki

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Europa	ESMO 2014a	<p>Hamujące aktywność osteoklastów bisfosfoniany oraz denosumab, stanowią ważną formę leczenia chorych, u których występują guzy lite dające przerzuty do kości. Leki te opóźniają wystąpienie powłkań kostnych, przynoszą ulgę w zakresie objawów choroby oraz wpływają na poprawę jakości życia chorych.</p> <p>W grupie bisfosfonianów, kwas zoledronowy jest najskuteczniejszą substancją leczniczą zapobiegającą powłkaniom kostnym związanych z przerzutami do kości.</p> <p>Denosumab wykazuje większą skuteczność w porównaniu do kwasu zoledronowego w zapobieganiu powłkaniom kostnym u chorych, u których występują guzy lite.</p> <p>W chwili rozpoznania przerzutów do kości zalecane jest rozpoczęcie terapii ukierunkowanej na kości (m.in. podanie bisfosfonianów lub denosumabu). Terapia ta powinna być kontynuowana w czasie całego czasu trwania choroby.</p> <p>U chorych na raka piersi lub opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, u których występują przerzuty do kości zalecane jest rozpoczęcie terapii z udziałem denosumabu lub kwasu zoledronowego bez względu na to, czy choroba przebiega objawowo czy nie.</p> <p>W przypadku chorych na zaawansowanego raka płuca, raka nerki lub inny guz lity dający przerzuty do kości, podanie kwasu zoledronowego lub denosumabu rekomendowane jest wyłącznie, gdy przewidywana długość życia chorych przekracza 3 miesiące oraz istnieje wysokie ryzyko rozwoju powłkań kostnych.</p>
Europa	ESMO 2012b	<p>W dwóch badaniach przeprowadzonych dla denosumabu wykazano, że istotnie statycznie bardziej wydłuża on czas do wystąpienia pierwszego powłkania kostnego niż kwas zoledronowy u chorych na raka gruczołu krokowego lub raka piersi, u których doszło do rozwoju przerzutów do kości. Jednak w badaniu przeprowadzonym dla chorych z przerzutami do kości powstającymi w przebiegu innych guzów litych niż rak piersi i rak gruczołu krokowego denosumab wykazał skuteczność nie gorszą od skuteczności kwasu zoledronowego.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania denosumabu konieczne jest przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie denosumabu jako alternatywy dla bisfosfonianów chorych z guzami litymi z przerzutami do kości bez względu na występowanie bólu.</p> <p>Rola denosumabu w wydłużaniu czasu do wystąpienia bólu kostnego jest obiecująca, jednak wymaga dalszych badań.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów jako część terapii chorych z przerzutami do kości bez względu na występowanie bólu.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania bisfosfonianów konieczne jest przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego.</p>
Hiszpania	SEOM 2012a	<p>W przypadku zapobiegania SRE rekomendowane jest użycie bisfosfonianów: bandronianu, pamidronianu oraz kwasu zoledronowego. Terapia bisfosfonianami redukuje oraz opóźnia umieralność związaną z przerzutami do kości (I). Powinno się rozważyć rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami jak najszybciej po diagnozie przerzutów do kości metodami radiologicznymi oraz kontynuować leczenie przez dwa lata, nawet jeśli dojdzie do rozwoju powłkań kostnych.</p> <p>Aby uniknąć rozwoju nefrotoksyczności, chorzy przed podaniem bisfosfonianów powinni zostać nawodnieni a poziom kreatyniny powinien być stale monitorowany.</p> <p>Suplementacja wapniem i witaminą D powinna być rozważona już w momencie rozpoczęcia leczenia bisfosfonianami. Przed rozpoczęciem leczenia przy zastosowaniu bisfosfonianów zalecane jest przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego. Należy również poinformować chorych o konieczności utrzymania dobrego stanu jamy ustnej w czasie leczenia. Ibadronian, pamidronian oraz kwas zoledronowy są uznane w leczeniu raka piersi z przerzutami do kości, podczas gdy w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości uznany jest jedynie ZAL.</p> <p>U chorych z upośledzeniem czynności nerek zalecane jest dostosowanie dawki bisfosfonianów, wydłużenie czasu ich infuzji lub też wybór innej terapii np. denosumabu. Denosumab jest rekomendowany w zapobieganiu powłkaniom kostnym u dorosłych chorych, u których występują guzy lite oraz u których doszło do rozwoju przerzutów do kości. U chorych z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego denosumab wykazał istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu do kwasu zoledronowego. Równocześnie ryzyko wystąpienia toksyczności nerek było rzadsze dla denosumabu.</p> <p>Dotatkowe korzyści ze stosowania denosumabu to podskórna forma podania oraz brak konieczności dostosowania dawki u chorych z upośledzeniem czynności nerek.</p>
Chiny	BOGOCOA 2010	<p>Do metod terapii przerzutów nowotworowych do kości należą:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Terapie interwencyjne – metody ablacyjne (AFA), laser 2) Radioterapia 3) Metody chirurgiczne 4) Terapia układowa – chemioterapia o kierunku działania na nowotwór pierwotny 5) Bisfosfoniany hamują resorpcję kości, dlatego stosowane są one w leczeniu osteolizy spowodowanej nowotworem oraz hiperkalcemii, co z kolei przekłada się na zmniejszenie częstości występowania powłkań kostnych. Zapobiegają przez to złamaniom patologicznym, a także przedłużają czas przeżycia u większości chorych na raka piersi, gruczołu krokowego z przerzutami, a także szpiczaka mnogiego. Bisfosfoniany zalecane są w przypadku widocznych uszkodzeń osteolitycznych zdiagnozowanych w badaniu radiograficznym: <ul style="list-style-type: none"> ✓pamidronian (90 mg dożylnie przez 2 godz. co 4 tygodnie); ✓kwas zoledronowy (4 mg dożylnie przez 15 min. co 3-4 tygodnie). <p>Leczenie bisfosfonianami zalecane jest również w przypadku nieprawidłowego wyniku scyntygrafii kości, prawidłowego badania radiograficznego, zniszczenia kości widocznego w badaniu tomografii komputerowej lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.</p>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

UK	NICE 2008a	<p>Rekomendacja dotyczy diagnozy oraz leczenia przerzutów do kręgosłupa oraz zespołu ucisku rdzenia kręgowego (ang. <i>metastatic spinal cord compression</i> - MSCC). Do metod leczenia należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bisfosfoniany - u chorych na szpiczaka lub raka piersi z zajęciem kręgow, leczenie zalecane jest w celu zmniejszenia nasilenia bólu i by ograniczyć ryzyko złamania/splaszczenia kręgow. Nie należy stosować bisfosfonianów w leczeniu bólów kręgosłupa u chorych z zajęciem kręgow w guzach pierwotnych innych niż szpiczak, rak piersi lub rak gruczołu krokowego (jeśli konwencjonalne leczenie przeciwbólowe nie jest wystarczające) lub by zapobiec uciskowi kręgow spowodowanego MSCC; ✓ Radioterapia; ✓ Wertebroplastyka i kyfoplastyka; ✓ Operacja chirurgiczna.
świat	IEP 2008	<p>Rozpoczęcie terapii bisfosfonianami zalecane jest już w chwili zdiagnozowania przerzutów do kości przy użyciu technik radiograficznych, nawet jeśli przerzuty są bezobjawowe. Należy stosować o suplementację wapniem i wit. D.</p> <p>Zalecany czas trwania leczenia to 2 lata, nawet gdy u chorego dojdzie do rozwoju SRE. Zaleca się podjęcie decyzji o kontynuacji leczenia w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka. Przejściowe reakcje ostrej fazy nie stanowią przesłanek do przerywania leczenia, a w celu zapobiegania ich wystąpienia lub leczenia zaleca się stosowanie analgetyków tj. np. paracetamolu lub ibuprofenu.</p> <p>W przypadku chorych na raka płuc, raka nerki oraz z innych guzów litych a także raka gruczołu krokowego hormonoopornego (oprócz raka piersi – preferowane są wszystkie bisfosfoniany) z przerzutami do kości należy rozważyć podanie kwasu zoledronowego w oparciu o ocenę ogólnego stanu chorego i oczekiwanego czasu przeżycia.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek zaleca się obniżenie dawki podawanych dożylnie bisfosfonianów, wydłużenie czasu trwania infuzji i wybór bisfosfonianu z najkorzystniejszą możliwą tolerancją nerkową (np. ibandronian). Aby uniknąć rozwoju nefrotoksyczności, u chorych przed rozpoczęciem leczenia zaleca się odpowiednie nawodnienie i monitorowanie stężenia kreatyniny.</p> <p>Chorzy przed rozpoczęciem terapii z aminobisfosfonianami powinni poddać się kontroli stomatologicznej oraz odpowiedniemu leczeniu stomatologicznemu, a także powinni zostać poinformowani o konieczności utrzymania właściwej higieny jamy ustnej. W przypadku chorych z martwicą kości szczęki, powinno się ocenić stosunek korzyści do ryzyka, aby podjąć decyzję o kontynuacji lub czasowym przerywaniu stosowania bisfosfonianów.</p>
Rak piersi		
Stany Zjednoczone	NCCN 2014a	<p>Kobiety, które przyjmują inhibitory aromatazy lub doświadczające niewydolność jajników oporną na leczenie powinny zostać poddane monitorowaniu gęstości mineralnej kości na początku oraz okresowo podczas leczenia. Stosowanie bisfosfonianów jest preferowaną interwencją by poprawić gęstość mineralną kości. Optymalny czas trwania terapii nie został ustalony. Czynniki pozwalające rozważyć czas jej trwania to: gęstość mineralna kości, odpowiedź na leczenie, czynniki ryzyka utraty masy kostnej/złamań.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami lub denosumabem należy przeprowadzić badanie radiograficzne, diagnostyczną TK lub MRI. Dodatkowo, należy wykonać wstępną ocenę stężenia wapnia, kreatyniny, fosforu oraz magnezu w surowicy. Zaleca się także częstą kontrolę stężenia wapnia, fosforu oraz magnezu podczas leczenia ze względu na obserwowane przypadki hipofosfatemii oraz hipokalcemii.</p> <p>Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym wykazał w badaniu randomizowanym nie mniejszą skuteczność w odniesieniu do 1 rz. punktu końcowego oraz wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu do wystąpienia powikłania kostnego u chorych na przerzutowego raka piersi. W żadnym z badań nie potwierdzono jednak wpływu denosumabu lub bisfosfonianów na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u chorych z przerzutami.</p> <p>Stosowanie bisfosfonianów oraz denosumabu może skutkować wystąpieniem ONJ (ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i> - martwica kości szczęki). Zalecane jest przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego oraz stosowanie profilaktyki stomatologicznej przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami bądź denosumabem. W czasie leczenia należy unikać zabiegów stomatologicznych. Do czynników ryzyka wystąpienia ONJ należą: chemioterapia, leczenie kortykosteroidami lub nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby przyzębia i ropnie okołozębowe.</p> <p>W przypadku kobiet z przerzutowym rakiem piersi zalecane jest stosowanie bisfosfonianów dożylnie (np. pamidronianu lub kwasu zoledronowego) oraz suplementację cytrynianem wapnia i witaminą D, a zwłaszcza jeśli u chorych występują przerzuty osteolityczne i/lub znajdują się w obrębie obciążonych kości, oczekiwany czas przeżycia wynosi co najmniej 3 miesiące, a stężenie kreatyniny wynosi poniżej 3,0 mg/dl.</p> <p>Badania randomizowane potwierdziły słusność stosowania bisfosfonianów (kwasu zoledronowego, pamidronianu, klodronianu oraz ibandronianu) u chorych na raka z przerzutami do kości. Zastosowanie bisfosfonianów u tych chorych skutkuje mniejszą częstością występowania powłok kostnych oraz złamań patologicznych oraz rzadszą koniecznością napromieniania kości lub zabiegów chirurgicznych w obrębie kości mających na celu leczenie bólu (2A).</p> <p>Kwas zoledronowy (4 mg i.v. przez 15 min); oraz pamidronian (90 mg i.v. przez 2 godz.) stosuje się co 3-5 tygodni w skojarzeniu z leczeniem przeciwnowotworowym (tj. hormonoterapią, chemioterapią lub terapią biologiczną). W trakcie leczenia bisfosfonianami należy podawać codziennie wapń (1 200 - 1 500 mg) oraz witaminę D₃ (400 - 800 IU)</p>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

		<p>(2A).</p> <p>W trakcie przyjmowania bisfosfonianów konieczne jest kontrolowanie stężenia kreatyniny każdorazowo przed podaniem leku ze względu na możliwość wystąpienia toksyczności w obrębie nerek. Dawkę leku należy zmniejszyć lub przerwać leczenie, jeśli czynność nerek jest ograniczona.</p> <p>Denosumab (120 mg s.c. co 4 tyg.) jest zalecany u kobiet chorych na raka piersi z przerzutami do kości. Dowody na skuteczność denosumabu pochodzą z badania randomizowanego oceniającego denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym. W trakcie badania chorzy stosowali dodatkowo wapń oraz witaminę D. <u>Denosumab w istotny sposób opóźnia wystąpienie powikłań kostnych. Czas trwania leczenia denosumabem nie został jeszcze określony.</u></p>
UK	NICE 2014a	<p>W przypadku przerzutów nowotworu do kości zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rozważanie terapii bisfosfonianami u nowozdiagnozowanych chorych z przerzutami do kości, aby zapobiec powikłaniom kostnym oraz zmniejszyć nasilenie bólu. Wybór bisfosfonianu u chorych z przerzutami do kości powinien uwzględniać preferencje chorego oraz być ograniczony do leków, zarejestrowanych w tym wskazaniu; ✓ Radioterapia - napromienianie wiązką zewnętrzną z zastosowaniem pojedynczej dawki 8 Gy w przypadku chorych z przerzutami do kości, którzy odczuwają ból; ✓ Profilaktyczny zabieg - chirurg ortopeda powinien rozważyć zabieg u wszystkich chorych, u których występuje ryzyko złamań kości długich.
Alberta, Kanada	AHS 2012	<p>U chorych na raka piersi z potwierdzonymi przerzutami do kości zalecane jest stosowanie akceptowalnych związków:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kwas zoledronowy (4 mg i.v. przez 15 minut, co 4 tygodnie); ✓ pamidronian (90 mg i.v. przez 2 godziny, co 4 tygodnie); ✓ klodronian (1 600 mg p.o. 1x/dobę); ✓ denosumab (120 mg s.c. co 4 tygodnie). <p>Nie rekomenduje się żadnego z powyższych leków jako lek pierwszego wyboru – decyzję o wyborze leku podejmuje lekarz prowadzący. Związki te powinny być podawane dopóki nie pojawią się dowody na pogorszenie stanu ogólnego pacjenta.</p>
Europa	ESMO 2012	<p>Bisfosfoniany oraz denosumab powinny być stosowane w leczeniu klinicznych objawów dot. przerzutów do kości, w celu łagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań kostnych (I, A).</p> <p>Terapia celowana do kości powinna być rozpoczęta po diagnozie przerzutów do kości, mimo że optymalna długość leczenia nie jest znana, a korzyści ze stosowania leczenia przez co najmniej 2 lata nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych. Ciągłe ryzyko wystąpienia SRE utrzymuje się w ciągu 2 lat, a w szczególności w czasie progresji choroby dlatego długookresowa terapia wydaje się właściwa.</p> <p>Działania niepożądane związane ze stosowaniem bisfosfonianów oraz denosumabu (w tym martwica kości szczęki oraz nefrotoksyczność) są niewielkie i dla zdecydowanej większości chorych korzyści ze stosowania terapii przeważają ryzyko.</p> <p>Wybór między bisfosfonianami i denosumabem zależy od dostępności leku, ewentualnych przeciwwskazań (niewydolność nerek) oraz preferencji chorego.</p>
USA	ASCO 2011	<p>Denosumab (120 mg podawany podskórnie co 4 tygodnie), pamidronian (90 mg podawany dożylnie w czasie nie mniejszym niż 2 godziny) lub kwas zoledronowy (4 mg podawany w czasie nie mniejszym niż 15 minut przez 3-4 tygodnie) są zalecane w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia SRE. <u>Nie ma wystarczających dowodów, aby wykazać przewagę któregoś z wymienionych leków.</u></p> <p>U pacjentów z poziomem kreatyniny w surowicy powyżej 60 ml/min, nie są wymagane jakiegokolwiek zmiany w dawkowaniu czy czasie trwania infuzji. Natomiast stężenie kreatyniny w surowicy należy kontrolować przed podaniem każdej dawki.</p> <p>Wszyscy pacjenci przyjmujący jedną z rekomendowanych opcji, powinni mieć wykonywane badania stomatologiczne i wdrożone odpowiednie stomatologiczne działania prewencyjne w celu utrzymania optymalnego zdrowia jamy ustnej. Aktualne standardy terapii bólu kostnego w przypadku raka piersi z przerzutami kostnymi, wskazują na stosowanie wyżej wymienionych opcji terapeutycznych.</p> <p>W badaniach klinicznych fazy I i II wykazano spadek zajęcia kości u chorych na raka piersi przyjmujących denosumab. W badaniu III fazy opublikowanym w 2010 r., pacjentów z przerzutowym rakiem piersi do kości losowo przydzielono do grupy otrzymującej denosumab (w dawce 120 mg podskórnie) lub kwas zoledronowy (w dawce 4 mg podawanego co 4 tygodnie). Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego SRE – wykazano przewagę denosumabu [HR=0,82 (95%CI: 0,71; 0,95), p=0.001]. Mediana czasu do pierwszego SRE wyniosła 26,4 miesiące dla kwasu zoledronowego, natomiast nie została osiągnięta dla denosumabu. Działania niepożądane w stopniu 3-5, w tym martwica kości szczęki były podobne w obu ramionach badania. Ponadto wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w obu grupach w przypadku progresji choroby lub całkowitego przeżycia.</p> <p>W wieloośrodkowym badaniu RCT II fazy u chorych na raka piersi z przerzutami do kości, przyjmujących denosumab – zaobserwowano zahamowanie zajęcia kości i zmniejszenie występowania SREs. Dawka i częstotliwość podawania były zaślepienie w przypadku pacjentów otrzymujących denosumab. Liczbę SREs mierzono w 25 tygodniu trwania badania, w którym miało miejsce 12% i 16% przypadków powikłań kostnych u pacjentów leczonych odpowiednio denosumabem i bifosfonianami. <u>Podobnie jak bisfosfoniany, denosumab wydaje się zapobiegać dalszym przerzutom kostnym i SRE u kobiet z rakiem piersi z przerzutami do kości.</u></p>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Rak gruczołu krokowego		
USA	AUA 2014	<p>Denosumab i kwas zoledronowy stanowią opcje terapeutyczne stosowane w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Kwas zoledronowy jest jedynym bisfosfonianem wykazującym skuteczność w leczeniu chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Wyniki badań klinicznych pozwalają stwierdzić, iż zmniejsza on częstość występowania powikłań kostnych. Denosumab powinien być jednak stosowany w pierwszej kolejności, ponieważ zgodnie z wynikami badań, skuteczniej wpływa na wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w porównaniu do ZOL oraz nie wymaga on dostosowania dawki w zależności od stężenia kreatyniny. Podawanie denosumabu może wiązać się z ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, dlatego też w czasie jego stosowania należy stosować suplementację wapniem i monitorować stężenie wapnia w surowicy.</p>
USA	NCCN 2014b	<p>Chorym na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację należy podawać kwas zoledronowy co 3-4 tygodnie lub denosumab 120 mg co 4 tygodnie, które można równolegle stosować z alfa-emiterem (rad 233). Leki te są zalecane ze względu na fakt, że mogą opóźnić wystąpienie powikłań kostnych lub im zapobiegać (2A).</p> <p>W przypadku zdiagnozowania przerzutów do kości u pacjentów z CRPC monitoruje się poziom testosteronu oraz podaje się denosumab lub kwas zoledronowy. Leczenie DEN, ZAL lub alendronianem sodu jest zalecane gdy ryzyko absolutne złamań kości wskazuje na konieczność terapii lekowej. Denosumab jest skuteczniejszy w zapobieganiu SRE w porównaniu do ZAL.</p> <p>Wybór między ZOL a DEN może zależeć od chorób współistniejących, czy pacjent wcześniej był leczony ZOL, logistyki oraz uwzględnionych kosztów. Dawka kwasu zoledronowego zależy od poziomu kreatyniny badanego każdorazowo przed podaniem i musi być dopasowana względem zaburzeń czynności nerek. W przypadku gdy $CICr < 30$ ml/min ZOL nie jest rekomendowany. Monitorowanie poziomu kreatyniny nie jest wymagane dla denosumabu, jednak poniżej 30 ml/min DEN nie jest rekomendowany. $CICr < 60$ ml/min ryzyko ciężkiej hipokalcemii wzrasta. Nawet u pacjentów o prawidłowej funkcji nerek, hipokalcemia występuje dwa razy częściej dla DEN vs ZOL.</p> <p>Nie ustalono optymalnego czasu trwania terapii kwasem zoledronowym lub denosumabem u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami. Profil toksyczności dla DEN u pacjentów przyjmujących wcześniej ZAL nie jest znany.</p> <p>Zaleca się dbałość o higienę jamy ustnej oraz ocenę uzębienia przed rozpoczęciem badania, a także unikanie inwazyjnych zabiegów stomatologicznych, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.</p> <p>Dawkowanie kwasu zoledronowego zależy od klirensu kreatyniny. Dawkę kwasu zoledronowego należy zmniejszyć u chorych z upośledzoną czynnością nerek (szacowany klirens kreatyniny na poziomie 30-60 ml/min) a leczenie przerwać u chorych z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min.</p> <p>Chorym z upośledzoną czynnością nerek, w tym także chorym poddawany hemodializie, można podawać denosumab. Należy jednak mieć na uwadze, że chorzy ci są w większym stopniu narażeni na hipokalcemię i hipofosfatemię. W tej grupie nie ustalono dotychczas dawkowania, schematu leczenia oraz bezpieczeństwa denosumabu. Przed rozpoczęciem leczenia denosumabem należy wyrównać hipokalcemię. Należy także kontrolować stężenie wapnia w surowicy w przypadku stosowania denosumabu (w przypadku stosowania kwasu zoledronowego taka kontrola także jest zalecana), przy czym poziom ten należy uzupełnić.(2A).</p>
Europa	EAU 2014a	<p>Leczenie chorych z objawowymi lub rozległymi przerzutami do kości powinno być ukierunkowane na polepszenie jakości życia i zmniejszenie nasilenia bólu. Głównym celem leczenia jest osiągnięcie jak największej skuteczności przy jak najmniejszej liczbie zdarzeń niepożądanych (A).</p> <p>Specyficzne terapie ukierunkowane na leczenie przerzutów do kości:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Denosumab oraz kwas zoledronowy (rozważana suplementacja wapniem oraz wit. D) u pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania SRE (denosumab jest skuteczniejszy w stosunku do kwasu zoledronowego, istotnie zapobiega lub opóźnia SREs); ✓ Atrasentan oraz zibotentan – negatywne wyniki dot. OS; ✓ Alpharadin (Rad - alfa-emiter) związany z korzyściami dot. przeżycia (OS) o 3,6 msc. <p>Zaleca się stosowanie denosumabu, ponieważ wykazuje on skuteczność w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości bądź ucisk rdzenia kręgowego), a także wydłuża czas do wystąpienia pierwszych lub kolejnych powikłań kostnych. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować chorego o możliwych korzyściach i działaniach niepożądanych (w szczególności o martwicy kości szczęki) (A).</p> <p>W przypadku bolesnych przerzutów do kości należy zastosować wczesne leczenie paliatywne, m.in. zastosowanie radionuklidów, napromieniowania wiązką zewnętrzną lub odpowiednie leki przeciwbólowe (B).</p>
UK	NICE 2014	<p>Nie zaleca się stosowania bisfosfonianów w zapobieganiu lub redukowaniu powikłań kostnych spowodowanych przerzutami do kości u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na hormonoterapię.</p>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Alberta, Kanada	AHS 2013	<p>U chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, u których występują przerzuty do kości, zalecane jest podanie kwasu zoledronowego (4 mg dożylnie, co 4 tygodnie) lub denosumabu (120 mg podskórnym, co 4 tygodnie).</p> <p>Kwas zoledronowy podawany chorym na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego może zmniejszyć częstość występowania powikłań kostnych.</p> <p>Ponieważ denosumab wykazuje co najmniej porównywalną skuteczność w zapobieganiu powikłaniom kostnym w porównaniu do kwasu zoledronowego, zaleca się rozważenie podania go w pierwszej linii leczenia. Nie udokumentowano wpływu denosumabu lub kwasu zoledronowego na czas przeżycia całkowitego.</p> <p>Dawkowanie kwasu zoledronowego należy dostosować do czynności nerek chorego (dawka początkowa powinna być uzależniona od klirensu kreatyniny).</p> <p>U chorych należy stale kontrolować czynność nerek.</p> <p>W przypadku gdy stan kliniczny chorego ulega pogorszeniu bądź pojawia się ból o ciężkim nasileniu (wymagane jest podanie opioidowych leków przeciwbólowych), należy ponownie rozważyć słuszność zastosowania kwasu zoledronowego. Możliwe jest także wstrzymanie jego podawania.</p> <p>Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki i hipokalcemii związane ze stosowaniem kwasu zoledronowego. Chorych należy poddawać kontroli, a odpowiednie środki zapobiegawcze mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych zdarzeń.</p>
Europa	ESMO 2013	<p>U chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami do kości, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań kostnych można stosować denosumab lub kwas zoledronowy. Wyniki dużego badania klinicznego wskazują, że denosumab znacznie bardziej wydłuża czas do wystąpienia powikłań kostnych niż kwas zoledronowy. Jednak żaden z tych leków nie wpłynął na wydłużenie czasu przeżycia. (I, B).</p>
Hiszpania	SEOM 2012b	<p>W wytycznych zaznaczono, iż kwas zoledronowy zmniejsza odsetek chorych, u których dochodzi do rozwoju powikłań kostnych, przy czym denosumab wykazuje wyższą skuteczność niż kwas zoledronowy w zapobieganiu powstania powikłań kostnych.</p>
Australia	ACN 2010	<p>Wykazano, że kwas zoledronowy podawany dożylnie w dawce 4 mg co 3 tygodnie przez 15 miesięcy istotnie zmniejsza występowanie powikłań kostnych u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego opornym na hormonoterapię przebiegającym bezobjawowo lub z łagodnymi objawami (II). U chorych, którzy początkowo nie mieli objawów przerzutów do kości bądź objawy te były łagodne, kwas zoledronowy wpływał na mniejsze nasilenie bólu w 21. i 24. mies. (z uwagi na fakt, że kontrolowanie bólu nie było głównym celem badań poziom tych dowodów jest obniżony) (II).</p> <p>Kwas zoledronowy może być stosowany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na hormonoterapię lub kastrację o przebiegu bezobjawowym lub z łagodnymi objawami. Chorzy powinni zostać poinformowani, że w czasie leczenia istnieje ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki. Zaleca się przeprowadzenie przeglądu stomatologicznego przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Należy również kontrolować czynność nerek w czasie leczenia. Należy ograniczyć leczenie u chorych ze stężeniem kreatyniny ma poziomie 265 μmol/l w momencie rozpoczęcia terapii (B). Na podstawie dostępnych dowodów niezalecane jest stosowanie bisfosfonianów w rutynowej terapii paliatywnej objawowych przerzutów do kości u chorych z rakiem opornym na kastrację. Jedynym dopuszczalnym wyjątkiem jest kwas zoledronowy, ze względu na fakt, że istnieją dowody wskazujące na korzyści wynikające z terapii z jego zastosowaniem u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (C).</p>
Rak płuca		
USA	NCCN 2014c	<p>W przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. non-small cell lung cancer - NSCLC) z przerzutami do kości zalecane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ paliatywnej radioterapii zewnętrzną wiązką promieniowania (1-3 tyg.) wraz z ortopedycznym usztywnieniem kości, jeżeli istnieje ryzyko złamania; ✓ należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów lub denosumabu. <p>Według wyników badań denosumab może wydłużać czas całkowitego przeżycia w porównaniu do kwasu zoledronowego (9,5 vs 8 msc). Denosumab może wiązać się z ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, szczególnie u chorych z niedoczynnością tarczycy i niedoborem wit. D (2A).</p> <p>FDA zatwierdziła stosowanie kwasu zoledronowego u chorych z przerzutami guzów litych do kości (2A).</p>
Europa	ESMO 2014	<p>Kwas zoledronowy jest zalecany w IV stadium niedrobnokomórkowego raka płuc z przerzutami do kości. Kwas zoledronowy zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłania kostnego m.in. złamania patologicznego, ucisku rdzenia kręgowego, konieczności napromieniania i zabiegów chirurgicznych w obrębie kości.</p> <p>Denosumab wykazał nie mniejszą skuteczność (IA) oraz wykazał tendencję do większej skuteczności w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym w raku płuc (IIB).</p>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Szkocja	SIGN 2914	W oparciu o wyniki badań, zgodnie z którymi bisfosfoniany warunkują lepszą kontrolę bólu, oraz w porównaniu z PLC związane są z mniejszą liczbą powikłań kostnych (1+) i dłuższym czasem do ich wystąpienia (1++), należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu chorych, u których występuje objawowy rak płuc dający przerzuty do kości (B). Leczenie jest dobrze tolerowane.
Europa	EEP 2009	Zaleca się zastosowanie bisfosfonianów u chorych na raka płuc (nieдробnokomórkowego lub drobnokomórkowego), u których rozpoznano występowanie przerzutów do kości. Ma to na celu opóźnienie wystąpienia kolejnych przerzutów do kości i powikłań kostnych lub zapobieganie im oraz zmniejszenie nasilenia bólu. W przypadku braku istotnych działań niepożądanych zaleca się kontynuowanie leczenia tak długo, jak to możliwe. Zalecane jest przeprowadzenie kompleksowego przeglądu stomatologicznego przed rozpoczęciem stosowania bisfosfonianów. Na podstawie dostępnych danych, eksperci zgodnie rekomendują stosowanie kwasu zoledronowego w leczeniu chorych na raka płuc, u których występują przerzuty do kości.
Rak nerek		
USA	NCCN 2014	W paliatywnym leczeniu raka nerki zalecane są m.in. bisfosfoniany, zwłaszcza, jeśli u chorego występują bolesne przerzuty do kości. Stosowanie bisfosfonianów lub inhibitorów ligandu RANK (m.in. denosumabu) zaleca się u chorych na raka z przerzutami do kości z klirensem kreatyniny ≥ 30 ml/min. Szczególnie zaleca się jednoczesne stosowanie wapnia oraz witaminy D. Skuteczność bisfosfonianów w zapobieganiu powikłaniom kostnym została potwierdzona w badaniach klinicznych, natomiast skuteczności inhibitorów ligandu RANK (m.in. denosumabu) nadal jest przedmiotem badań klinicznych. Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym wykazał nie mniejszą skuteczność w opóźnieniu wystąpienia powikłań kostnych.
Europa	EAU 2013a	Radioterapia (szczególnie radioterapia stereotaktyczna) może redukować objawy miejscowe związane z wystąpieniem przerzutów raka do kości i mózgu – ból (3).
Kanada	KCRNC 2013	Na podstawie wyników badania klinicznego w podgrupie chorych na raka nerki, wykazano iż kwas zoledronowy istotnie statystycznie zmniejsza występowanie powikłań kostnych w porównaniu z placebo. W związku z tym, comiesięczne dożylnie stosowanie ZOL w dawce 4 mg jest zalecane. Podawanie ZOL wymaga jednak dokładnego monitorowania czynności nerek oraz, z uwagi na ryzyko rozwoju hipokalcemii, suplementacji wapniem i witaminą D. Monitorowanie stężenia wapnia jest w tej populacji chorych szczególnie istotne z uwagi na możliwość wystąpienia hiperkalcemii paranowotworowej. Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem ZOL u chorego należy przeprowadzić przegląd stomatologiczny oraz wykonywać bieżące kontrole, mając na uwadze ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki związane ze stosowaniem ZOL. Ponieważ w badaniach klinicznych denosumab okazał się być nie gorszy od kwasu zoledronowego w odniesieniu do zmniejszenia częstości występowania powikłań kostnych, może być on stosowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu przerzutowego raka nerki. Przyjmowanie denosumabu wymaga suplementacji wapniem i witaminą D, monitorowania stężenia wapnia i przeprowadzania przeglądów stomatologicznych. Stosowanie denosumabu może być również związane z ryzykiem wystąpienia martwicy kości szczęki.
Europa	ESMO 2012b	Radioterapia ma znaczenie w terapii nieresekcyjnych lokalnych nawrotów raka nerki lub w przypadku przerzutów lub także by zapobiec progresji przerzutów m.in. do kości. [I, A] Terapia z wykorzystaniem bisfosfonianów (kwasu zoledronowego) zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań kostnych u chorych na raka nerki z przerzutami do kości. Rekomendacja bisfosfonianów dla tej grupy została oparta na ocenie oczekiwanego czasu przeżycia i prawdopodobieństwie redukcji nasilenia objawów (II, A). Nowe opcje terapeutyczne inne niż bisfosfoniany (np. rad-223 i denosumab) są obecnie dostępne (lub będą dostępne w bliskiej przyszłości), ale ich stosowanie w raku nerki jest wciąż przedmiotem badań.
Rak pęcherza moczowego		
Europa	EAU 2014b	Terapia bisfosfonianami w inwazyjnym raku pęcherza zmniejsza oraz opóźnia wystąpienie powikłań kostnych związanych z przerzutami raka do kości przez zahamowanie procesu resorpcji kości (1). Denosumab i kwas zoledronowy są rekomendowane w leczeniu przerzutów do kości (B). Denosumab uznaje się jako nie mniej skuteczny w stosunku do kwasu zoledronowego, w przypadku redukcji lub opóźnienia wystąpienia powikłań kostnych u chorych z przerzutami raka do kości, w tym u chorych na raka nabłonka dróg moczowych. Chorzy leczeni kwasem zoledronowym lub denosumabem powinni zostać poinformowani o ewentualnych zdarzeniach niepożądanych oraz powinni otrzymać profilaktyczne leczenie martwicy kości szczęki i hipokalcemii, częściej występującej w przypadku terapii denosumabem. Rekomenduje się intensywną suplementację wapniem i witaminą D. Schemat dawkowania kwasu zoledronowego powinien być zgodny z zaleceniami i powinien być dostosowany do istniejących wcześniej stanów chorobowych. W przypadku nieprawidłowości w czynności nerek, dostosowanie dawki denosumabu nie jest wymagane.

^ Poziomy rekomendacji: Poziom 1 - rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; Poziom 2A - rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; Poziom 2B - rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, decyzja na drodze konsensusu NCCN do zasadności rekomendacji;

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

* Poziomy rekomendacji: Poziom A – rekomendacja oparta na wynikach badań klinicznych dobrej jakości, odwołująca się do konkretnych zaleceń, oparta na wynikach z co najmniej 1 badania randomizowanego; Poziom B – rekomendacja oparta na wynikach prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych, brak badań randomizowanych; 1a – na podstawie metaanalizy badań randomizowanych; 1b – na podstawie co najmniej 1 badania randomizowanego; 3 – na podstawie prawidłowo zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, np. badań porównawczych, badań korelacji oraz opisów przypadków;

*Siła dowodu: – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, metodologicznie poprawnego przeprowadzonego badania randomizowanego (o potencjalnie niskim błędzie systematycznym – ang. *bias*) lub metaanaliza dobrze zaprojektowanych homogenicznych randomizowanych badań; 2 – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem wystąpienia obciążenia wyników błędem systematycznym (ang. *bias*) – badania niższej jakości lub metaanaliza tych badań lub badań ze stwierdzoną heterogenicznością; 3 – dowody pochodzące z prospektywnych badań kohortowych;

Poziomy rekomendacji: Poziom A – rekomendacja oparta na silnych dowodach naukowych, udowodniona skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, terapia silnie rekomendowana; Poziom B – rekomendacja oparta na dowodach o dużej lub umiarkowanej sile, udowodniona skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, terapia zazwyczaj rekomendowana

***II – na podstawie badania randomizowanego z gr kontrolną; B – dowody są wiarygodne w praktyce klinicznej w większości przypadków; C – dowody stanowią częściowe potwierdzenie rekomendacji, jednak należy zachować ostrożność w stosowaniu ich w praktyce;

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości” w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości 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
Dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki Konsultant Wojewódzki ds. onkologii Ordynator Oddziału Klinicznego Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie	„Ze względu na ryzyko wystąpienia niewydolności nerek u tych chorych obecnie nie zaleca się inicjowania aktywnego leczenia będącego alternatywą dla denosumabu (100% chorych z powyższym wskazaniem).”	„Brak aktywnego leczenia zostanie zastąpiony denosumabem”	„Nie istnieje technologia refundowana i stosowana w Polsce w powyższym wskazaniu.”	„Obecnie najskuteczniejszą technologią w zapobieganiu wystąpienia zdarzeń kostnych jest denosumab. Denosumab opóźnia wystąpienie pierwszego i kolejnych zdarzeń kostnych, redukuje ból i poprawia jakość życia chorych z przerzutami guzów litych do kości.”	(Ekspert podał odwołania do piśmiennictwa.)
[REDAKTOWANE]	„Jedyna dostępna metoda dla chorych z przerzutami do kości i obniżonym klirensem kreatyniny to paliatywna teleradioterapia – może być stosowana u większości pacjentów, wartość metody jest jednak ograniczona w przypadku mnogich przerzutów, poza tym nie jest skuteczna hiperkalcemii.”	„Wdrożenie denozumabu zastąpi brak aktywnego leczenia”	Paliatywna teleradioterapia	„Metody systemowe leczenia przerzutów w kościach: bisfosfoniany, denozumab i terapatide mają podobną skuteczność. W Polsce dostępne są jedynie bisfosfoniany, które nie są zalecane w przypadku współistniejącej niedomogi nerek.”	„Brak”
[REDAKTOWANE]	„Do tej pory w Polsce stosowane są terapie z wykorzystaniem bisfosfonianów, których stosowanie jest jednak mocno ograniczone ze względu na powikłania nefrologiczne np. uszkodzenie funkcji nerek, stąd też stosowanie u pacjentów np. kwasu	„Leczenie pacjentów z ryzykiem złamań w następstwie przerzutów nowotworów do kości z wykorzystaniem produktu leczniczego – kwasu zoledronowego. Chociaż kwas zoledronowy i Xgeva	„Różne postacie kwasu ibandronowego (Ostone, Osagrand), jednak ze względu na możliwe skutki uboczne, w tym: uszkodzenia funkcji nerek, stosowania tych	„Choroby metaboliczne układu kostnego, szczególnie z tendencją do złamań, które powstają na skutek wcześniejszych terapii np. u pacjentów onkologicznych po chemio- i radioterapii, leczone są zwykle z wykorzystaniem bisfosfonianów, np.	„Postępowanie kliniczne w przypadku leczenia guzów litych z przerzutami do kości obejmuje w tej chwili: leczenie miejscowe (zaopatrzenie ortopedyczne, radioterapia ze źródeł zewnętrznych), leczenie

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

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
[REDACTED]	<p>zoledronowego jest mocno ograniczone i niezbędne jest monitorowanie funkcji nerek. W związku z powyższym, w szczególnym wskazaniu podanym na początku formularza, w Polsce nie ma aktualnie aktywnego leczenia dla pacjentów wymagających poprawy funkcjonowania układu szkieletowego, u których nastąpiły lub następują powikłania funkcji nerek.”</p>	<p>(denosumab) mają podobne działanie i profil bezpiecznego stosowania, jednak podawanie leku Xgeva w postaci zastrzyków podskórnych w udo, brzuch lub górną część ramienia znosi konieczność monitorowania funkcji nerek u pacjentów. Monitoring konieczny jest w przypadku zastosowania kwasu zoledronowego, który podawany jest pacjentom dożylnie. Kwas zoledronowy nie może być stosowany u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest wyższy od 3 mg/ml. Z dostępnych danych literaturowych na temat zastosowania produktu leczniczego Xgeva wynika natomiast, że Xgeva może być stosowana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek (klirens kreatyniny powyżej 30 mg/ml) oraz u pacjentów dializowanych – w obu przypadkach pod warunkiem monitorowania poziomu wapnia (ryzyko wystąpienia hipokalcemii).”</p>	<p>produktów u szerszej grupy potrzebujących pacjentów jest mocno ograniczone.”</p>	<p>kwas zoledronowy, kwas ibandronowy (ibadronian Actavis, Bonviva, Ostone). Bisfosfoniany są jednak źle tolerowane przez pacjentów – po roku terapię kontynuuje do 40% pacjentów. Zwykle preparaty te stosuje się z uzupełnieniem w postaci suplementacji wapniem i witaminą D3.”</p>	<p>systemowe (chemioterapia, leczenie z wykorzystaniem bisfosfonianów, hormonoterapia), leczenie objawowe (farmakoterapia, leczenie hiperkalcemii, leczenie niedokrwistości).</p>

Obecnie, we wnioskowanym wskazaniu finansowane są 3 substancje czynne, tj. kwas zoledronowy, kwas kłodronowy oraz kwas pamidronowy. Informacje z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych dla w/w substancji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Kwas zoledronowy											
Acidum zoledronicum	Acidum zoledronicum medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.a 5 ml	4037353013506	146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy	172,8	181,44	196,74	142,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	57,33
	Acidum zoledronicum medac, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1 but.a 100 ml	4037353014305		129,6	136,08	151,38	142,61		ryczałt	11,97
	Desinobon, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909991009250		138,82	145,76	161,06	142,61		ryczałt	21,65
	Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909991016197		172,8	181,44	196,74	142,61		ryczałt	57,33
	Fayton, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1 fiol. (100 ml)	5909991078577		172,8	181,44	196,74	142,61		ryczałt	57,33
	Osporil, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909991028145		138,82	145,76	161,06	142,61		ryczałt	21,65
	Symdronic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909991009281		167,4	175,77	191,07	142,61		ryczałt	51,66
	Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5055565711958		105,84	111,13	126,43	126,43		ryczałt	3,2
	Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.a 5 ml	5909990975730		129,6	136,08	151,38	142,61		ryczałt	11,97
	Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	4 fiol. (5 ml)	5909990975747		518,4	544,32	570,43	570,43		ryczałt	3,2
Zoledronic acid Fresenius Kabi,	1 fiol.a 5 ml	5909991023652	270	283,5	298,8	142,61	Prewencja powikłań kosztnych	ryczałt	159,39		

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml								u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości		
	Zoledronic Acid Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909991015299		138,82	145,76	161,06	142,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,65
	Zoledronic acid Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909991027766		172,8	181,44	196,74	142,61		ryczałt	57,33
	Zoledronic Acid Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909990967506		167,4	175,77	191,07	142,61		ryczałt	51,66
	Zoledronic acid Zentiva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909991041779		172,8	181,44	196,74	142,61		ryczałt	57,33
	Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	5909990948994		138,24	145,15	160,45	142,61		ryczałt	21,04
Kwas kłodronowy											
Dinatrii clodronas	Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (1 poj. 100 szt)	5909990029815	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas kłodronowy	270	283,5	303,09	301,01	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	5,28
Dinatrii clodronas	Bonefos, kaps., 400 mg	100 kaps. (10 blist.po 10 szt.)	5909990029822		270	283,5	303,09	301,01		ryczałt	5,28
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 kaps.	5909990421879		269,98	283,48	303,07	301,01		ryczałt	5,26
Dinatrii clodronas	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	120 kaps.	5909990953530		324	340,2	361,21	361,21		ryczałt	3,2
Kwas pamidronowy											
Dinatrii pamidronas	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	128,2	134,61	150,23	150,23	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt	3,2
Dinatrii pamidronas	Pamidronat medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990587872		267,47	280,84	300,46	300,46		ryczałt	3,2
Dinatrii	Pamidronat medac,	1 fiol.a 30 ml	5909990587902		407,16	427,52	450,69	450,69		ryczałt	3,2

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

pamidronas	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml										
Dinatrii pamidronas	Pamifos-30, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	2 fiol.s.subs. (+2 rozp.szko)	5909990661671		271,08	284,63	304,25	304,25		ryczałt	3,2
Dinatrii pamidronas	Pamifos-60, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp.szko)	5909990661688		271,08	284,63	304,25	304,25		ryczałt	3,2
Dinatrii pamidronas	Pamifos-90, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 90 mg	1 fiol.s.subs.a 10 ml (+ rozp.szko)	5909990661695		407,16	427,52	450,69	450,69		ryczałt	3,2
Dinatrii pamidronas	Pamisol 3mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 3 mg/ml	1 fiol. (10 ml)	5909990224395		120,96	127,01	142,63	142,63		ryczałt	3,2
Dinatrii pamidronas	Pamisol 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. (10 ml)	5909990224371		241,92	254,02	273,64	273,64		ryczałt	3,2
Dinatrii pamidronas	Pamisol 9 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 9 mg/ml	1 fiol. (10 ml)	5909990224364		362,88	381,02	404,19	404,19		ryczałt	3,2
Dinatrii pamidronas	Pamitor, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg/ml	1 amp.a 6 ml (PE)	5909991012687		406,08	426,38	449,55	449,55		ryczałt	3,2

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9)

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator w analizie klinicznej oraz ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto leczenie objawowe, uzasadniając to faktem, że dla populacji pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości oraz klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min, obecnie nie jest dostępna żadna opcja terapeutyczna.

Jest to zgodne z opinią 3 ekspertów: dr. hab. med. Krzysztof Krzemienieckiego, [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] którzy twierdzą, że dla chorych z obniżonym klirensem kreatyniny i przerzutami w kościach nie ma aktualnie żadnej dostępnej terapii. Zaznaczono dodatkowo, że „do tej pory w Polsce stosowane są terapie z wykorzystaniem bisfosfonianów, których stosowanie jest jednak mocno ograniczone ze względu na powikłania nefrologiczne np. uszkodzenie funkcji nerek, stąd też stosowanie u pacjentów np. kwasu zoledronowego jest mocno ograniczone i niezbędne jest monitorowanie funkcji nerek.”

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Leczenie objawowe	W oparciu o analizę wytycznych i rekomendacji stwierdzono, że denosumab jest jedyną opcją terapeutyczną, która może być stosowana w prewencji powikłań kostnych u chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek.	Komentarz Agencji przedstawiono poniżej tabeli.

W uzupełnieniu wymagań minimalnych wnioskodawca stwierdza, iż „populacja docelowa dla denosumabu została określona na podstawie stanowiska ekspertów klinicznych z dnia 12 grudnia 2013 roku, zgodnie z którym leczenie bisfosfonianami u chorych z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min świadczy o upośledzeniu funkcji nerek, w związku z czym eksperci nie rozpoczynają podawania bisfosfonianów, gdyż mogłyby one przyczynić się do pogłębienia ich uszkodzenia, a w efekcie braku możliwości wyrównania niewydolności nerek. Ponadto, eksperci kliniczni stwierdzili, że u chorych z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min w momencie rozpoznania wskazań do wdrożenia postępowania zapobiegającego zdarzeniom kostnym związanym z istnieniem przerzutów guzów litych do kości brak jest dostępnej opcji terapeutycznej spełniającej kryteria skuteczności i bezpieczeństwa. Dla wnioskowanej populacji chorych nie istnieje zatem inna alternatywa terapeutyczna niż denosumab. Wybór leczenia objawowego jako komparatora jest zatem w pełni uzasadniony. W związku z powyższym, wskazanie w charakterystyce produktów leczniczych dla bisfosfonianów, iż u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 60 ml/min należy modyfikować dawki, w tym przypadku nie jest spójne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, zgodnie z którą u chorych tych nie wdraża się leczenia bisfosfonianami. Modyfikację dawki bisfosfonianów stosuje się podczas kontynuacji leczenia. Jeżeli wziąć pod uwagę Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Polskiej Unii Onkologii, to w nich także mówi się o modyfikacji dawki przy wspomnianych wartościach klirensu kreatyniny – jednak u chorych aktywnie leczonych bisfosfonianami klirens kreatyniny spada do wymienionego poziomu. Należy podkreślić, że wniosek refundacyjny dla produktu leczniczego Xgeva dotyczy chorych rozpoczynających leczenie (komentarz Agencji: wniosek refundacyjny dotyczy leczenia dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości – brak wzmianki o chorych rozpoczynających leczenie) (w badaniach uwzględnionych w ramach analizy klinicznej tj. Fizazi 2011, Henry 2011 oraz Stopeck 2010 – włączeni chorzy nie stosowali wcześniej bisfosfonianów w profilaktyce powikłań kostnych, mogli natomiast stosować bisfosfoniany w leczeniu osteoporozy).” Dodatkowo, wnioskodawca korzystając z przysługującego mu prawa wglądu do akt zapoznał się z opiniami ekspertów klinicznych zebranych przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Według wnioskodawcy, w opiniach tych opisane powyżej stanowisko zostało potwierdzone.

Niemniej jednak, liczne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie zarówno denosumabu jak i bisfosfonianów w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami guzów litych do kości. W wytycznych zaznaczono, iż terapię bisfosfonianami można rozpocząć, gdy początkowy klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min jednak wymaga to modyfikowania dawki (do wartości klirensu ≥ 60 ml/min). W przypadku pogorszenia czynności nerek lub spadku klirensu kreatyniny < 30 ml/min (ciężka niewydolność nerek) zaleca się wstrzymanie leczenia bisfosfonianami. Wytyczne NCCN zalecają również przerwanie terapii denosumabem u tych pacjentów.

Dodatkowo, zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze Ustawy o refundacji w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

jedną refundowaną technologią opcjonalną, jeżeli taka istnieje. Bisfosfoniany, takie jak kwas zoledronowy, kwas kłodronowy oraz kwas pamidronowy są finansowane obecnie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce.

Z uwagi na powyższe bisfosfoniany należy uznać za właściwy komparator dla denosumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie wskazań zarejestrowanych i finansowanych w Polsce bisfosfonianów.

Zgodnie z ChPL niżej wspomnianych substancji z grupy bisfosfonianów w subpopulacji pacjentów z klirensiem kreatyniny na poziomie 30-60 ml/min możliwe jest stosowanie następujących refundowanych technologii opcjonalnych:

a) kwas zoledronowy - u pacjentów z przerzutami do kości i 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 następujące dawkowanie produktu leczniczego:

- CLcr 50–60 - 3,5 mg ZOL,
- CLcr 40–49 - 3,3 mg ZOL,
- CLcr 30–39 - 3,0 mg ZOL,

Produkt leczniczy 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 (ChPL Zoledronic acid Actavis).

b) kwas pamidronowy - badania farmakokinetyczne wykazały, że nie jest konieczne dostosowanie dawki z umiarkowanymi (30- 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Szybkość infuzji u tych pacjentów nie powinna przekraczać 90 mg/4 godziny. Nie należy podawać pamidronianu disodu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

(< 30 ml/min) chyba, że u pacjenta występuje ciężka, zagrażająca życiu hiperkalcemia indukowana guzem, a korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (ChPL Pamisol).

c) kwas kłodronowy – zalecane jest następujące dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

- niewydolność lekka (50- 80 ml/min) – nie zaleca się redukcji dawki (1600 mg/dobę),
- niewydolność umiarkowana (30- 50 ml/min) – 1200 mg/dobę,

3. W subpopulacji pacjentów z klirensiem kreatyniny na poziomie < 30 możliwe jest stosowanie refundowanego kwasu kłodronowego. Przy niewydolności ciężkiej < 30 ml/min – stosuje się mniejszą dawkę kwasu kłodronowego w ilości 800 mg/dobę. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dla doustnego podawania kłodronianu u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. W takich sytuacjach należy unikać stosowania produktu leczniczego, z wyjątkiem krótkotrwałego podawania w przypadku występowania niewydolności nerek w postaci wyłącznie funkcjonalnej spowodowanej podwyższonym stężeniem wapnia. (ChPL Sindronat).

Dodatkowo, w analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki badań skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xgeva (Fizazi 2011, Henry 2011, Stopeck 2010), gdzie jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania był klirens kreatyniny < 30 ml/min. W dokumencie EMA również zaznaczono, że ryzyko rozwoju hipokalcemii podczas stosowania leku Xgeva wzrasta w przypadku niewydolności nerek. W badaniach klinicznych na populacji pacjentów z niezaawansowanymi nowotworami, u 19% pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u 63% pacjentów poddawanych dializom rozwinęła się hipokalcemia pomimo suplementacji wapniem. Całkowita częstość występowania klinicznie znaczącej hipokalcemii wynosi 9%.

(Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002173/WC500127909.pdf (data dostępu: 6.03.2015 r.)

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 10 przeglądów systematycznych opisanych w 11 publikacjach. Dodatkowo, w wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 2 dodatkowe publikacje: *Butoescu 2014* oraz *Wang 2014*.

Ostatycznie, w analizie weryfikacyjnej uwzględniono 10 przeglądów, opisanych w 11 publikacjach (*Wang 2014*, *Gartrell 2014*, *Butoescu 2014*, *Ford 2013* wraz z *Ford 2013a*, *Peddi 2013*, *Qi 2013*, *Qi 2013a*, *Sun 2013*, *Huang 2012*, *Wong 2012*). Za wyjątkiem przeglądów *Gartrell 2014* oraz *Butoescu 2014* były to przeglądy systematyczne.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Przeglądy *Wang 2014*, *Gartrell 2014*, *Butoescu 2014*, *Ford 2013* (wraz z *Ford 2013a*), *Peddi 2013*, *Sun 2013*, *Huang 2012* oraz *Wong 2012* dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu. Na podstawie wyników tych przeglądów można wnioskować, że stosowanie denosumabu wydłuża czas do wystąpienia złamania oraz redukuje liczbę złamań kostnych w porównaniu do bisfosfonianów w porównaniu do komparatora - w badaniach jako komparator występował głównie kwas zoledronowy (w przeglądzie *Wang 2014* przeprowadzono metaanalizę dla porównania DEN vs bisfosfoniany (kwas pamidronowy, kwas ibandronowy, kwas zoledronowy), a w przeglądzie *Ford 2013* wykonano metaanalizę sieciową, na podstawie której analizowano skuteczność DEN vs PLC).

Natomiast, przeglądy *Qi 2013* oraz *Qi 2013a* dotyczą wyłącznie oceny bezpieczeństwa stosowania denosumabu w populacji pacjentów z chorobami nowotworowymi¹. Na podstawie wyników tych przeglądów można wnioskować, że stosowanie denosumabu wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia hipokalcemii oraz martwicy kości szczęki niż w przypadku stosowania bisfosfonianów lub placebo.

W niniejszej analizie weryfikacyjnej nie uwzględniono publikacji *Huang 2012* oraz *Seal 2013*, które zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Publikacja *Huang 2012* przedstawia wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa kwasu zoledronowego. Denosumab występuje jako komparator w jednym z włączonych do przeglądu badań – *Stopeck 2010* (badanie zostało uwzględnione w AKL). Publikacja *Seal 2013* przedstawia wyniki oceny dla różnych schematów leczenia raka gruczołu krokowego, w przypadku denosumabu uwzględniono jedynie badanie *Fizazi 2011* (badanie uwzględnione w AKL).

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia, które nie zostałyby włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych przeglądów systematycznych.

¹ Do przeglądów włączane były zarówno badania na populacji pacjentów z nowotworami w fazie przerzutowej jak nieprzerzutowej, choć populacja ta jest szersza niż populacja docelowa to wyniki przeglądów uwzględniono w AWA, ponieważ dotyczą one oceny bezpieczeństwa, a nie skuteczności denosumabu

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Tabela 11. Opublikowane przeglądy oceniające efektywność kliniczną i bezpieczeństwo denosumabu w leczeniu pacjentów z guzami litymi i przerzutami do kości

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Butoescu 2014</p> <p>[Uwzględniony w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Jeden z autorów otrzymał honorarium od firm Amgen oraz Ferring</p>	<p>Cel: przegląd badań klinicznych dla populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty</p> <p>Metodyka: przegląd niesystematyczny</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: baza MELDINE</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego</p> <p>Interwencja: denosumab, bisfosfoniany</p> <p>Komparatory: bd</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: bd</p> <p>Inne: bd</p>	<p>Włączone badania: Włączono 38 publikacji (badań, przeglądów systematycznych oraz metaanaliz), w tym 1 badanie dla porównania DEN vs ZOL: Fizazi 2011 (rak gruczołu krokowego).</p> <p>Dodatkowo włączono dwie metaanalizy dla porównania DEN vs ZOL, wykonane na podstawie 3 badań dla tego porównania: Fizazi 2011 (RGK); Henry 2011 (guzy lite oraz szpiczak mnogi, bez raka piersi i RGK); Stopeck 2010 (rak piersi).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p><u>Powłknięcia kostne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego oraz pierwszego i kolejnych SRE w porównaniu do ZOL u chorych na RGK; częstość występowania SRE grupie chorych przyjmujących DEN była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie chorych, którym podawano ZOL. <p><u>Czas przeżycia całkowitego, czas do progresji nowotworu oraz jakość życia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych na RGK nie wykazano różnicy między DEN a ZOL w odniesieniu do wpływu na czas przeżycia całkowitego i czas do progresji choroby; pogorszenie jakości życia występowało rzadziej w przypadku chorych stosujących DEN niż w grupie ZOL (na podstawie wyników metaanaliz). <p>Analiza bezpieczeństwa DEN vs ZOL na podstawie wyników metaanaliz</p> <p><u>Ból kości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia bólu o umiarkowanym/ciężkim nasileniu w porównaniu z ZOL; chorzy leczeni DEN rzadziej stosowali silne leki przeciwbólowe w porównaniu z ZOL. <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hipokalcemia w dowolnym stopniu nasilenia występowała częściej w grupie DEN niż w grupie ZOL; martwica kości szczęki została odnotowana częściej w przypadku chorych stosujących DEN niż w przypadku chorych przyjmujących ZOL, jednak wynik ten nie był istotny statystycznie, przy czym zdarzenie występowało zwykle u chorych o podwyższonym ryzyku (np. wcześniejsze zabiegi stomatologiczne); zakażenia (w tym ciężkie zakażenia), nowy nowotwór złośliwy oraz zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia występowały z podobną częstością w grupie DEN i ZOL; reakcje ostrej fazy pojawiające się w ciągu pierwszych trzech dni terapii dotyczyły znacznie mniejszego odsetka chorych w grupie DEN niż w grupie ZOL.
<p>Wang 2014</p> <p>[Uwzględniony w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: przegląd badań klinicznych dla populacji pacjentów z rakiem piersi przerzutowym do kości</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwca 2013, bazy</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z rakiem piersi przerzutowym do kości wcześniej nieleczeni dożylnymi bisfosfonianami</p> <p>Interwencja: denosumab,</p> <p>Komparatory: jakikolwiek</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność i</p>	<p>Włączone badania: Włączono 5 publikacji (3 badania randomizowane) dotyczących chorych na raka piersi dla następujących porównań, na podstawie których wykonano metaanalizę:</p> <ul style="list-style-type: none"> DEN vs bisfosfoniany; DEN vs kwas pamidronowy; DEN vs ZOL. <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa DEN vs bisfosfoniany na podstawie wyników metaanalizy</p>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

	PubMed, the Cochrane Library, Embase, Science Citation Index, the Chinese Biomedical Literature Database, International Clinical Trials Registry Platform oraz the Chinese Clinical Trial Register.	bezpieczeństwo Metodyka: badania randomizowane (RCT)	<p>Powikłania kostne: częstość występowania powikłań kostnych w grupie chorych przyjmujących DEN była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie chorych, którym podawano bisfosfoniany (ZOL, kwas pamidronowy, kwas ibandronowy).</p> <p>Jakość życia, czas przeżycia całkowitego oraz czas do progresji nowotworu</p> <ul style="list-style-type: none"> •większy odsetek chorych w ciągu 18 miesięcy terapii doświadczył poprawy jakości życia w grupie chorych leczonych DEN w porównaniu do ZOL; •nie wykazano różnic między DEN a ZOL w odniesieniu do wpływu na czas przeżycia całkowitego i czasu do progresji choroby. <p>Ból kości</p> <ul style="list-style-type: none"> •w grupie DEN rzadziej raportowano zwiększenie nasilenia bólu niż w grupie ZOL; •mediana czasu do zwiększenia nasilenia bólu była dłuższa w przypadku grupy DEN niż w grupie ZOL, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie; •DEN istotnie statystycznie wydłuża czas do wystąpienia bólu o umiarkowanym/ciężkim nasileniu w porównaniu z ZOL; •nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami DEN i ZOL w odniesieniu do czasu do zmniejszenia nasilenia bólu oraz do innych punktów końcowych oceniających uciążliwość bólu. <p>Profil bezpieczeństwa: gorączka, ból kości oraz obrzęk występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie DEN niż w grupach stosujących bisfosfoniany, pozostałe zdarzenia występowały z podobną częstością; martwica kości szczęki występowała z podobną częstością w grupie DEN i ZOL.</p>																		
Gartrell 2014 [Uwzględniony w analizie wnioskodawcy] <u>Źródła finansowania:</u> Zadeklarowano brak źródeł finansowania	<p>Cel: przegląd badań klinicznych dla inhibitorów osteoklastów u pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty (wyniki przedstawiono w podziale na rodzaj interwencji)</p> <p>Metodyka: przegląd niesystematyczny</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego</p> <p>Interwencja: denosumab, bisfosfoniany</p> <p>Komparatory: bd</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność i bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: język angielski</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT (Saad 2002, Smith 2009, Smith 2012, Fizazi 2011)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Denosumab redukuje liczbę złamań kości związanych ze stosowaniem terapii antyandrogenowej, wydłuża czas do wystąpienia przerzutu u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie kastracyjnymi poziomami testosteronu. Denosumab jest skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Do zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii inhibitorami osteoklastów należy zaliczyć martwicę kości szczęki oraz hipokalcemię.</p>																		
Ford 2013 Ford 2013a [Uwzględnione w analizie wnioskodawcy] <u>Źródła finansowania:</u> NIHR	<p>Cel: ocena zebranych dowodów naukowych oceniających skuteczność denosumabu w leczeniu pacjentów z guzami litymi i przerzutami do kości</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa: metaanaliza sieciowa w celu pośredniego porównania denosumabu z bisfosfonianami i leczeniem objawowym</p> <p>Przedział czasu objętego</p>	<p>Populacja: pacjenci z guzami litymi i przerzutami do kości, niezależnie od rodzaju nowotworu pierwotnego</p> <p>Interwencja: denosumab</p> <p>Komparatory: bisfosfoniany; leczenie objawowe</p> <p>Punkty końcowe: czas do wystąpienia pierwszego SRE; chorobowość kostna, ból, jakość życia, przeżycie całkowite</p>	<p>Włączone badania: kryteria włączenia do przeglądu spełniało 38 badań RCT, jednak wyniki tylko 8 badań RCT można było wykorzystać w metaanalizie sieciowej (Kohno 2005, Lipton 2008, Rosen 2003, Stopeck 2010, Fizazi 2011, Saad 2002, Henry 2011, Rosen 2003)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>Nowotwór pierwotny</th> <th>Czas do pierwszego SRE [HR(95%CI)]</th> <th>Ryzyko pierwszego i kolejnych SRE [RR(95%CI)]</th> <th>Chorobowość kostna [RR (95%CI)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">DEN vs ZOL</td> <td>Rak piersi</td> <td>0,82 (0,71; 0,95)</td> <td>0,77 (0,66; 0,89)</td> <td>0,90 (0,67; 1,09)</td> </tr> <tr> <td>Rak prostaty</td> <td>0,82 (0,71; 0,95)</td> <td>0,82 (0,71; 0,94)</td> <td>0,95 (0,46; 1,47)</td> </tr> <tr> <td>Niedrobnokomórkowy rak płuca</td> <td>0,84 (0,64; 1,10)</td> <td>0,87 (0,68; 1,12)</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie	Nowotwór pierwotny	Czas do pierwszego SRE [HR(95%CI)]	Ryzyko pierwszego i kolejnych SRE [RR(95%CI)]	Chorobowość kostna [RR (95%CI)]	DEN vs ZOL	Rak piersi	0,82 (0,71; 0,95)	0,77 (0,66; 0,89)	0,90 (0,67; 1,09)	Rak prostaty	0,82 (0,71; 0,95)	0,82 (0,71; 0,94)	0,95 (0,46; 1,47)	Niedrobnokomórkowy rak płuca	0,84 (0,64; 1,10)	0,87 (0,68; 1,12)	bd
Porównanie	Nowotwór pierwotny	Czas do pierwszego SRE [HR(95%CI)]	Ryzyko pierwszego i kolejnych SRE [RR(95%CI)]	Chorobowość kostna [RR (95%CI)]																	
DEN vs ZOL	Rak piersi	0,82 (0,71; 0,95)	0,77 (0,66; 0,89)	0,90 (0,67; 1,09)																	
	Rak prostaty	0,82 (0,71; 0,95)	0,82 (0,71; 0,94)	0,95 (0,46; 1,47)																	
	Niedrobnokomórkowy rak płuca	0,84 (0,64; 1,10)	0,87 (0,68; 1,12)	bd																	

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

	<p>wyszukiwaniem: MEDLINE: od 1948 do 04.2011 EMBASE: od 1980 do 03.2011 Cochrane Library: do 2011 Web of Science with Conference Proceedings: od 1970 do 05.2011 Abstrakty konferencyjne (ASCO, AUA)</p>	<p>Metodyka: badania RCT Inne: nd</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Inne guzy lite</td> <td>0,79 (0,62; 0,99)</td> <td>0,83 (0,67; 1,03)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>DEN vs PAM</td> <td>Rak piersi</td> <td>0,73 (0,56; 0,94)</td> <td>0,62 (0,48; 0,80)</td> <td>0,73 (0,41; 1,06)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">DEN vs PLC</td> <td>Rak piersi</td> <td>0,46 (0,29; 0,72)</td> <td>0,45 (0,28; 0,72)</td> <td>0,47 (0,25; 0,67)</td> </tr> <tr> <td>Rak prostaty</td> <td>0,56 (0,40; 0,77)</td> <td>0,53 (0,39; 0,72)</td> <td>0,52 (0,07; 0,82)</td> </tr> <tr> <td>Niedrobnokomórkowy rak płuca</td> <td>0,68 (0,45; 1,03)</td> <td>0,63 (0,42; 0,97)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Inne guzy lite</td> <td>0,30 (0,11; 0,82)</td> <td>0,61 (0,39; 0,97)</td> <td>bd</td> </tr> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Denosumab okazał się być bardziej efektywny w wydłużaniu czasu do wystąpienia pierwszego SRE w porównaniu do ZOL, PLC oraz PAM. W populacji pacjentów z rakiem piersi oraz rakiem prostaty wykazano efektywność DEN w zmniejszaniu chorobowości kosztnej w porównaniu do placebo. Dostępne dowody naukowe nie pozwalają na ocenę bólu oraz jakości życia. Wydaje się, że DEN nie wpływa na długość całkowitego przeżycia.</p>		Inne guzy lite	0,79 (0,62; 0,99)	0,83 (0,67; 1,03)	bd	DEN vs PAM	Rak piersi	0,73 (0,56; 0,94)	0,62 (0,48; 0,80)	0,73 (0,41; 1,06)	DEN vs PLC	Rak piersi	0,46 (0,29; 0,72)	0,45 (0,28; 0,72)	0,47 (0,25; 0,67)	Rak prostaty	0,56 (0,40; 0,77)	0,53 (0,39; 0,72)	0,52 (0,07; 0,82)	Niedrobnokomórkowy rak płuca	0,68 (0,45; 1,03)	0,63 (0,42; 0,97)	bd	Inne guzy lite	0,30 (0,11; 0,82)	0,61 (0,39; 0,97)	bd
	Inne guzy lite	0,79 (0,62; 0,99)	0,83 (0,67; 1,03)	bd																										
DEN vs PAM	Rak piersi	0,73 (0,56; 0,94)	0,62 (0,48; 0,80)	0,73 (0,41; 1,06)																										
DEN vs PLC	Rak piersi	0,46 (0,29; 0,72)	0,45 (0,28; 0,72)	0,47 (0,25; 0,67)																										
	Rak prostaty	0,56 (0,40; 0,77)	0,53 (0,39; 0,72)	0,52 (0,07; 0,82)																										
	Niedrobnokomórkowy rak płuca	0,68 (0,45; 1,03)	0,63 (0,42; 0,97)	bd																										
	Inne guzy lite	0,30 (0,11; 0,82)	0,61 (0,39; 0,97)	bd																										
<p>Peddi 2013 [Uwzględniony w analizie wnioskodawcy] <u>Źródła finansowania:</u> Cancer Center Support – częściowo (grant National Institutes of Health)</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu w redukowaniu liczby zdarzeń kostnych u pacjentów z przerzutami do kości Metodyka: przegląd systematyczny Synteza wyników: synteza jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 14 marca 2012 roku (Medline, Embase, Web of Science, The Cochrane Collaboration)</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworem i z przerzutami do kości (rak piersi, rak gruczołu krokowego inne raki) Interwencja: denosumab Komparatory: bd Punkty końcowe: liczba zdarzeń kostnych, terapia radiacyjna kości, operacje, złamania kompresyjne kręgosłupa, przeżycie całkowite, czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia Metodyka: badania kliniczno-kontrolne Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 6 badań kliniczno-kontrolnych, 3 badania fazy II (<i>Body 2006, Lipton 2007, Fizazi 2009</i>) oraz 3 badania III fazy (<i>Stopeck 2010, Fizazi 2011, Henry 2011</i>) Kluczowe wyniki: <u>Wyniki zbiorcze metaanalizy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość SRE [RR (95%CI)]: 0,84 (0,78; 0,91) – <i>random effect</i>; • Częstość SRE [RR (95%CI)]: 0,84 (0,80; 0,88) – <i>fixed effect</i>; • Czas do wystąpienia SRE [HR (95%CI)]: 0,83 (0,75; 0,90); • Przeżycie całkowite (OS) [HR (95%CI)]: 0,98 (0,90; 1,0); • Czas do zaostrzenia dolegliwości bólowych [HR(95%CI)]: 0,84 (0,77; 0,91); <p>Wnioski autorów przeglądu: Denosumab jest skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w redukowaniu liczby zdarzeń kostnych oraz opóźnianiu czasu do wystąpienia złamania. Natomiast, nie stwierdzono różnic w zakresie wpływu na całkowitą długość przeżycia oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych.</p>																											
<p>Qi 2013 [Uwzględniony w analizie wnioskodawcy] <u>Źródła finansowania:</u> Autorzy zadeklarowali brak wynagrodzenia za przygotowanie publikacji</p>	<p>Cel: ocena częstości występowania oraz względnego ryzyka wystąpienia hipokalcemii u pacjentów z nowotworami otrzymujących denosumab Metodyka: przegląd systematyczny Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed, Embase, Cochrane Library – do 10.2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworami Interwencja: denosumab Komparatory: bd Punkty końcowe: hipokalcemia Metodyka: RCT Inne: bd</p>	<p>Włączone badania: 7 RCT (<i>Ellis 2008, Fizazi 2009, Smith 2009, Stopeck 2010, Fizazi 2011, Henry 2011, Smith 2012</i>) Kluczowe wyniki: DEN vs BP/PLC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Występowanie hipokalcemii niezależnie od nasilenia: 5,2% (2,8; 9,3); • Występowanie hipokalcemii o nasileniu ciężkim 2,0 % (0,7; 5,5); • Prawdopodobieństwo wystąpienia hipokalcemii [RR(95%CI)]: 1,932 (1,590; 2,347); • Prawdopodobieństwo wystąpienia hipokalcemii o nasileniu ciężkim [RR (95%CI)]: 5,027 (2,346; 6,912), p<0,001 <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie denosumabu wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipokalcemii.</p>																											

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

<p>Qi 2013a [Uwzględniony w analizie wnioskodawcy] <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: ocena ryzyka oraz częstości występowania martwicy kości szczęki u pacjentów stosujących denosumab Metodyka: przegląd systematyczny Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, Embase, The Cochrane Library – do 10.2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworem leczenia denosumabem Interwencja: denosumab Komparatory: nie zdefiniowano Punkty końcowe: martwica kości szczęki Metodyka: badania RCT II lub III fazy Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 7 RCT (<i>Lipton 2007, Fizazi 2009, Smith 2009, Stopeck 2010, Fizazi 2011, Henry 2011, Smith 2012</i>) Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEN vs BP - RR (95%CI): 1,481 (0,957; 2,293), p=0,078; • DEN vs PLC – RR (95%CI): 16,279 (1,677-158,050), p=0,016; • Subpopulacja z rakiem prostaty (DEN vs BP/PLC) – RR (95%CI): 3,358 (1,573-7,166), p=0,002; • Subpopulacja bez raka prostaty (DEN vs BP/PLC) – RR (95%CI): 1,142 (0,678; 1,921), p=0,618 <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie denosumabu jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia martwicy kości szczęki w porównaniu do bisfosfonianów oraz placebo, jednak w przypadku porównania z bisfosfonianami wynik nie był istotny statystycznie.</p>
<p>Sun 2013 [Uwzględniony w analizie wnioskodawcy] <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu względem kwasu zoledronowego Metodyka: przegląd systematyczny Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Cochrane Central Register of Controlled Trial, Pubmed, Embase, ISI Proceedings (do 07.2012)</p>	<p>Populacja: pacjenci z guzami litymi lub szpiczakami oraz przerzutami do kości Interwencja: denosumab Komparatory: kwas zoledronowy Punkty końcowe: czas do wystąpienia pierwszego SRE, czas do wystąpienia kolejnych SRE, czas do zaostrzenia dolegliwości bólowych, przeżycie całkowite, progresja choroby Metodyka: RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 3 RCT (<i>Stopeck 2010, Fizazi 2011, Henry 2011</i>) Kluczowe wyniki (metaanalizy): DEN vs ZOL</p> <ul style="list-style-type: none"> •Czas do wystąpienia pierwszego SRE [HR(95%CI)]: 0,83 (0,76; 0,90), p<0,001; •Czas do wystąpienia kolejnych SRE [HR(95%CI)]: 0,83 (0,76; 0,90), p<0,001; •Przeżycie całkowite (OS) [HR (95%CI)]: 0,98 (0,91; 1,06); •Progresja choroby [HR (95%CI)]: 1,02 (0,96; 1,09); •Czas do zaostrzenia dolegliwości bólowych [HR(95%CI)]: 0,92 (0,86; 0,99), p=0,026. <p>Wnioski autorów przeglądu: Den jest skuteczniejszy od ZOL w zapobieganiu komplikacjom u pacjentów z chorobą nowotworową z przerzutami do kości.</p>
<p>Wong 2012* [Uwzględniony w analizie wnioskodawcy] <u>Źródła finansowania:</u> The Cochrane Collaboration</p>	<p>Cel: ocena wpływu denosumabu na SRE, ból kostny oraz jakość życia Metodyka: przegląd systematyczny Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: CBCGSR, EMBASE, MEDLINE, WHOICTRP (04.2011)</p>	<p>Populacja: kobiety z rakiem piersi z przerzutami do kości Interwencja: denosumab Komparatory: bisfosfoniany Punkty końcowe: SRE, ból kostny oraz jakość życia Metodyka: RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 3 RCT (<i>Stopeck 2010, Lipton 2008, Fizazi 2009</i>) Kluczowe wyniki (metaanalizy): DEN vs ZOL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia zdarzeń kostnych [RR(95%CI)]: 0,78 (0,72; 0,85); p< 0.00001 • Czas do wystąpienia umiarkowanego/ silnego bólu kostnego (tytuł <i>Stopeck 2010</i>): HR = 0,78; p = 0,0024; • Mediana czasu przeżycia - brak istotnych statystycznie różnic (p=0,49); <p>Wnioski autorów przeglądu: Denosumab zmniejsza ryzyko wystąpienia SRE oraz wydłuża czas do wystąpienia SRE u kobiet z zaawansowanym rakiem piersi z przerzutami do kości.</p>

- w niniejszym opracowaniu opisano tylko część odnoszącą się do oceny denosumabu; **BP** – bisfosfoniany; **PLC** – placebo; **SRE** – (ang. *skeletal-related events*)

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Przedstawiono opis procesu wyszukiwania oraz selekcji publikacji. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu w porównaniu do leczenia objawowego u pacjentów z przerzutami guzów litych do kości.

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów HTA przeszukano bazę Center for Reviews and Dissemination (CRD), przeszukano również rejestry badań klinicznych National Institutes of Health oraz Current Controlled Trials Register. Na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeszukano strony internetowe Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

Wyszukiwanie badań klinicznych oraz opracowań wtórnych zostało przeprowadzone w dniach 10-12 lutego 2014 a wyszukiwanie na potrzeby poszerzonej analizy bezpieczeństwa w dniu 18 lutego 2014 r. Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz danych oraz innych źródeł informacji medycznej zostały zbudowane poprawnie dla postawionego celu analizy. W trakcie wyszukiwania nie stosowano filtrów językowych, nie wprowadzono ograniczenia dotyczącego daty publikacji, pominięto również wyszukiwanie dla słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych. Wszystkie te założenia służyły zwiększeniu czułości strategii wyszukiwania i odnalezieniu wszelkich badań dla analizowanej interwencji.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji przeprowadzono 2 marca 2015 roku i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i the Cochrane Library. Wyszukiwanie miało na celu potwierdzenie wyników wyszukiwania dokonanego przez wnioskodawcę oraz odnalezienie nowych badań, które spełniłyby kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego. Dodatkowo wyszukiwanie miało na celu odnalezienie badań bezpośrednio porównujących denosumab z bisfosfonianami. Wyniki wyszukiwania Agencji pokrywały się z wynikami wnioskodawcy, co potwierdza, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które powinny a nie zostały opisane w analizach HTA wnioskodawcy. Dodatkowo, nie zidentyfikowano badań innych niż włączone do przeglądu wnioskodawcy porównujących denosumab z bisfosfonianami.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Wyszukiwanie badań pierwotnych w AKL wnioskodawcy przeprowadzono w dwóch etapach. W pierwszym etapie poszukiwano badań porównujących denosumab (DEN) z leczeniem objawowym (PLC), przy czym założono, że w sytuacji, gdy nie będą dostępne badania porównujące DEN vs PLC, to włączane będą badania porównujące DEN z innymi komparatorami w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DEN z PLC, to zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie przez wspólny komparator, jakim jest kwas zoledronowy (ZOL). W drugim etapie wyszukiwania włączano badania porównujące ZOL z PLC.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia: DEN vs ZOL	Kryteria włączenia: ZOL vs PLC	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przerzutami guzów litych do kości		Populacja zdefiniowana jest szerszej niż we wniosku refundacyjnym. Wnioskodawca uzasadnia to założeniem o jednakowej skuteczności denosumabu w populacji z klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min i w populacji ogólnej pacjentów z przerzutami guzów litych do kości.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Interwencja	Denosumab w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Xgeva	Leczenie objawowe (w badaniach utożsamiane z placebo)	Brak uwag
Komparatory	Leczenie objawowe (w badaniach utożsamiane z PLC), w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących DEN i PLC, włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie którego będzie możliwe wykonanie porównania pośredniego.	Kwas zoledronowy (ZOL)	Komentarz Agencji dotyczący wyboru komparatorów zawarto w rozdziale 3.1.2. <i>Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.</i>
Punkty końcowe	Na etapie selekcji publikacji nie stosowano ograniczeń dla punktów końcowych.		Brak uwag
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	Metodyka badań odpowiadająca metodyce badań dla porównania DEN vs ZOL: badania randomizowane z grupą kontrolną, w której stosowano ZOL (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Brak uwag
Inne kryteria	Publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim - badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.		Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne (*Fizazi 2011, Henry 2011, Stopeck 2010*) z randomizacją dla porównania denosumabu (DEN) z kwasem zoledronowym (ZOL) oraz 4 badania pierwotne (*Zaghloul 2010, Kohno 2005, Rosen 2003, Saad 2002*) z randomizacją dla porównania ZOL z placebo (PLC). Badania oceniały skuteczność kliniczną. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

W wyniku przeglądu rejestrów badań klinicznych odnaleziono także jedno trwające badanie kliniczne (SPLENDOR) oceniające skuteczności i bezpieczeństwo stosowania denosumabu jako terapii dodanej do chemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w porównaniu z chemioterapią bez terapii dodanej.²

Opis badań włączonych do analizy zamieszczono w tabeli poniżej.

² Opis badania <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02129699> (data dostępu 07.03.2015 r.)

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
DEN vs ZOL				
Fizazi 2011 (oraz EMA 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen	<p>Cel: ocena skuteczności DEN vs ZOL u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, opornego na kastracyjne poziomy testosteronu i z przerzutami do kości</p> <p>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, potrójnie zaślepienie</p> <p>Typ badania: IIA</p> <p>Hipoteza badania: <i>non-inferiority</i> dla I° punktu końcowego; <i>superiority</i> dla I° i II° punktu końcowego</p> <p>Skala Jadad – ocena wnioskodawcy: 5/5 pkt</p> <p>Skala Jadad – ocena AOTMIT: 5/5 pkt</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 11,7 msc</p>	<p>DEN: 120 mg/ 4tyg. (s.c.) + PLC (i.v.)</p> <p>ZOL: 4 mg/ 4 tyg. (i.v.) + PLC (s.c.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •mężczyźni w wieku ≥ 18 r.ż.; •potwierdzony na podstawie wyniku badania histologicznego rak gruczołu krokowego; •co najmniej jeden przerzut do kości, potwierdzony badaniem radiograficznym; •udokumentowane niepowodzenie co najmniej jednej terapii hormonalnej, na co wskazuje podwyższone stężenie swoistego antygenu sterczowego – końcowe stężenie wynoszące 0,4 μg/l lub wyżej w czasie 8 tygodni kwalifikacji do badania, w przypadku stężenia testosteronu po kastracji (1,72 nmol/l po kastracji chemicznej lub operacyjnej); •zachowane czynności narządów; •stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin 2,0-2,9 mmol/l; •stan sprawności w skali ECOG 0,1 lub 2. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •stosowanie obecnie lub w przeszłości bisfosfonianów w leczenia przerzutów do kości (s.c. lub i.v.) (przyjmowanie bisfosfonianów w celu leczenia osteoporozy było dozwolone, ale musiało być przerwane przed przyjęciem pierwszej dawki DEN); •planowana radioterapia kości lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości; •oczekiwana długość życia poniżej 6 msc; •obecna lub występująca w przeszłości martwica kości szczęki lub zapalenie szpiku kostnego w obrębie kości szczęki; •planowany inwazyjny zabieg stomatologiczny w czasie trwania badania; •rozpoznany w czasie ostatnich 3 lat nowotwór złośliwy inny niż rak gruczołu krokowego; •klirens kreatyniny poniżej 0,5 ml/s (z uwagi na przeciwwskazanie do stosowania ZOL w tej grupie chorych). <p>Liczebność grup: DEN: 950 ZOL: 951</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) – <i>non-inferiority</i>; <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) – <i>superiority</i>; •czas do kolejnych SRE; •przeżycie całkowite (OS); •progresja choroby (PD); •zmiana stężenia markerów obrotu kostnego (BTM) względem wartości wyjściowej; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs); •zmiana wskaźników biochemicznych i hematologicznych; •obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko DEN
Henry 2011 (oraz Henry 2014, Vadhan-Raj 2012, EMA 2011)	<p>Cel: ocena skuteczność DEN vs ZOL u pacjentów z nowotworami (z wyłączeniem raka piersi oraz</p>	<p>DEN: 120 mg/ 4 tyg. (s.c.) + PLC (i.v.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wiek ≥ 18 r.ż.; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) – <i>non-</i>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

<p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>gruczołu krokowego) z przerzutami do kości lub szpiczakiem Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane i potrójnie zaślepienie Typ badania: IIA Hipoteza badania: <i>non-inferiority</i> dla I° i II° punktu końcowego; <i>superiority</i> dla II° punktu końcowego Skala Jadad – ocena wnioskodawcy: 5/5 pkt Jadad AOTM: 5/5 pkt Analiza wyników: ITT Okres obserwacji: 7 msc</p>	<p>ZOL: 4 mg/ 4 tyg. (i.v.) + PLC (s.c.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony guz lity lub szpiczak mnogi (z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego); • potwierdzona w badaniu radiograficznym (badaniu RTG, TK lub MRI); • obecność co najmniej jednego przerzutu do kości lub zmiany osteolitycznej; • stan sprawności w skali ECOG 0, 1 lub 2; • klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min; • zachowane czynności narządów; • oczekiwana długość życia ≥ 6 msc <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny < 30 ml/min; • wcześniejsze lub obecne leczenie bisfosfonianami (i.v.); • wcześniejsze lub obecne doustne stosowanie bisfosfonianów w celu leczenia chorób kości związanych z chorobą nowotworową; • planowana radioterapia lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości; • stosowanie denosumabu w wywiadzie; • martwica lub zapalenie szpiku kości szczęki w wywiadzie; • planowany zabieg w obrębie jamy ustnej; • niewygojona rana po zabiegu w obrębie jamy ustnej; • zaplanowany inwazyjny zabieg stomatologiczny <p>Liczebność grup: DEN: 886 ZOL: 890</p>	<p><i>inferiority</i>; Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) – <i>superiority</i>; • czas do kolejnych SRE; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs); • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); • zmiana wskaźników biochemicznych; • obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko denosumabowi
<p>Stopeck 2010 (oraz Martin 2012, EMA 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>Cel: ocena skuteczności DEN vs. ZOL u chorych z gruczolakami piersi Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane i podwójnie zaślepienie Typ badania: IIA Hipoteza badania: <i>non-inferiority</i> dla I° punktu końcowego; <i>superiority</i> dla pozostałych punktów końcowych Skala Jadad – ocena wnioskodawcy: 4/5 pkt Jadad AOTM: 4/5 pkt Analiza wyników: ITT Okres obserwacji: 34 msc</p>	<p>DEN: 120 mg/ 4 tyg. (s.c.) + PLC (i.v.) ZOL: 4 mg/ 4 tyg. (i.v.) + PLC (s.c.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak piersi; • aktualna lub wcześniejsza ocena radiologiczna (RTG, TK, MRI) świadcząca o obecności ≥ 1 przerzutu raka do kości; • odpowiednia czynność narządów (w tym stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin $\geq 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) i $\leq 11,5$ mg/dl (2,9 mmol/l)); • stan sprawności w skali ECOG ≤ 2 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny < 30 ml/min; • uprzednie stosowanie bisfosfonianów (i.v.); • obecne lub wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów (p.o.) w celu leczenia przerzutów do kości; • niezagojone rany po zabiegach w jamie ustnej; • nowotwór złośliwy w ciągu 3 lat przed randomizacją. 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) – <i>non-inferiority</i>; <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) – <i>superiority</i>; • czas do kolejnych SRE; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs); • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); • zmiana wskaźników biochemicznych; • obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko denosumabowi

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

				Liczebność grup: DEN: 1026 ZOL: 1020	
ZOL vs PLC					
Zaghloul 2010 <u>Źródło finansowania:</u> b/d	<p>Cel: ocena skuteczności ZOL vs PLC u pacjentów z nowotworem pęcherza moczowego</p> <p>Badanie jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie</p> <p>Typ badania: IIA</p> <p>Hipoteza badania: <i>superiority</i></p> <p>Skala Jadad – ocena wnioskodawcy: 2</p> <p>Jadad AOTM: 2</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 12 msc (okres leczenia – 6 msc)</p>	<p>ZOL: 4 mg/ 4 tyg. (i.v.) vs</p> <p>PLC: co 4 tyg. (i.v.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; zajęcie kości spowodowane rakiem pęcherza (potwierdzone za pomocą RTG, scyntygrafii izotopowej, TK lub MRI); zachowana czynność nerek oraz wątroby (oznaczona jako nie większe niż 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy); stężenie wapnia w surowicy $\geq 7,0$ mg/dl (1,75 mmol/l); stan sprawności wg Karnofsky'ego ≥ 60; przewidywana długość życia > 6 miesięcy; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cięża lub karmienie piersią; przerzuty raka do narządów miękkich (np. do wątroby lub płuc). <p>Liczebność grup: DEN: 20 ZOL: 20</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosunek pacjentów ZOL:PLC, u których wystąpiło ≥ 1 SRE; <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); przeżycie całkowite (OS); poziom natężenia bólu <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zdarzeń niepożądanych 	
Kohno 2005 <u>Źródło finansowania:</u> b/d	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZOL vs PLC u pacjentów z nowotworem piersi i przerzutami do kości</p> <p>Badanie wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (tylko ośrodki z Japonii)</p> <p>Typ badania: IIA</p> <p>Hipoteza badania: <i>superiority</i></p> <p>Skala Jadad – ocena wnioskodawcy: 4/5 pkt</p> <p>Jadad AOTM: 4/5 pkt</p> <p>Analiza wyników: ITT</p> <p>Okres obserwacji: 12 msc</p>	<p>ZOL: 4 mg/ 4 tyg. (i.v.) vs</p> <p>PLC: co 4 tyg. (i.v.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 20 r.ż.; ≥ 1 przerzut osteolityczny do kości spowodowany rakiem piersi w stadium IV (potwierdzony za pomocą diagnostyki obrazowej z użyciem promieniowania rentgenowskiego lub TK); jeden przerzut osteolityczny do kości w przypadku chorych niepoddanych radioterapii w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania; stan sprawności określony przez ECOG ≤ 2, a także w wyjątkowych przypadkach równym 3 ze względu na ograniczoną aktywność spowodowaną zmianami kostnymi, u chorych leczonych ambulatoryjnie; stężenie wapnia w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl i $\leq 11,5$ mg/dl; stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 mg/dl (177 μmol/l); stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ mg/dl (26 μmol/l). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zastosowanie terapii bisfosfonianami w ciągu 12 msc przed rozpoczęciem badania; zastosowanie kalcytoniny w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania; cięża lub karmienie piersią; 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosunek pacjentów ZOL:PLC, u których wystąpiło SRE; <p>Drugorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosunek pacjentów ZOL:PLC, u których wystąpiło ≥ 1 SRE; czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); czas do kolejnych SRE; zmiana poziomu natężenia bólu (BPI) względem wartości wyjściowych; zmiana stężenia markerów obrotu kostnego (BTM) względem wartości wyjściowej; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania zdarzeń niepożądanych 	

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

			<ul style="list-style-type: none"> •objawy kliniczne przerzutów raka do mózgu. <p>Liczebność grup: DEN: 113 ZOL: 114</p>	
<p>Rosen 2003 (Lipton 2003) <u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ZOL vs PLC u pacjentów z guzami litymi i przerzutami do kości Typ badania: IIA Hipoteza badania: <i>superiority</i> Skala Jadad – ocena wnioskodawcy: 3/5 pkt Jadad AOTM: 3/5 pkt Analiza wyników: ITT Okres obserwacji: mediana 9 msc (mediana czasu leczenia – 4 msc)</p>	<p>ZOL: 4 lub 8 mg/ 4 tyg. (i.v.) vs PLC: co 4 tyg. (i.v.)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •wiek ≥ 18 r.ż.; •rak płuca lub inny rodzaj guzów litych z przerzutami do kości (z wyłączeniem raka piersi i gruczołu krokowego); •obecność co najmniej jednego przerzutu raka do kości; •stan sprawności w skali ECOG ≤ 2. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •przerzuty raka do wątroby ze stężeniem bilirubiny całkowitej $>2,5$ mg/dl w chwili kwalifikacji do badania; •stężenie kreatyniny w surowicy $>3,0$ mg/dl; •objawowe przerzuty raka do mózgu; •więcej niż jedna ekspozycja na bisfosfoniany w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; •choroba sercowo-naczyniowa o ciężkim nasileniu; •nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie; •objawowa choroba wieńcowa w czasie 6 msc przed randomizacją; •ciąża w czasie 6 msc przed randomizacją. <p>Liczebność grup: DEN: 247 ZOL: 254</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •stosunek pacjentów ZOL vs PLC, u których wystąpiło ≥ 1 SRE; <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); •chorobowość kostna (SMR); •czas do kolejnych SRE; •zmiana poziomu natężenia bólu (BPI) względem wartości wyjściowych; •zmiana wskaźników biochemicznych; •przeżycie całkowite (OS); •i inne <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p>
<p>Saad 2002 (Saad 2004) <u>Źródło finansowania:</u> b/d</p>	<p>Cel: ocena skuteczności ZOL vs PLC u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego; Typ badania: IIA Hipoteza badania: <i>superiority</i> Skala Jadad – ocena wnioskodawcy: 5/5 pkt Jadad AOTM: 5/5 pkt Analiza wyników: ITT Okres obserwacji: 15 msc (Saad 2002); 24 msc (Saad 2004)</p>	<p>ZOL: 4 lub 8 mg/ 3 tyg. (i.v.); następnie dawkę u osób stosujących 8mg zredukowano do 4 mg PLC: co 3 tyg. (i.v.) Suplementacja: 500 mg wapnia; 400-500 IU witaminy D</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości; •wzrastające stężenia antygenu sterczowego w trzech kolejnych pomiarach wykonywanych w trakcie stosowania terapii hormonalnej. Pomiar stężenia swoistego antygenu sterczowego wykonywano w co najmniej 2 tygodniowych odstępach. Stężenie w trzecim pomiarze było wyższe lub równe 4 ng/ml i zostało wykonane w czasie 8 tygodni pierwszej wizyty; •stężenie testosteronu w surowicy w ramach zakresu kastracyjnego (<50 ng/dl); •co najmniej trzy potwierdzone ogniska zwiększonej aktywności kostnej świadczącej o występowaniu w przeszłości lub obecnie przerzutów do kości; •stan sprawności w skali ECOG ≤ 2 <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •ból kości wymagający podania silnych narkotycznych leków 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •stosunek pacjentów ZOL vs PLC, u których wystąpiło SRE; <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); •czas do progresji choroby (TTP); •biochemiczne markery przebudowy kości; •odpowiedź na leczenie; •jakość życia; <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •częstość występowania zdarzeń niepożądanych;

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

			przeciwbólowych; •stosowanie cytotoksycznej chemioterapii (z wyłączeniem estramustyny); •radioterapia w czasie 3 msc przed rozpoczęciem badania; •wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów; •choroba sercowo-naczyniowa o ciężkim nasileniu; •nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie; •objawowa choroba wieńcowa; •stężenie kreatyniny w surowicy $>3,0$ mg/dl ($265 \mu\text{mol/l}$); •stężenie wapnia w surowicy skorygowane o stężenie albumin $<8,0$ mg/dl lub $>11,6$ mg/dl. Liczebność grup: DEN: 208 ZOL: 214	
--	--	--	---	--

BPI – (ang. *Brief Pain Inventory*) Krótki Inwentarz Bólu; **ECOG** – (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); **PLC** – placebo; **SMR** – (ang. *skeletal morbidity rate*) wskaźnik chorobowości kostnej; **SRE** – (ang. *skeletal related events*); **TEAEs** (*treatment-emergent adverse event*) - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia; **TK** – tomografia komputerowa;

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania oceniające skuteczność DEN względem ZOL, włączone do porównania pośredniego otrzymały wysoką punktację w skali Jadad (4-5 pkt). Analiza wyników we wszystkich badaniach została przeprowadzona w schemacie ITT (zgodnym z intencją leczenia). Odsetek pacjentów utraconych z badania był wysoki w każdym z badań, a główną przyczyną zawsze był zgon. Utrata pacjentów w poszczególnych ramionach tego samego badania była zbliżona. Różnice w charakterystyce wyjściowej populacji wynikały głównie z różnic w rodzajach nowotworów pierwotnych (rak piersi vs rak gruczołu krokowego vs guzy lite i szpiczak mnogi bez raka piersi i raka gruczołu krokowego). Dawkowanie DEN oraz ZOL było jednakowe w każdym z badań i zgodne z ChPL. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę porównawczą włączonych do analizy badań dla porównania DEN vs ZOL.

Tabela 14. Badania oceniające skuteczność DEN względem ZOL

Badanie		Fizazi 2011		Henry 2011		Stopeck 2010	
Nowotwór pierwotny		rak gruczołu krokowego		guzy lite i szpiczak mnogi bez raka piersi i raka gruczołu krokowego		rak piersi	
Ocena w skali Jadad		5		5		4	
Analiza wyników		ITT		ITT		ITT	
Utrata z badania [#]		DEN: 81%	ZOL: 78%	DEN: 80%	ZOL: 79,7%	DEN: 54%	ZOL: 55%
Główna przyczyna utraty z badania		Zgon	Zgon	Zgon	Zgon	Zgon	Zgon
Dawkowanie		120 mg	4 mg	120 mg	4 mg	120 mg	4 mg
Wyjściowe ECOG	0	93%	93%	27%	27%	48%	49%
	1			55%	57%	44%	44%
	2	bd	bd	18%	15%	8%	7%

- w momencie pierwszej analizy danych; ITT (ang. *intention to treat*) – analiza zgodna z intencją leczenia; ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)

Badania oceniające skuteczność ZOL względem PLC, włączone do porównania pośredniego otrzymały średnią/wysoką punktację w skali Jadad (3-5 pkt). Analiza wyników we wszystkich badaniach została przeprowadzona w schemacie ITT (zgodnym z intencją leczenia). Odsetek pacjentów utraconych z badania był wysoki w każdym z badań, do głównych przyczyn należał zgon oraz wycofanie zgody na udział w badaniu. Utrata pacjentów w poszczególnych ramionach tego samego badania była zbliżona. Różnice w charakterystyce wyjściowej populacji wynikały głównie z różnic w rodzajach nowotworów pierwotnych. Wykorzystano ramiona badań, w których ZOL był podawany w dawce 4 mg. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę porównawczą włączonych do analizy badań dla porównania ZOL vs PLC.

Tabela 15. Badania oceniające skuteczność ZOL względem PLC

Badanie		Kohn 2005		Rosen 2003		Saad 2002	
Nowotwór pierwotny		rak piersi		rak płuc i inne guzy lite - bez raka piersi i raka gruczołu krokowego		rak gruczołu krokowego	
Ocena w skali Jadad		4		3		5	
Analiza wyników		ITT		ITT		ITT	
Utrata z badania [#]		ZOL: 33,0%	PLC: 36,0%	ZOL: 73%	PLC: 75%	ZOL: 62,1%	PLC: 68,8%
Główna przyczyna utraty z badania		bd	bd	Zgon	Zgon	Wycofanie zgody na udział w badaniu	
Dawkowanie		4 mg	-	4 mg	-	4 mg	-
Wyjściowe ECOG	0	66,7%	65,5%	83%	87%	39,7%	44,7%
	1	21,9%	23,9%			52,3%	46,6%
	≥ 2	11,4%	10,6%	17%	13%	7,9%	8,7%

- w momencie pierwszej analizy danych; ITT (ang. *intention to treat*) – analiza zgodna z intencją leczenia; ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*);

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przed przystąpieniem do metaanaliz oraz porównania pośredniego w analizie wnioskodawcy przeprowadzono ocenę homogeniczności badań w zakresie oceny metodyki, populacji oraz stosowanych interwencji.

Metodyka: Badania włączone do syntezy jakościowej były wielośrodkowymi, międzynarodowymi badaniami randomizowanymi. Badania oceniające DEN vs ZOL oraz ZOL vs PLC uzyskały zbliżoną punktację w skali Jadad.

Populacja: Populację uznano za homogeniczną z uwagi na zbliżone wartości wyjściowe ECOG oraz fakt, że wszyscy chorzy mieli przerzuty do kości. Autorzy analizy przyjęli założenie, że rodzaj pierwotnego nowotworu nie powinien mieć znaczącego wpływu na wyniki uzyskiwane dla punktów końcowych związanych z występowaniem powikłań kostnych, ponieważ głównym celem stosowania denosumabu jest zapobieganie powikłaniom kostnym nie zaś leczenie choroby podstawowej.

Interwencja: W analizie wykorzystano wyniki dla DEN w dawce 120 mg oraz ZOL w dawce 4 mg.

Zwracano również uwagę na homogeniczność badań w zakresie definicji punktów końcowych oraz długości okresów obserwacji (maksymalna dopuszczalna różnica wynosiła 3 msc). Przy tym założeniu analiza wyników jedynie w ramach tych samych nowotworów byłaby możliwa jedynie dla raka gruczołu krokowego, dlatego też metaanalizowano i porównywano wyniki badań niezależnie od rodzaju nowotworu pierwotnego. w przypadku, gdy było to możliwe w ramach porównania pośredniego wyodrębniano wynik dla danego typu nowotworu. Ponadto, w zakresie oceny skuteczności w ramach porównania pośredniego nie zestawiano ze sobą badań z populacjami o zdecydowanie różnych medianach czasu przeżycia (np. pacjenci z rakiem płuc lub nerki vs pacjenci z rakiem gruczołu krokowego).

Przed przystąpieniem do porównania pośredniego, kiedy było to możliwe, metaanalizowano wyniki badań dla porównań DEN vs ZOL oraz ZOL vs PLC. Metaanalizy z uwagi na heterogeniczność badań przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów losowych (ang. *random effect*). Badania włączone do metaanaliz różniły się w zakresie włączanej populacji, tj. rodzaju nowotworu powodującego przerzuty do kości.

Wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności. Poprawność obliczeń wnioskodawcy dla metaanaliz oraz parametrów względnych (OR) i bezwzględnych (RD) (w ramach jednego badania klinicznego) sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5. Wartości NNT obliczono przy wykorzystaniu zależności RD ($NNT=1/RD$). Wartość RD w analizie weryfikacyjnej uwzględniono jedynie dla punktów końcowych w przypadku, których OR było istotne statystycznie, co dawało podstawy do obliczenia NNT. Prawidłowość obliczeń wykonanych w ramach porównania pośredniego sprawdzono z wykorzystaniem programu *Indirect Treatment Comparison*. Stwierdzono nieliczne błędy w ekstrakcji danych oraz wynikach analizy ilościowej w zakresie oceny bezpieczeństwa. Błędy te skorygowano. Nie miały one wpływu na wnioskowanie z AKL.

Dodatkowo obok parametru OR przedstawiono parametr RR, głównie do celów interpretacji wyników dla porównań bezpośrednich (DEN vs ZOL, ZOL vs PLC).

Uwagi AOTM:

Ocena punktów końcowych przeprowadzana była dla różnych okresów obserwacji. Pomimo, przyjęcia przez autorów analizy założenia co do maksymalnej dopuszczalnej różnicy wynoszącej 3 msc, należy mieć na uwadze, że nadal jest to istotna różnica i może stanowić ograniczenie w interpretacji wyników.

Ocena ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach oceny bezpieczeństwa została przeprowadzona z wykorzystaniem wyników przedstawionych w publikacji Lipton 2003 dla subpopulacji z badania Rosen 2003 (pacjenci z rakiem nerki). Ponadto, wielkość populacji DEN vs ZOL (792 vs 786) była istotnie wyższa niż dla porównania PLC vs ZOL (19 vs 27). W związku z powyższym wnioskowanie na tej podstawie o bezpieczeństwie DEN vs PLC jest istotnie ograniczone. Można jedynie wnioskować na temat bezpieczeństwa DEN vs ZOL.

W ocenie występowania niewydolności nerek, w ramach analizy bezpieczeństwa, wyjątkowo wykorzystano dane z badania Rosen 2003 dla dawki ZOL 8 mg. W AWA przedstawiono wyniki dla dawki ZOL 4 mg. Ponadto, wnioskowanie na podstawie wyników porównania pośredniego badania Henry 2011 z subpopulacją z badania Rosen 2003 (publikacja Lipton 2003) jest istotnie ograniczone.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W tabelach poniżej zestawiono wyniki poszczególnych badań włączonych do analizy klinicznej, wyniki metaanaliz oraz wyniki dla przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego DEN vs PLC.

Dodatkowo, w związku z uznaniem za właściwy komparator kwasu zoledronowego w niniejszym rozdziale opisano również szczegółowo wyniki porównania DEN vs ZOL.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16. Czas do wystąpienia pierwszego SRE dla porównania pośredniego DEN vs PLC (okres obserwacji: 24-27 msc)

Punkt końcowy	DEN vs ZOL			PLC vs ZOL			Porównanie pośrednie: DEN vs PLC	
	DEN	ZOL	HR (95% CI), p	PLC	ZOL	HR (95% CI), p	HR (95% CI)	
Czas do wystąpienia pierwszego SRE	Fizazi 2011 [27 msc [#]] – rak gruczołu krokowego			Saad 2002 [24 msc] – rak gruczołu krokowego			Fizazi 2011 vs Saad 2002	
	20,7 msc (18,9; 24,9) n/N=341/950	17,1 msc (15,0; 19,4) n/N=386/951	0,82 (0,71; 0,95) p_{non-inferiority}=0,0002/ p_{superiority}=0,008	10,7 msc N=208	16,2 msc N=214	1,48 (1,10; 1,98)* p=0,009	0,55 (0,40; 0,77)	
	Metaanaliza Fizazi 2011 [27 msc [#]] – rak gruczołu krokowego, Henry 2011 [24 msc [#]] – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego), Stopeck 2010 [27 msc [#]] – rak piersi						Metaanaliza vs Saad 2002	
Fizazi 2011	20,7 msc (18,9; 24,9) N=341/950	17,1 msc (15,0; 19,4) N=386/951	0,82 (0,71; 0,95) p_{non-inferiority}=0,0002/ p_{superiority}=0,008					
Henry 2011	20,6 msc N=886	16,3 msc N=890	0,84 (0,71; 0,98), p_{non-inferiority} = 0,0007 p_{superiority} = 0,06				0,55 (0,41; 0,75)	
Stopeck 2010	mediana nie osiągnięta N=1026	26,4 msc N=1020	0,82 (0,71; 0,95), p_{non-inferiority}<0,001 p_{superiority}= 0,01					
Metaanaliza	2776	2768	0,82 (0,76; 0,88)					

[#] - estymowany okres obserwacji; * - wartość z publikacji *Saad 2004* zmieniono tak, aby pokazywała HR dla porównania PLC vs ZOL, a nie ZOL vs PLC

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego DEN vs PLC dla punktu końcowego czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (ang. *skeletal related events, SRE*), oddzielnie dla populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i populacji ogólnej pacjentów z guzami litymi:

- czas do wystąpienia pierwszego SRE u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości był istotnie statystycznie krótszy w przypadku pacjentów z grupy PLC w porównaniu do pacjentów leczonych DEN [HR: 0,55 (0,40; 0,77)],
- do przeprowadzenia analogicznych obliczeń w populacji pacjentów z różnymi guzami litymi i przerzutami do kości wykorzystano metaanalizę badań, do której włączono badania dla różnych subpopulacji chorych (*Fizazi 2011*, *Henry 2011*, *Stopeck 2010*), a następnie porównano je z wynikami badania *Saad 2002*, gdzie populację stanowili pacjenci z rakiem gruczołu krokowego. Uzyskane wyniki wskazują, że czas do wystąpienia pierwszego SRE jest istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów leczonych DEN w porównaniu do pacjentów leczonych PLC [HR: 0,55 (0,41; 0,75)].

Wyniki metaanalizy badań dla porównania DEN vs ZOL wskazują, że czas do wystąpienia pierwszego SRE jest istotnie statystycznie dłuższy u pacjentów leczonych DEN w porównaniu do pacjentów leczonych ZOL [HR: 0,82 (0,76; 0,88)].

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Tabela 17. Liczba chorych z jednym lub więcej powikłaniem kostnym (bez uwzględnienia hiperkalcemii) oraz wymagających napromieniania kości dla porównania pośredniego DEN vs PLC

Punkt końcowy	DEN vs ZOL			PLC vs ZOL			DEN vs PLC	
	DEN [n/N (%)]	ZOL [n/N (%)]	OR/RR/RD (95% CI), p	PLC [n/N (%)]	ZOL [n/N (%)]	OR/RR/RD (95% CI), p	RR/RD (95% CI)	NNT
Liczba chorych z jednym lub więcej powikłaniem kostnym (bez HCM)	Henry 2011 (publikacja Vadhan-Raj 2012) [7 msc] – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			Rosen 2003 [9 msc] – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			RR/RD (95% CI)	NNT
	278/886 (31,4)	323/890 (36,3)	OR= 0,80 (0,66; 0,98) RR=0,86 (0,76; 0,99) RD= -0,05 (-0,09; -0,01), p=0,03	109/250 (43,6)	97/257 (37,7)	OR= 1,28 (0,89; 1,82) RR=1,16 (0,94; 1,43) RD=0,06 (-0,03; 0,14), p=0,18	OR= 0,63 (0,42; 0,94), p=0,00021 RR= 0,74 (0,58; 0,95), p=0,14 RD= -0,11 (-0,20; -0,02), p=0,025	10 (5;50)
	Fizazi 2011 [11,7 msc] – rak gruczołu krokowego			Metaanaliza Rosen 2003 [9 msc] – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego), Kohno 2005 [12 msc] – rak piersi			Porównanie pośrednie	
				Rosen 2003	Kohno 2005	Metaanaliza		
	341/950 (35,9)	386/951 (40,6)	OR= 0,82 (0,68; 0,99), p=0,04 RR= 0,88 (0,79; 0,99), RD= -0,05 (-0,09; -0,003) p=0,04	56/113 (49,6) 109/250 (43,6)	34/114 (29,8) 97/257 (37,7)	OR= 1,65 (0,93, 2,95) RR= 1,35 (0,95; 1,92), p=0,09 RD= 0,12 (-0,01; 0,26) p=0,08	OR= 0,50 (0,27; 0,91) p<0,0001 RR= 0,65 (0,45; 0,94), p=0,6 RD= -0,17 (-0,31; -0,03), p=0,87	6 (4; 34)
Napromienianie kości	Stopeck 2010 (publikacja Martin 2012) [17 msc] – rak piersi			Saad 2002 [15 msc] – rak gruczołu krokowego			Porównanie pośrednie	
	123/1026 (12,0)	162/1020 (15,9)	OR= 0,72 (0,56; 0,93), p=0,01 RR= 0,75 (0,61; 0,94), RD=-0,04 (-0,07; -0,01) p=0,01	61/208 (29,3)	49/214 (22,9)	OR= 1,40 (0,90; 2,16), p=0,13 RR= 1,28 (0,93; 1,77) RD= 0,06 (-0,02; 0,15), p=0,13	OR= 0,51 (0,31; 0,85), p=0,0008 RR= 0,59 (0,40; 0,86), p=0,025 RD= -0,10 (-0,19; -0,01), p=0,014	10 (6; 100)

Powikłania kostne (bez HCM³) istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów leczonych DEN, zarówno w porównaniu do pacjentów leczonych ZOL, jak i PLC.

Porównanie pośrednie DEN vs PLC dla:

- okresu obserwacji 7-9 msc przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badania *Henry 2011* obejmującego populację pacjentów z guzami litymi i szpiczakiem mnogim (z wyłączeniem raka piersi oraz raka gruczołu krokowego) oraz badania *Rosen 2003* dla populacji pacjentów z rakiem płuc i innymi guzami litymi (z wyłączeniem raka piersi oraz raka gruczołu krokowego) [OR= 0,63 (0,42; 0,94), p=0,00021; NNT=10 (5;50)],
- okresu obserwacji 9-12 msc przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badania *Fizazi 2011* obejmującego populację pacjentów z rakiem gruczołu krokowego oraz wyniki metaanalizy badań

³ ang. *hypercalcemia of malignancy*; hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Rosen 2003 oraz Kohno 2005, odpowiednio dla populacji pacjentów z rakiem płuc i innymi guzami litymi (z wyłączeniem raka piersi oraz raka gruczołu krokowego oraz populacji pacjentów z rakiem piersi [OR=0,50 (0,27; 0,91) $p < 0,0001$; NNT= 6 (4; 34)].

Dla porównania bezpośredniego DEN vs ZOL wykazano, iż istotnie statystycznie rzadziej występowały powikłania kostne (bez HCM) dla:

- okresu obserwacji 7 msc w badaniu Henry 2011: OR= 0,80 (0,66; 0,98), RR=0,86 (0,76; 0,99);
- okresu obserwacji 11,7 msc w badaniu Fizazi 2011: OR= 0,82 (0,68; 0,99), $p=0,04$ RR= 0,88 (0,79; 0,99).

Liczba chorych wymagających napromieniania kości jest istotnie statystycznie niższa w grupie stosującej DEN niż w grupie stosującej zarówno ZOL, jak i PLC. Porównanie pośrednie DEN vs PLC dla okresu obserwacji 15-17 msc przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badania Stopeck 2010, do którego włączano populację z rakiem piersi oraz badania Saad 2002 obejmującego populację pacjentów z rakiem gruczołu krokowego [OR= 0,51 (0,31; 0,85), $p=0,0008$; NNT= 10 (6; 100)].

W badaniu Stopeck 2010 wykazano istotnie statystycznie niższą liczbę chorych wymagających napromieniania kości w grupie DEN vs ZOL: OR= 0,72 (0,56; 0,93), $p=0,01$; RR= 0,75 (0,61; 0,94); RD=-0,04 (-0,07; -0,01), $p=0,01$.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego dla częstości występowania SRE

Punkt końcowy	DEN vs ZOL [Henry 2011 (publikacja Vadhan-Raj 2012)- guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)]		PLC vs ZOL [Kohno 2005 – rak piersi]		Porównanie pośrednie DEN vs PLC
	RR (95%CI)	N	RR (95%CI)	N	
Współczynnik częstości występowania SRE	0,83 (0,72; 0,95)	1786	1,74 (1,27; 2,41)	227	RR: 0,47 (0,33; 0,67) $p=0,02$

Częstość występowania powikłań kostnych (SRE) oceniono również na podstawie liczby zdarzeń na pacjentorok wyznaczonych w badaniu Henry 2011, gdzie populację stanowili pacjenci z guzami litymi i szpiczakiem mnogim (z wyłączeniem raka piersi oraz raka gruczołu krokowego) oraz Kohno 2005, gdzie populację stanowili pacjenci z rakiem piersi. Wybór badań do porównania pośredniego był podyktowany zgodnością definicji dla ocenianego punktu końcowego. Powikłania kostne istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów z grupy DEN niż u pacjentów z grupy PLC [RR: 0,47 (0,33; 0,67), $p=0,02$]. Parametr ten został następnie wykorzystany w modelowaniu przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej.

Dla porównania DEN vs ZOL w badaniu Henry 2011 również wykazano 17,3% względną redukcję współczynnika częstości występowania SRE, pacjentów z grupy DEN vs ZOL: RR = 0,83 (0,72; 0,95).

W związku z uznaniem kwasu zoledronowego jako komparatora dla denosumabu we wnioskowanej populacji w poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania DEN vs ZOL dla pozostałych punktów końcowych nieujętych w powyższych wynikach pochodzących z analizy wnioskodawcy. Agencja dokonała ekstrakcji danych z badań pierwotnych natomiast wyniki metaanalizy włączonych do analizy badań przedstawiono w publikacji Sun 2013 opisanej w rozdziale 3.2. *Opublikowane przeglądy systematyczne.*

Tabela 19. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych z badań Fizazi 2011, Henry 2011 oraz Stopeck 2010 bezpośrednio porównujących DEN vs ZOL (opracowane przez Agencję)

Punkt końcowy	DEN vs ZOL		
	DEN	ZOL	HR (95% CI), p
<i>Fizazi 2011 – rak gruczołu krokowego</i>			
Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE (analiza zdarzeń wielokrotnych, zdarzenia wystąpiły w odstępie przynajmniej 21 dni) [36 msc [#]]	Całkowita liczba zdarzeń: 494	Całkowita liczba zdarzeń: 584	Względna częstość epizodów <i>rate ratio 0,82 (95%CI: 0,71 – 0,94; p=0,004, adjusted for multiplicity p=0,008)</i>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Przeżycie całkowite (OS) [30 msc [#]]	19,4 msc (18,1; 21,7) N=950	19,8 msc (18,1; 20,9) N=951	HR=1,03 (0,91-1,17); p=0,65
Przeżycie wolne od progresji (PFS) [27 msc [#]]	8,4 msc (8,1-9,3) N=950	8,4 msc (8,2-9,3) N=951	HR=1,06 (0,95-1,18); p=0,30
Henry 2011 – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			
Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE (analiza zdarzeń wielokrotnych, zdarzenia wystąpiły w odstępie przynajmniej 21 dni) [30 msc [#]]	Całkowita liczba zdarzeń: 392	Całkowita liczba zdarzeń: 436	<i>Względna częstość epizodów</i> <i>rate ratio</i> 0,90 = (95%CI: 0,77 – 1,04); p=0,14)
Przeżycie całkowite (OS) [27 msc [#]]	N=890	N=886	HR=0,95 (0,83-1,08) p=0,43
Przeżycie wolne od progresji (PFS) [27 msc [#]]	N=890	N=886	HR=1,00 (0,89-1,12) p=1,0
Czas do pogorszenia odczuwania bólu o 2 punkty w skali bólu	Mediana: 5,6 msc	Mediana: 4,7 msc	HR: 0,85 (95%CI: b.d.), p=0,02
Czas do pogorszenia odczuwania bólu do poziomu >4 punkty w skali bólu	Mediana: 1,9 msc	Mediana: 1,2 msc	HR: 0,81 (95%CI: b.d.), p=0,11
Czas do pogorszenia odczuwania bólu do poziomu >4 punkty w skali bólu w populacji pacjentów bez lub z łagodnym bólem w momencie początkowym	Mediana: 4,7 msc	Mediana: 3,4 msc	HR: 0,81 (95%CI: 0,67-0,99), p=0,04
Stopeck 2010 – rak piersi			
Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE (analiza zdarzeń wielokrotnych, zdarzenia wystąpiły w odstępie przynajmniej 21 dni) [30 msc [#]]	Całkowita liczba zdarzeń: bd	Całkowita liczba zdarzeń: bd	<i>Względna częstość epizodów</i> <i>rate ratio</i> = 0,77 (95%CI: 0,66 – 0,89); p=0,001)
Współczynnik częstości występowania SRE	Liczba zdarzeń/pacjenta/rok: 0,45	Liczba zdarzeń/pacjenta/rok: 0,58	RR=0,78;(95%CI: b.d.), p=0,004
Przeżycie całkowite (OS) [27 msc [#]]	N=1026	N=1020	HR=0,95 (0,81-1,11) p=0,49
Przeżycie wolne od progresji (PFS) [27 msc [#]]	N=1026	N=1020	HR=1,00 (0,89-1,11) p=0,93
Czas do radiacji [27 msc]	mediana nie osiągnięta N=1026	mediana nie osiągnięta N=1020	HR=0,74 (0,59-0,94), p=0,012

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Jakość życia (skala FACT-G) [18 msc] – klinicznie istotna poprawa jakości życia, tj. wzrost ≥ 5 pkt w skali FACT-G	34% (N=956)	31% (N=952)	RR=1,1 (95%CI: b.d.), p<0,05
Jakość życia [18 msc] – klinicznie istotna poprawa jakości życia u pacjentów bez lub z łagodnym bólem w momencie początkowym	N=542	N=500	RR=1,14 (95%CI: b.d.), p<0,05

- estymowany okres obserwacji; *obliczenia własne Agencji

Dla nieopisanych wcześniej punktów końcowych w badaniu:

- *Fizazi 2011* wykazano istotne statystycznie obniżenie częstości wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE;
- *Henry 2011* wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka pogorszenia odczuwania bólu o 2 punkty w skali bólu oraz do poziomu >4 punkty w skali bólu w populacji pacjentów bez lub z łagodnym bólem w momencie początkowym;
- *Stopeck 2010* wykazano istotne statystycznie obniżenie częstości wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE oraz istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów.

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania DEN vs ZOL odnośnie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy analizę bezpieczeństwa przeprowadzono również jako porównanie pośrednie denosumabu z placebo przez aktywny komparator – kwas zoledronowy. W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych dla bezpieczeństwa. Uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane, ból kości oraz zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem funkcjonowania nerek oraz zaburzeniem gospodarki wapniowej. Pozostałe punkty końcowe dla bezpieczeństwa omówiono skrótowo pod Tabelą 20.

Wyniki porównania pośredniego wykazały, że istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących DEN, w porównaniu do PLC, występowała hipokalcemia [w zależności od zestawianych badań OR= 21,8 (1,60; 313,29), p=0,001] oraz OR= 23,8 (1,64; 345,32), p<0,001] oraz ból kości – porównanie przeprowadzono dla różnych okresów obserwacji: 9 msc [OR= 0,64 (0,44; 0,91), p=0,0005]; 9-12 msc [OR= 0,59 (0,40; 0,86), p<0,0001] oraz 12-15 msc [OR= 0,47 [(0,31; 0,74), p<0,0001].

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane – porównanie niezależnie od rodzaju nowotworu

Punkt końcowy	DEN vs ZOL			PLC vs ZOL			DEN vs PLC	
	DEN [n/N (%)]	ZOL [n/N (%)]	RR (95% CI), p	PLC [n/N (%)]	ZOL [n/N (%)]	RR (95% CI), p	RR/RD (95% CI)	NNH/N NT (95%CI)
Ciężkie zdarzenia nieporządnie ogółem	<i>Henry 2011</i> [7 msc] – guzy łyte (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			<i>Rosen 2003</i> [9 msc] – rak nerki				
	502/792 (63,4)	534/786 (67,9)	OR= 0,82 (0,66; 1,01), p=0,06 RR= 0,93 (0,87; 1,00) p=0,06	13/19 (68,4)	13/27 (48,1)	OR= 2,33 (0,68; 7,96), p=0,18 RR= 1,42 (0,86; 2,33) p=0,16	OR= 0,35 (0,10; 1,23), RR= 0,66 (0,40; 1,08), p=0,13	nd
	<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego			<i>Rosen 2003</i> [9 msc] – rak nerki			Porównanie pośrednie	
	594/943 (63,0)	568/945 (60,1)	OR= 1,13 (0,94; 1,36) RR= 1,05 (0,98; 1,13), p=0,20	13/19 (68,4)	13/27 (48,1)	OR= 2,33 (0,68; 7,96), p=0,18 RR= 1,42 (0,86; 2,33) p=0,16	OR= 0,48 (0,14; 1,68) RR= 0,74 (0,45; 1,22), p=0,27	nd
Hipo kalcemia	<i>Metaanaliza Fizazi 2011</i> [11,7 msc] – rak gruczołu krokowego, <i>Henry 2011</i> [7 msc] - guzy łyte i szpiczak mnogi (bez raka piersi i			<i>Rosen 2003</i> [9 msc] – rak nerki			Porównanie pośrednie	

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

		raka gruczołu krokowego)							
		<i>Fizazi 2011</i>	<i>Henry 2011</i>	<i>metaanaliza</i>					
		121/943 (12,8)	55/945 (5,8)	OR= 2,18 (1,71; 2,78), RR= 2,04 (1,63; 2,55) RD= 0,06 (0,04; 0,08) p<0,00001	0/19 (0,0)	5/27 (18,5)	OR= 0,10 (0,01; 2,02), p=0,14 RR= 0,13 (0,01; 2,17) RD= -0,19 (-0,35; -0,02), p=0,03	OR= 21,8 (1,60; 313,29), RR= 15,7 (1,05; 233,32) p<0,001 RD= 0,25 (0,08; 0,42), p=0,001	4 (2;13)
		95/878 (10,8)	51/878 (5,8)						
		<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego			<i>Rosen 2003</i> [9 msc] – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			Porównanie pośrednie	
		121/943 (12,8)	55/945 (5,8)	OR= 2,38 (1,71; 3,32) RR= 2,20 (1,62; 2,99) RD= 0,07 (0,04; 0,10), p<0,00001	0/19 (0,0)	5/27 (18,5)	OR= 0,10 (0,01; 2,02) RR= 0,13 (0,01; 2,17) RD= -0,19 (-0,35; -0,02), p=0,03	OR= 23,8 (1,64; 345,32), p=0,03 RR= 16,9 (1,1; 249,8) RD= 0,26 (0,09; 0,43), p<0,001	3 (2; 11)
		<i>Henry 2011</i> [7msc] – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			<i>Rosen 2003</i> [9msc] – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			Porównanie pośrednie	
		143/878 (16,3)	156/878 (17,8)	OR= 0,90 (0,70; 1,16), p=0,41 RR= 0,92 (0,75; 1,13), p=0,41	145/247 (58,7)	129/254 (50,8)	OR= 1,38 (0,97; 1,96), p=0,08 RR= 1.16 (0,98; 1,36), p=0,08	OR= 0,65 (0,42; 1,01), p=0,01 RR= 0,79 (0,61; 1,03), p=0,29	nd
		<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego			<i>Metaanaliza Rosen 2003</i> [9msc] – rak płuc i inne guzy lite (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego), <i>Kohno 2005</i> [12 msc] – rak piersi			Porównanie pośrednie	
		235/943 (24,9)	245/945 (25,9)	OR=0,95 (0,77; 1,17), p=0,62 RR= 0,96 (0,82; 1,12), RD= -0,01 (-0,05; 0,03) p=0,62	145/247 (58,7)	129/254 (50,8)	OR= 1,49 (1,11; 2,00), p=0,008 RR= 1,50 (1,25; 1,80), RD= 0,16 (0,09; 0,23), p<0,0001	OR= 0,64 (0,44; 0,91), p=0,0005 RR= 0,64 (0,50; 0,81), p=0,03 RD= -0,17 (-0,25; -0,09), P=0,0001	NNT= 6 (4; 12)
		<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego			<i>Metaanaliza Kohno 2005</i> [12 msc] – rak piersi i <i>Saad 2002</i> [15msc] – rak gruczołu krokowego			Porównanie pośrednie	
		235/943 (24,9)	245/945 (25,9)	OR=0,95 (0,77; 1,17), p=0,62 RR= 0,96 (0,82; 1,12), RD= -0,01 (-0,05; 0,03)	51/113 (45,1)	36/114 (31,6)	OR= 1,62 (1,18; 2,21), p=0,003 RR= 1,27 (1,08; 1,48), p=0,003 RD= 0,12 (0,04; 0,19),	OR= 0,59 (0,40; 0,86), p<0,0001 RR= 0,64 (0,50; 0,81), p=0,03 RD= -0,13 (-0,22; -0,05),	NNT= 8 (5; 17)

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

			p=0,62			p=0,002	p=0,004	
	Stopeck 2010 [17 msc] – rak piersi			Saad 2002 [15 msc] – rak gruczołu krokowego			Porównanie pośrednie	
	186/1020 (18,2)	238/1013 (23,5)	OR= 0,73 (0,59; 0,90) RR= 0,78 (0,65; 0,92), RD= -0,05 (-0,09; -0,02) p=0,004	127/208 (61,1)	108/214 (50,5)	OR= 1,54 (1,05; 2,27) RR= 1,21 (1,02; 1,44), RD= 0,11 (0,01; 0,20) p=0,03	OR= 0,47 (0,31; 0,74), p<0,0001 RR= 0,65 (0,51; 0,82), p=0,052 RD= -0,16 (-0,26; -0,06), p=0,02	NNT= 7 (4;17)
Martwica kości szczeni	Metaanaliza Fizazi 2011 [11,7 msc] – rak gruczołu krokowego i Stopeck 2010 [12 msc] – rak piersi			Zaghloul 2010 [12 msc] – rak pęcherza			Porównanie pośrednie	
	Fizazi 2011	Stopeck 2010	metaanaliza					
	22/916 (2,4)	12/945 (1,3)	OR= 1,82 (1,00; 3,31), p=0,05	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)	nd	nd	nd
	8/1020 (0,8)	5/1013 (0,5)	RR= 1,80 (1,00; 3,25), p=0,05					
Niewydolność nerek	Henry 2011 [7 msc] – guzy łone i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			Rosen 2003 [9 msc] – rak nerki			Porównanie pośrednie	
	20/878 (2,3)	25/878 (2,8)	OR= 0,80 (0,44; 1,44) RR= 0,80 (0,45; 1,43), p=0,45	0/15 (0,0)	0/18 (0,0)	nd	nd	nd
Wzrost stężenia kreatyniny	Henry 2011 [7 msc] – guzy łone i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			Rosen 2003 [9 msc] – rak nerki				
	29/878 (3,3)	43/878 (4,9)	OR= 0,66 (0,41; 1,07) RR= 0,67 (0,43; 1,07), p=0,09	0/15 (0,0)	0/18 (0,0)	nd	nd	nd

Oprócz wyników przedstawionych w powyższych tabelach, analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała porównanie pośrednie dla następujących punktów końcowych: neutropenia, niedokrwistość, spadek łaknienia, odwodnienie, jadłowstręt, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, parastezje, duszność, kaszel, zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, niestrawność, zapalenie jamy ustnej, łysienie, ból kości, bóle stawów, ból mięśniowy, zmęczenie, gorączka, utrata masy ciała.

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść DEN względem PLC wykazano względem następujących punktów końcowych: kaszel (9-12 msc); nudności (6,9-9 msc; 9-11,7 msc); ból w nadbrzuszu (11,7-12 msc); oraz zmęczenie w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (11,7-15 msc). Z kolei, nudności (15-17 msc) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie DEN.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Do działań niepożądanych bardzo często ($\geq 1/10$) zgłaszanych przez pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości zalicza się: duszność, biegunka oraz ból mięśniowo-szkieletowy.

Do działań niepożądanych często ($\geq 1/100$; $< 1/10$) zgłaszanych przez pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości zalicza się:

- Hipokalcemia;
- Hipofosfatemia;

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

- Martwica kości szczęki;
- Ekstrakcja zęba;
- Nadmierna potliwość;

Do rzadko występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10\ 000$; $1/1000$) należą:

- Nadwrażliwość na lek;
- Reakcja anafilaktyczna;
- Atypowe złamania kości udowej

Informacje z badań DEN vs ZOL (uzupełnione przez Agencję)

Dodatkowo, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badań bezpośrednio porównujących DEN z ZOL. Na podstawie dostępnych badań można stwierdzić, że niewydolność nerek częściej była odnotowywana u pacjentów stosujących ZOL, w tym również ostra niewydolność nerek. W przypadku pacjentów otrzymujących ZOL częściej występowało podwyższone stężenie kreatyniny i konieczna była redukcja dawki leku. Natomiast, u pacjentów stosujących DEN częściej odnotowywano martwicę kości szczęki oraz hipokalcemię.

Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obydwu grupach, wyniki istotne statystycznie odnotowano w badaniu *Fizazi 2011* dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania DEN (120 mg) z ZOL (4 mg)

Punkt końcowy	Badanie [okres obserwacji] - populacja	n/N (%)		RR (95% CI), p
		DEN	ZOL	
Niewydolność nerek	<i>Henry 2011</i> [7msc] – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)	20/878 (2,3)	25/878 (2,8)	0,80 (0,45; 1,43), p=0,45
	<i>Stopeck 2010</i> [17 msc] – rak piersi	2/1020 (0,2)	25/1013 (2,5)	0,08 (0,02; 0,33), p=0,0006
Ostra niewydolność nerek		1/1020 (0,1)	7/1013 (0,8)	0,14 (0,02; 1,15), p=0,07
Podwyższony poziom kreatyniny	<i>Henry 2011</i> [7msc] – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)	29/878 (3,3)	43/878 (4,9)	0,67 (0,43; 1,07), p=0,09
Konieczność zmiany dawki (dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny)	<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego	143/943 (15,2)	213/945 (22,5)	0,67 (0,56; 0,81), p<0,0001
Martwica kości szczęki	<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego	22/943 (2,3)	12/945 (1,3)	1,84 (0,91; 3,69), p=0,09
	<i>Henry 2011</i> [7msc] – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)	10/878 (1,1)	11/878 (1,3)	0,91 (0,39; 2,13), p=0,83
	<i>Stopeck 2010</i> [17 msc] – rak piersi	20/1020 (2,0)	14/1013 (1,4)	1,42 (0,72; 2,79), p=0,31
Hipokalcemia	<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego	121/943 (12,8)	55/945 (5,8)	2,20 (1,62; 2,99), p<0,00001
	<i>Stopeck 2010</i> [17 msc] – rak piersi	56/1020 (5,5)	34/1013 (3,4)	1,64 (1,08; 2,48), p=0,02
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego	164/943 (17,40)	138/945 (14,6)	1,19 (0,97; 1,47), p=0,1
	<i>Henry 2011</i> [7msc] – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)	91/878 (10,4)	109/878 (12,4)	0,83 (0,64; 1,09), p=0,18
	<i>Stopeck 2010</i> [17 msc] – rak piersi	98/1020 (9,6)	125/1013 (12,3)	0,78 (0,61; 1,00), p=0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>Fizazi 2011</i> [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego	594/943 (63,0)	568/945 (60,1)	1,05 (0,98; 1,13), p= 0,20
	<i>Henry 2011</i> [7msc] – guzy lite i	552/878 (62,9)	581/878 (66,2)	0,95 (0,89; 1,02),

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

		szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)			p=0,16
		Stopeck 2010 [17 msc] – rak piersi	453/1020 (44,4)	471/1013 (46,5)	0,96 (0,87; 1,05), p=0,35
Zdarzenia niepożądane wg CTCAE	st. 3-4	Fizazi 2011 [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego	678/943 (71,9)	628/945 (66,5)	1,08 (1,02; 1,15), p=0,01
	st. 3-5	Henry 2011 [7msc] – guzy lite i szpiczak mnogi (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego)	673/878 (76,7)	702/878 (80,0)	0,96 (0,91; 1,01), p=0,09
		Stopeck 2010 [17 msc] – rak piersi	609/1020 (59,7)	635/1013 (62,7)	0,95 (0,89; 1,02), p=0,17
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu pacjenta		Fizazi 2011 [11,7 msc] - rak gruczołu krokowego	283/943 (30,0)	276/945 (29,2)	1,03 (0,89; 1,18), p=0,7

CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria of Adverse Events*)

Dodatkowo, w badaniu **Stopeck 2010** umieszczono informację, że wśród pacjentów z wyjściowym klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie ZOL (20,0%) niż w grupie DEN (5,9%).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

URPLWMIPB

W dniu 21 sierpnia 2014 ukazał się na stronie URPLWMIPB komunikat firmy Amgen do pracowników ochrony zdrowia informujący o aktualizacji druków informacyjnych i zaleceń dla produktu leczniczego Xgeva, odnoszących się do ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemii. Zgodnie z treścią komunikatu martwica kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemia stopnia ≥ 3 są częstymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xgeva. W związku z powyższym należy zachować szczególne środki ostrożności przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia.

źródło: http://www.amgen.pl/pdf/XGEVA_DHCP_08.2014.pdf, http://www.amgen.pl/pdf/Prolia_DHPC_08_2014.pdf (data dostępu: 07.03.2015 r.)

Ponadto, w dniu 31 stycznia 2013 opublikowano komunikat firmy Amgen do pracowników ochrony zdrowia dotyczący aktualizacji druków informacyjnych dla produktu leczniczego Prolia, który również zawiera substancję czynną denosumab. Komunikat dotyczył ryzyka występowania atypowego złamania kości udowej u pacjentów stosujących produkt leczniczy Prolia.

Źródło: <http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/14/PROLIA.pdf> (data dostępu: 07.03.2015 r.)

EMA



FDA

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA, zawierającym wytyczne dotyczące przepisywania produktu leczniczego Xgeva. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych są: zmęczenie, osłabienie, hipofosfatemia oraz nudności. Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym jest duszność. Z kolei, martwica kości szczęki oraz hipokalcemia były zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania produktu leczniczego Xgeva.

W czasie stosowania denosumabu odnotowano istotne klinicznie reakcje nadwrażliwości, do którego należały niedociśnienie, duszność, obrzęk górnych dróg oddechowych, obrzęk warg, wysypka, świąd i pokrzywka. W przypadku wystąpienia powyższych reakcji należy przerwać leczenie denosumabem

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Odnaleziono również komunikat zawierający informacje dotyczące przeciwwskazań oraz środków ostrożności, które należy zachować w przypadku stosowania produktu leczniczego Xgeva.4 Informacje te są już zawarte w aktualnej wersji ChPL.

Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf (data dostępu: 07.03.2015 r.)

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne (*Fizazi 2011*, *Henry 2011*, *Stopeck 2010*) z randomizacją dla porównania denosumabu (DEN) z kwasem zoledronowym (ZOL) oraz 4 badania pierwotne (*Zaghloul 2010*, *Kohn 2005*, *Rosen 2003*, *Saad 2002*) z randomizacją dla porównania ZOL z placebo (PLC). W analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs PLC przez aktywny komparator ZOL.

Wyniki porównania pośredniego DEN vs PLC oraz wyniki porównania DEN vs ZOL przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że:

- czas do wystąpienia pierwszego SRE był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku pacjentów z grupy DEN w porównaniu do pacjentów leczonych ZOL, jak i PLC;
- powikłania kostne (bez HCM⁵) istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów leczonych DEN, zarówno w porównaniu do pacjentów leczonych ZOL, jak i PLC;
- liczba chorych wymagających napromieniania kości jest istotnie statystycznie niższa w grupie stosującej DEN niż w grupie stosującej zarówno ZOL, jak i PLC;
- powikłania kostne istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów z grupy DEN niż u pacjentów z grupy zarówno ZOL, jak i PLC.

Dodatkowo, dla nieuwzględnionych w porównaniu pośrednim punktów końcowych w badaniu:

- *Fizazi 2011* wykazano istotne statystycznie obniżenie częstości wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE;
- *Henry 2011* wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka pogorszenia odczuwania bólu o 2 punkty w skali bólu oraz do poziomu >4 punkty w skali bólu w populacji pacjentów bez lub z łagodnym bólem w momencie początkowym;
- *Stopeck 2010* wykazano istotne statystycznie obniżenie częstości wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE oraz istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów.

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania DEN vs ZOL odnośnie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Bezpieczeństwo

Wyniki porównania pośredniego DEN vs PLC wykazały, że istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących DEN, w porównaniu do PLC, występowała hipokalcemia oraz ból kości oraz dodatkowo kaszel (9-12 msc); nudności (6,9-9 msc; 9-11,7 msc); ból w nadbrzuszu (11,7-12 msc); oraz zmęczenie w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (11,7-15 msc). Z kolei, nudności (15-17 msc) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie DEN.

Na podstawie dostępnych badań bezpośrednio porównujących DEN vs ZOL można stwierdzić, że niewydolność nerek istotnie statystycznie częściej była odnotowywana u pacjentów stosujących ZOL. W przypadku pacjentów otrzymujących ZOL IS częściej występowało podwyższone stężenie kreatyniny i konieczna była redukcja dawki leku. Natomiast, u pacjentów stosujących DEN częściej odnotowywano martwicę kości szczęki oraz hipokalcemię. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obydwu grupach, wyniki istotne statystycznie odnotowano w badaniu *Fizazi 2011* dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Dodatkowo, w badaniu *Stopeck 2010* umieszczono informację, że wśród pacjentów

4 <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303740.htm> (dostęp: 23.10.2014)

⁵ ang. *hypercalcemia of malignancy*; hiperkalcemia w przebiegu choroby nowotworowej

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

z wyjściowym klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie ZOL (20,0%) niż w grupie DEN (5,9%).

Na podstawie ChPL Xgeva do działań niepożądanych bardzo często zgłaszanych przez pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości zalicza się: duszność, biegunka oraz ból mięśniowo-szkieletowy. Wśród częstych działań niepożądanych ChPL wymienia: hipokalcemię, hipofosfatemię, martwicę kości szczęki, ekstrakcję zęba oraz nadmierną potliwość. Do rzadko występujących działań niepożądanych należą: nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna oraz atypowe złamania kości udowej.

Odnaleziono dodatkowo komunikaty firmy Amgen do pracowników polskiej ochrony zdrowia odnoszące się do ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, hipokalcemii oraz atypowego złamania kości udowej oraz dokument FDA wymieniający najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu leku Xgeva takie jak: zmęczenie, osłabienie, hipofosfatemia oraz nudności. Z kolei, martwica kości szczęki oraz hipokalcemia były zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania produktu leczniczego Xgeva.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję odnaleziono 7 opublikowanych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym (ZOL) w populacji ogólnej dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości: *Ford 2013*, *Koo 2013* (przegląd analiz ekonomicznych), *Lothgren 2013*, *Snedecor 2012*, *Stopeck 2012*, *Xie 2012* oraz *Xie 2011*.

Tabela 22. Opublikowane analizy ekonomiczne lub przeglądy analiz ekonomicznych

Badanie	Kraj/metodyka	Populacja	Interwencje	Wybrane wyniki/wnioski
Ford 2013 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Przegląd analiz ekonomicznych oceniających opłacalność kosztową denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym.	Pacjenci z przerzutami do kości wymagający stosowania profilaktyki zdarzeń kostnych.	DEN vs ZOL	W publikacji tej nie podano, żadnych wyników wykraczających poza przedstawione poniżej w tabeli.
Koo 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Bratty Family Fund	Przegląd analiz ekonomicznych oceniających opłacalność kosztową denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu powikłaniom kostnym	Pacjenci z przerzutami do kości wymagający stosowania profilaktyki zdarzeń kostnych.	DEN vs ZOL	Do analizy włączono 8 analiz: Ford et al. (2011), Lothgren et al. (2011), Snedecor et al. (2011), Snedecor et al. (2012), Stopeck et al. (2012), Xie et al. (2011), Xie et al. (2012), Yu et al. (2011). Ze względu na brak jednakowych punktów końcowych, zróżnicowanie kosztów, stóp dyskontowych oraz horyzontu oceniane publikacje charakteryzowały się niejednokrotnie sprzecznymi wnioskami.
Lothgren 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Amgen (Europe) GmbH	Austria, Szwecja i Szwajcaria Perspektywa płatnika publicznego Horyzont 1-roczyzny Analiza kosztów i analiza wpływu na budżet. Uwzględnione kategorie kosztowe: koszty leku, koszty podania leku, koszty SRE	Pacjenci z przerzutami do kości w wyniku guzów litych z ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań kostnych. Analiza obejmowała 3 typy nowotworów: raka gruczołu krokowego, raka piersi oraz pozostałe guzy łe.	DEN vs ZOL	<u>Wyniki:</u> Koszty inkrementalne - Rak gruczołu krokowego Austria: -2 387 €; Szwecja -2 328 € i Szwajcaria -3 875 € Koszty inkrementalne - Rak piersi Austria: -1 583 €; Szwecja -1 988 € i Szwajcaria -3 562 € Koszty inkrementalne – pozostałe guzy łe Austria: -1 861 €; Szwecja -2 100 € i Szwajcaria -3 408 € <u>Wnioski:</u> DEN w porównaniu z ZOL jest tańszą technologią medyczną w zapobieganiu powikłaniom kostnym. Główny wpływ na wynik miały: niższy koszt monitorowania (denosumab nie wymaga monitorowania czynności nerek) oraz niższy koszt leczenia powikłań kostnych w ramieniu DEN.
Snedecor 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Stany Zjednoczone Ameryki Perspektywa płatnika publicznego Horyzont 27-60 miesięczny Model Markowa – 8 stanów zdrowia: brak SRE, pierwsze SRE, następne SRE, cztery	Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi leczeni prewencyjnie przeciw przerzutom do kości.	DEN vs ZOL	<u>Wyniki (ICUR):</u> 697 499 \$/QALY <u>Wnioski:</u> Pomimo wyższej skuteczności klinicznej DEN nie jest opłacalny kosztowo w porównaniu z ZOL z perspektywy płatnika publicznego.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

	stany post-SRE oraz zgon Dane kliniczne z badania Stopeck 2010 Brak uwzględnienia działań niepożądanych			
Stopeck 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Amgen (Europe) GmbH	Stany Zjednoczone Ameryki Perspektywa prywatnej koordynowanej opieki zdrowotnej USA (ang. <i>managed care</i>) Horyzont dożywności (200 cykli x 4 tygodnie, ok. 15 lat) Model Markowa – 3 stany: leczony, dyskontynuacja, zgon. Dane kliniczne zaczerpnięto z badań.	Pacjenci z guzami litymi, przerzutami do kości i opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego lub rakiem piersi lub niedrobnokomórkowy rakiem płuc.	DEN vs ZOL	<u>Wyniki (ICUR):</u> Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego: 49 405 \$/QALY. Rak piersi: 78 915 \$/QALY. Niedrobnokomórkowy rak płuca: 67 931 \$/QALY. <u>Wnioski:</u> Z perspektywy płatnika publicznego DEN jest technologią opłacalną kosztowo w zapobieganiu SRE
Xie 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation (East Hanover, NJ)	Stany Zjednoczone Ameryki Perspektywa płatnika publicznego Model Markowa – 11 stanów: zdefiniowanych poprzez kombinację SRE w tych stanach oraz zgon. Horyzont: 1 rok W analizie nie modelowano jakości życia. Wskaźnik kosztów efektywności wyrażono jako stosunek całkowitych kosztów inkrementalnych do inkrementalnej liczby SRE.	Pacjenci chorzy na raka piersi z przerzutami do kości.	DEN vs ZOL	<u>Wyniki:</u> Inkrementalny koszt na SRE: 108 700 \$/SRE Inkrementalny koszt na złamanie patologiczne: 326 100 \$/patologiczne złamanie <u>Wnioski:</u> ze względu na wysoki koszt DEN w porównaniu z ZOL może nie być kosztowo-efektywny, pomimo wyższej skuteczności klinicznej.
Xie 2011	USA Analiza: kosztów-żyteczności Perspektywa: płatnik Horyzont: 1 rok Model Markowa – 9 stanów zdrowia W analizie nie modelowano jakości życia. Wskaźnik kosztów efektywności wyrażono jako stosunek całkowitych kosztów inkrementalnych do inkrementalnej liczby SRE.	Populacja chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości.	DEN vs ZOL	Koszt uniknięcia SRE 71 073 \$ (1 rok), 51 319 \$ (3 lata). ICUR _{1 rok} = 3,91 mln \$ / QALY. ICUR _{3 lata} = 2,77 mln \$ / QALY.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce denosumabu (Xgeva) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę. Obecnie denosumab nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu.

Technika analityczna

Analiza kosztów-żyteczności

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie $\leq 60\text{ml/min}$, u których wystąpiły przerzuty do kości

Porównywane interwencje

Wnioskodawca przedstawił porównanie DEN vs PLC, jednakże w ocenie Agencji odpowiednim komparatorem powinny być bisfosfoniary, dlatego w Agencji przeprowadzono porównanie DEN vs kwas zoledronowy jako przedstawiciel bisfosfonianów.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Horyzont dożywotni (200 cykli x 4 tygodnie, ok. 15 lat).

Dyskontowanie

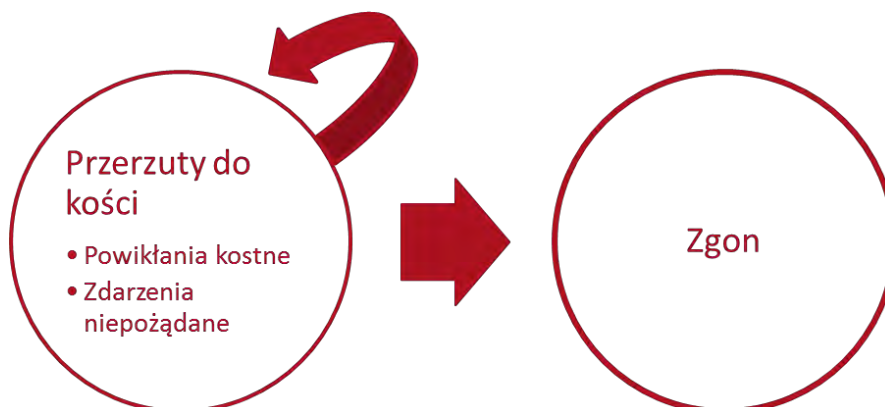
Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

- Koszty leków stosowanych w zapobieganiu powikłaniom kostnym.
- Koszty monitorowania.
- Koszty leczenia powikłań kostnych.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- Koszty związane z suplementacją wapniem i witaminą D (tylko w analizie wrażliwości).

Model

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa, który został dostarczony przez wnioskodawcę w postaci skróty programu MS Excel. Schemat modelu:



Rycina 1. Struktura modelu ekonomicznego przedstawionego przez wnioskodawcę (na podstawie AE wnioskodawcy)

Model obejmuje dwa stany:

- przerzut do kości,
- zgon.

Stanem, w którym pacjent pojawia się w modelu jest stan „przerzuty do kości”. Pacjent pozostaje w tym stanie, aż do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „zgon”). Prawdopodobieństwo przejścia do stanu zgon modelowano za pomocą krzywej OS pochodzącej z uogólnionego rozkładu gamma. Prawdopodobieństwo pozostania w stanie przerzuty do kości modelowano jako dopełnienie do 1 (1-prawdopodobieństwo zgonu). W stanie „przerzuty do kości” występują powikłania kostne oraz zdarzenia niepożądane. Wnioskodawca założył, że częstość powikłań kostnych jest zależna od stosowanej terapii (DEN vs leczenie objawowe) oraz jest stała w czasie. W przypadku zdarzeń niepożądanych założono, że występują tylko raz w całym horyzoncie analizy, z powodu tego, że w badaniach klinicznych oceniano wyłącznie odsetek chorych z danym zdarzeniem, bez wskazania częstości występowania zdarzenia, czasu jego trwania oraz momentu terapii, w którym wystąpiły, co uniemożliwia zastosowanie innego rozwiązania.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że przeżycie całkowite zależy wyłącznie od rodzaju nowotworu u chorego. Przeżycie modelowano dla trzech rodzajów nowotworów: raka gruczołu krokowego, raka piersi

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie $\leq 60\text{ml/min}$, u których wystąpiły przerzuty do kości

oraz pozostałych guzów litych a następnie obliczono średnie ważone przeżycie wykorzystując prawdopodobieństwo zachorowania na te nowotwory skorygowane o prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do kości w charakterze wag. Liczbę chorych zapadających na nowotwory (rak gruczołu krokowego, rak piersi, pozostałe guzy lite) pomnożono przez odpowiadające im ryzyko wystąpienia przerzutów do kości. W ten sposób oszacowano przeciętną liczbę chorych na poszczególne rodzaje nowotworów, u których wystąpią przerzuty do kości i wyznaczono strukturę zapadalności.

Stanem końcowym w modelu jest stan Zgon. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 23. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Parametr	Wartość	Źródło
Dawka jednorazowa (mg)	120	ChPL Xgeva
Odsetek chorych w populacji docelowej z rakiem piersi	31%	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie następujących źródeł: Hoel 2006, Kinnane 2007, Maranda 2008, BOGCOA 2010, www.onkonet.pl, Berenson 2001, Brzozowska 2001, Kiwerska-Jagodzińska 2000, Kosakowska 2000.
Odsetek chorych w populacji docelowej z rakiem gruczołu krokowego	22%	
Odsetek chorych w populacji docelowej z innymi guzami litymi	47%	
		Dane wnioskodawcy
Średni koszt leczenia powikłania kostnego (SRE) [zł]	9 620,26	Mahmood 2012, Zarządzenia Prezesa NFZ: 82/2013/DSOZ, 88/2013/DSOZ oraz 89/2013/DSOZ
Roczna częstość SRE u pacjentów stosujących leczenie objawowe	2,08	Analiza kliniczna; Kohno 2005; Rosen 2003
Ryzyko względne wystąpienia powikłań kostnych DEN vs PLC	0,47	Henry 2011, Vadhan-Raj 2012, Kohno 2005
Koszt monitorowania w cyklu (DEN) [zł]	9,69	Zarządzenie Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ.
Koszt leczenia hipokalcemii (PLN) [zł]	1 465,02	Statystyka JGP
Odsetek chorych z hipokalcemią w ramieniu DEN (na rok)	26%	Analiza kliniczna
Średnia wartość początkowa użyteczności u chorych z rakiem gruczołu krokowego, rakiem piersi, niedrobnokomórkowym rakiem płuca	0,617	Wartość wyliczona przez wnioskodawcę na podstawie publikacji: Stopeck 2012
Średni spadek użyteczności z powodu powikłań kostnych ⁶	0,135	Wartość wyliczona przez wnioskodawcę na podstawie publikacji: Stopeck 2012

Ograniczenia według wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona dla nowotworów ogółem na podstawie wyników analizy klinicznej. Wykorzystano współczynnik częstości występowania powikłań kostnych uzyskany na podstawie porównania pośredniego badań zestawionych w analizie klinicznej: wyników z badań Henry 2011 (publikacja Vadhan-Raj 2012) - guzy lite i szpiczak mnogi (chorzy na szpiczaka mnogiego stanowili 10% w każdej z badanych grup, nie stanowią oni populacji docelowej w analizie, jednak ich udział w badaniu nie był znaczący), bez raka piersi oraz raka gruczołu krokowego oraz Kohno 2005 – rak piersi.

Należy zwrócić uwagę, że w badaniach klinicznych często stosowano tzw. okno 21-dni, co oznacza, że powikłania kostne liczono osobno tylko jeśli występowały w odstępie ponad 21 dni. Z tego wynika, że faktyczna liczba powikłań kostnych może być nieco większa niż wynikałoby to z przedstawionego w badaniu SMR. W niniejszej analizie nie wzięto tego jednak pod uwagę, co jest rozwiązaniem konserwatywnym ponieważ: zwiększenie liczby SRE skutkuje wyższym kosztem w ramieniu komparatora oraz większymi oszczędnościami związanymi z redukcją liczby SRE w ramieniu DEN.

Przeżycie całkowite chorych w analizowanym wskazaniu nie było oceniane w badaniach klinicznych, dlatego w niniejszej analizie przyjęto, że jest ono jednakowe w ramieniu DEN i PLC (w praktyce klinicznej rozumianym, jako leczenie objawowe).

W analizie uwzględniono jedno zdarzenie niepożądane: hipokalcemię (zdarzenie niepożądane istotne statystycznie w każdym przedstawionym w analizie klinicznej okresie obserwacji). Przyjęto założenie, że hipokalcemia może wystąpić u chorego tylko jeden raz, ponieważ w badaniach klinicznych oceniono jedynie

⁶ Powikłań kostnych rozumianych jako: złamanie patologiczne, promieniowanie do kości, operacja kości, ucisk rdzenia kręgowego.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

odsetek chorych, u których wystąpiła hipokalcemia. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych, które były istotne statystycznie jedynie w jednym z kilku analizowanych okresów obserwacji.

Koszt leczenia powikłań kostnych oszacowano w oparciu o wyniki amerykańskiego badania Mahmood 2012, ze względu na brak odpowiednich opracowań dotyczących zużycia technologii medycznych w powikłaniach kostnych, w warunkach polskich. W związku z tym w przypadku niektórych procedur wykazanych w publikacji Mahmood 2012 zaistniała możliwość przyporządkowania im od kilku do kilkunastu świadczeń uwzględnionych w polskich dokumentach określających poziom finansowania przez płatnika publicznego umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne oraz świadczenia kontraktowane odrębnie. W takiej sytuacji posłużono się przeciętnym kosztem tych świadczeń, a w analizie wrażliwości testowano przypadki, gdy koszt SRE wyznaczony jest w oparciu o najtańsze i najdroższe z uwzględnionych świadczeń.

Kolejne ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem na wynikach porównania pośredniego. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (analiza kliniczna).

Spadki jakości życia związane z poszczególnymi rodzajami powikłań kostnych uwzględniono takie, jak przedstawione w publikacji (spadki jednakowe dla poszczególnych nowotworów). Bazową jakość życia dla nowotworów ogółem określono jako średnią ważoną bazowych jakości życia przedstawionych w publikacji dla nowotworów: raka gruczołu krokowego, raka piersi oraz niedrobnokomórkowego raka płuca.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Błędnie opisana populacja docelowa oraz nieodpowiedni komparator.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	NIE	W ocenie Agencji komparator nie został dobrany prawidłowo.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wnioskodawca interpretuje w analizie populację opartą na wnioskowanym wskazaniu w sposób mogący prowadzić do jej zawężenia względem populacji określonej dostawnie z wnioskowanego wskazania.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Jako komparator autorzy analiz wnioskodawcy wybrali placebo, natomiast w ocenie Agencji wnioskodawca powinien przedstawić porównanie z bisfosfonianami.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ, gdyż jak wnioskodawca, zaznaczył przy odpłatności bezpłatnie dla pacjenta perspektywa wspólna równa jest perspektywie NFZ. Analizy zostały wykonane dla odpłatności bezpłatnie, jednakże wnioskodawca w swoim wniosku refundacyjnym wskazał odpłatność ryczałtową. Przy odpłatności ryczałtowej należy wskazać również wyniki z perspektywy wspólnej, czego wnioskodawca nie uczynił.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie)	TAK	W analizie klinicznej wykazano wyższość nad placebo w porównaniu pośrednim jak również wykazano wyższość nad ZOL w porównaniu bezpośrednim.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono wszystkich działań niepożądanych, dla których wykazano różnicę istotną statystycznie
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Podstawowym ograniczeniem według Agencji jest przyjęcie nieodpowiedniego komparatora.

* - 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

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Model oryginalny został przygotowany dla porównania DEN vs ZOL, jednakże autorzy analizy wnioskodawcy adaptowali go dla porównania DEN vs PLC.

Wątpliwości dotyczą przyjęcia w analizach wnioskodawcy odpłatności dla pacjenta - bezpłatnie. Z powodu wątpliwości wykonano obliczenia własne Agencji.

Wątpliwości budzi również przyjęcie założenia o częstości występowania hipokalcemii w ramieniu DEN w porównaniu z placebo.

Opis analizy nie był wystarczający do pełnej weryfikacji, dobór przytaczanych argumentów mających potwierdzić przyjęte założenia był mało obiektywny.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy odpłatności zadeklarowanej w analizach wnioskodawcy tj. lek wydawany bezpłatnie, wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ równe są wynikom z perspektywy wspólnej.

Tabela 25. Zestawienie kosztów oraz efektów zdrowotnych dla porównania DEN z leczeniem objawowym w dożywnym horyzoncie czasowym.

Parametr	DEN	Leczenie objawowe	DEN	Leczenie objawowe
Wynik zdrowotny QALY	1,06	0,77	1,06	0,77
Perspektywa płatnika publicznego				
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
Całkowity koszt różniący (PLN)	59 927,44	38 741,10		
Koszt leku (PLN)		0,00		
Koszt monitorowania (PLN)		0,00		
Koszt leczenia powikłań kostnych (PLN)		38 741,10		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		0,00		
Perspektywa wspólna				
Całkowity koszt różniący (PLN)	59 927,44	38 741,10		
Koszt leku (PLN)		0,00		

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie $\leq 60\text{ml/min}$, u których wystąpiły przerzuty do kości

Parametr	DEN	Leczenie objawowe	DEN	Leczenie objawowe
Koszt monitorowania (PLN)		0,00		
Koszt leczenia powikłań kostnych (PLN)		38 741,10		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		0,00		

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Parametr	DEN	PLC	DEN	PLC
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
Perspektywa płatnika publicznego				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,28			
Koszt inkrementalny [zł]	27 623,15			
ICUR [zł/QALY]	97 089,26			
Perspektywa wspólna				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,28			
Koszt inkrementalny [zł]	27 623,15			
ICUR [zł/QALY]	97 089,26			

Według modelu wnioskodawcy w wariantcie bez RSS stosowanie DEN w miejsce PLC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,28 QALY przy koszcie wyższym o 27 623,15 zł, natomiast w wariantcie z RSS koszt stosowania DEN jest wyższy [redacted].

Wartości te przekładają się na inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności ICUR w wysokości odpowiednio 97 089,26 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ceny zbytu netto produktu leczniczego Xgeva, przy której ICUR z analizy podstawowej jest równy progowi opłacalności aktualnemu na dzień zakończenia prac nad AWA (119 577 PLN, wyniki zaktualizowane przez Agencję) przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto (zł), perspektywa wspólna.

Porównanie	Progowa CZN za opakowanie technologii wnioskowanej (zł)	
	Bez RSS	Z RSS
DEN vs leczenie objawowe	1 664,41	1 870,06

Oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa jest wyższa od wnioskowanej.

Według wnioskodawcy zapisy art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie zachodzą gdyż brak jest refundowanego komparatora w analizowanym wskazaniu.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Poniższa tabela zawiera zmieniane parametry oraz ich przyjęte wartości.

Tabela 28. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta		5% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Wytyczne AOTM, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Wytyczne AOTM, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań
		0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
		0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		
Roczna częstość SRE w ramieniu stosowania wyłącznie leczenia objawowego	min	1,1	Uwzględniono daną na podstawie jednego badania <i>Kohno 2005</i>	<i>Kohno 2005</i>
	max	2,52	Uwzględniono daną na podstawie jednego badania <i>Rosen 2003</i>	<i>Rosen 2003</i>
RR DEN vs PLC	min	0,33	Uwzględniono dolną granicę przedziału ufności	<i>Analiza kliniczna</i>
	max	0,67	Uwzględniono górną granicę przedziału ufności	<i>Analiza kliniczna</i>
RR DEN vs PLC	n/d	0,49	RR DEN vs PLC oszacowano na podstawie RR PLC vs ZOL z badania <i>Kohno 2005</i> oraz średniej wartości RR DEN vs ZOL obliczonej na podstawie RR DEN vs ZOL z badania <i>Henry 2011 (Vadhan-Raj 2012)</i> (0,83) oraz danych od Zamawiającego dotyczących wartości RR DEN vs PLC w raku piersi (0,78) oraz w raku gruczołu krokowego (0,94)	<i>Dane od Zamawiającego</i>
Częstość wizyt specjalistycznych związanych z monitorowaniem leczenia w terapii DEN (w cyklu)	min	0,23 w cyklu	Przyjęto minimalną częstość wizyt raz na cztery miesiące	Założenie
	max	0,92 w cyklu	Przyjęto maksymalną częstość wizyt raz na miesiąc	Założenie
Koszt SRE	min	8 949,51 PLN	Koszt SRE obliczono w oparciu o najniższą wartość punktową dla wskazanych świadczeń	Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013, 88/2013, 89/2013 DSOZ, Informator o umowach NFZ
	max	10 249,31 PLN	Koszt SRE obliczono w oparciu o najwyższą wartość punktową dla wskazanych świadczeń	Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013, 88/2013, 89/2013 DSOZ, Informator o umowach NFZ
Przeżycie całkowite	n/d	Rak gruczołu krokowego	Przetestowano uwzględnienie przeżycia w nowotworze gruczołu krokowego	<i>Dane od Zamawiającego</i>
	n/d	Rak piersi	Przetestowano uwzględnienie przeżycia w raku piersi	<i>Dane od Zamawiającego</i>
	n/d	Inne guzy łite	Przetestowano uwzględnienie przeżycia w innych guzach litych	<i>Dane od Zamawiającego</i>
Jakość życia	n/d	<i>Matza 2013a</i>	Uwzględniono dane o jakości życia dostępne w innej odnalezionej w przeglądzie systematycznym publikacji	<i>Matza 2013a</i>
	n/d	<i>Snedecor 2012</i>	Uwzględniono dane o jakości życia dostępne w innej odnalezionej w przeglądzie systematycznym publikacji	<i>Snedecor 2012</i>
Suplementacja wapniem i witaminą D (koszt jedynie w perspektywie wspólnej; koszt w cyklu)	min	32,06 PLN	Uwzględniono minimalną dzienną dawkę wapnia	<i>Szczekliki 2012; Medycyna praktyczna</i>
	średni	64,11 PLN	Uwzględniono średnią dzienną dawkę wapnia	<i>Szczekliki 2012; Medycyna praktyczna</i>
	max	96,17 PLN	Uwzględniono maksymalną dzienną dawkę wapnia	<i>Szczekliki 2012; Medycyna praktyczna</i>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości, DEN vs leczenie objawowe. Podkreślono wyniki, które zmieniają wnioskowanie.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		ICUR (PLN/QALY)	Zmiana ICUR (%)	Cena progowa*	ICUR (PLN/QALY)	Zmiana ICUR (%)	Cena progowa*
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d				97 089,26	n/d	1 589,91
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych						100 325,69	3,33%	100 325,69
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych						100 238,36	3,24%	100 238,36
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów						89 290,28	-8,03%	89 290,28
Roczna częstość SRE w ramieniu stosowania wyłącznie leczenia objawowego	2,08	min	1,1				227 867,85	134,70%	1 000,00
	2,08	max	2,52				71 416,06	-26,44%	1 889,72
RR DEN vs PLC	0,47	min	0,33				59 987,03	-38,21%	2 061,58
	0,47	max	0,67				200 153,05	106,15%	1 000,00
RR DEN vs PLC	0,47	n/d	0,49				101 104,26	4,14%	1 551,21
Częstość wizyt specjalistycznych związanych z monitorowaniem leczenia w terapii DEN	0,31	min	0,23				96 857,10	-0,24%	1 592,03
	0,31	max	0,92				98 946,61	1,91%	1 573,03
Koszt SRE	średni	min	minimalny				101 897,50	4,95%	1 546,21
	Średni	max	maksymalny				92 579,95	-4,64%	1 630,91
Przeżycie całkowite	ogółem	n/d	ogółem				97 089,26	0,00%	1 589,91
	ogółem	n/d	rak gruczołu krokowego				97 737,80	0,67%	1 583,32
	ogółem	n/d	rak piersi				96 159,30	-0,96%	1 599,44
	ogółem	n/d	pozostałe guzy lite				97 415,19	0,34%	1 586,64
Jakość życia	Stopeck 2012	n/d	Matza 2013a				175 462,53	80,72%	1 137,70
	Stopeck 2012	n/d	Snedecor 2012				104 272,48	7,40%	1 520,16
Suplementacja wapniem i witaminą D (koszt jedynie w perspektywie wspólnej)	nie uwzględniono	min	koszt min				97 089,26	0,00%	1 589,91
	nie uwzględniono	średni	koszt średni				97 089,26	0,00%	1 589,91
	nie uwzględniono	max	koszt max				97 089,26	0,00%	1 589,91

* Ceny progowe z analizy wnioskodawcy odnoszą się do progu aktualnego na dzień złożenia wniosku tj. 111 381 PLN, przy nowym progu ceny progowe będą nieznacznie wyższe.

Parametry, których zastąpienie w analizie wrażliwości wpływa na zmianę wnioskowania, to:

- roczna częstość powikłań kostnych u pacjentów stosujących leczenie objawowe na podstawie publikacji Kohno 2005 (Bez RSS ICUR = 227 867,85 zł/QALY; z RSS ICUR = [redacted]);
- ryzyko względne wystąpienia powikłań kostnych denosumabu vs placebo, biorąc pod uwagę górną granicę przedziału ufności z porównania pośredniego (Bez RSS ICUR = 200 153,05 zł/QALY; z RSS ICUR [redacted]);
- wartości użyteczności na podstawie publikacji Matza 2013a (Bez RSS ICUR = 175 462,53 zł/QALY; z RSS ICUR [redacted]).

W każdym z tych przypadków współczynnik ICUR przekracza przyjęty w Polsce próg opłacalności wynoszący 119 577 zł/QALY.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wykonano obliczenia własne Agencji w związku z wątpliwościami dotyczącymi przyjętym w analizach wnioskodawcy poziomem odpłatności tj. bezpłatnie oraz rozbieżnościami pomiędzy analizami i wnioskiem refundacyjnym.

Wyniki z perspektywy wspólnej nie zależą od przyjętego poziomu odpłatności i są równe wynikom z perspektywy wspólnej (i NFZ) przy bezpłatnym poziomie odpłatności.

We wniosku refundacyjnym wnioskodawca zadeklarował ryczałtowy poziom odpłatności. W poniższej tabeli pokazano obliczoną wysokość opłaty ryczałtowej.

Tabela 30. Wysokość opłaty ryczałtowej dla pacjenta.

Parametr	Wartość
Mnożnik ryczałtu (ilość 30 DDD w opakowaniu)	12,12 (363,64/30)
Wysokość opłaty ryczałtowej dla pacjenta [PLN]	38,79 (3,2*12,12)

Tabela 31. Zestawienie kosztów oraz efektów zdrowotnych dla porównania DEN z leczeniem objawowym w dożywnym horyzoncie czasowym przy przyjęciu odpłatności ryczałtowej.

Parametr	DEN	Leczenie objawowe	DEN	Leczenie objawowe
Wynik zdrowotny QALY	1,06	0,77	1,06	0,77
Perspektywa płatnika publicznego				
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
Całkowity koszt różniący (PLN)	65 306,86	38 741,10		
Koszt leku (PLN)		0,00		
Koszt monitorowania (PLN)		0,00		
Koszt leczenia powikłań kosztnych (PLN)		38 741,10		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		0,00		

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przy przyjęciu odpłatności ryczałtowej.

Parametr	DEN	PLC	DEN	PLC
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
Perspektywa płatnika publicznego				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,28			
Koszt inkrementalny [zł]	26 565,76			
ICUR [zł/QALY]	93 372,78			

Według modelu wnioskodawcy w wariantcie bez RSS stosowanie DEN w miejsce PLC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,28 QALY przy koszcie wyższym o 26 565,76 zł, natomiast w wariantcie z RSS koszt stosowania DEN jest wyższy

Wartości te przekładają się na inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności ICUR w wysokości odpowiednio 93 372,78 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz w wariantcie z RSS.

W wyniku weryfikacji wysokości odpłatności dla pacjenta stwierdzono, iż zapisy Ustawy o refundacji dopuszczają możliwość przyjęcia 30% odpłatności dla pacjenta.

Według art.14 ust. 1 pkt. 2 lit. a do odpłatności ryczałtowej kwalifikuje się "lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę". Dodatkowo art. 14 ust. 2 mówi, iż "kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności dokonuje się przy założeniu stosowania jednej DDD dobowo. W przypadku braku DDD kwalifikacji dokonuje się w oparciu o koszt miesięcznej terapii". Na stronie WHO odnaleziono informacje o wysokości DDD dla denosumabu tj. 0,33 mg. Przy przyjęciu ww. wartości DDD koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekroczy 5% minimalnego wynagrodzenia co oznacza kwalifikację do odpłatności 30%. Pomimo, iż opublikowana wartość DDD jest zdecydowanie niższa niż zakładane dawkowanie, Ustawa o refundacji nie pozwala na przyjęcie PDD przy obliczaniu poziomu odpłatności w przypadku gdy DDD jest dostępne. W ocenie Agencji przyjęcie

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie $\leq 60\text{ml/min}$, u których wystąpiły przerzuty do kości

DDD na poziomie 0,33 mg jest nierealne gdyż to by oznaczało, iż w jednym opakowaniu jest ilość DDD wystarczająca na roczną terapię co jest niezgodne z przyjętym w ChPL dawkowaniem.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej w przypadku przyjęcia odpłatności 30%.

Tabela 33. Wyliczenie odpłatności.

Parametr	Wartość
Koszt opakowania [PLN]	1704,84
DDD [mg] wg. WHO	0,33
ilość [mg] w op.	120
ilość DDD w opak.	363,64 (120/0,33)
Koszt za 1 mg [PLN]	14,21 (1704,84/120)
koszt za 1 DDD [PLN]	4,7 (14,21*0,33)
Koszt za 1 m-c [PLN]	140,65 (30*4,7)
Koszt dla pacjenta przy 30% DDD[PLN]	42,19 (0,3*140,65) Mniej niż 87,5 PLN - odpłatność 30%

Tabela 34. Zestawienie kosztów oraz efektów zdrowotnych dla porównania DEN z leczeniem objawowym w dożywnym horyzoncie czasowym przy przyjęciu odpłatności 30%.

Parametr	DEN	Leczenie objawowe	DEN	Leczenie objawowe
Wynik zdrowotny QALY	1,06	0,77	1,06	0,77
Perspektywa płatnika publicznego				
Całkowity koszt różniący (PLN)	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	52 421,67	38 741,10		
Koszt leku (PLN)		0,00		
Koszt monitorowania (PLN)		0,00		
Koszt leczenia powikłań kostnych (PLN)		38 741,10		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)		0,00		

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przy przyjęciu odpłatności 30%.

Parametr	DEN	PLC	DEN	PLC
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
Perspektywa płatnika publicznego				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,28			
Koszt inkrementalny [zł]	13 680,57			
ICUR [zł/QALY]	48 084,18			

Według modelu wnioskodawcy w wariantcie bez RSS stosowanie DEN w miejsce PLC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,28 QALY przy koszcie wyższym o 52 4221,67 zł, natomiast w wariantcie z RSS koszt stosowania DEN jest wyższy [redacted].

Wartości te przekładają się na inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności ICUR w wysokości odpowiednio 48 084,18 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Porównanie DEN vs ZOL

Ze względu na ocenę Agencji, z której wynika iż odpowiednim komparatorem do porównania powinny być bisfosfoniary, w Agencji przeprowadzono obliczenia własne pokazujące wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania denosumabu i kwasu zoledronowego. Wybrano kwas zoledronowy jako przedstawiciel bisfosfoniarów gdyż odnaleziono badania kliniczne bezpośrednio porównujące ww. leki. W obliczeniach własnych Agencji wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę dla porównania denosumabu z placebo. Wprowadzono zmienione dane kosztowe dla komparatora oraz dane dotyczące skuteczności denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego. Przedstawiono kilka wariantów w zależności od przyjętych założeń dotyczących skuteczności klinicznej. Przyjęte założenia dotyczące stosowania kwasu zoledronowego można uznać za mało konserwatywne i starające się pokazać jak najwyższy koszt komparatora, m. in. przyjęto, że nie będzie zmniejszenia dawki ze względu na niewydolność nerek mimo, iż CHPL dla kwasu zoledronowego dopuszcza podawanie zoledronianów u pacjentów z klirensem poniżej 60ml/min tylko pod warunkiem obniżenia dawki. W przedstawionych poniżej wynikach obliczeń własnych cena progowa odnosi do aktualnego progu opłacalności (119577 PLN). Z perspektywy NFZ pokazano wyniki dla dwóch wariantów odpłatności dla DEN tj. bezpłatnie (tj. cena detaliczna jest równa limitowi odpłatności) oraz przy ryczałtowej odpłatności (koszt dla NFZ równa się różnicy pomiędzy limitem odpłatności a wysokością ryczałtu obliczoną powyżej). Nie przedstawiono wyników dla odpłatności 30% gdyż w opinii

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Agencja przyjęcie takiej odpłatności jest mało prawdopodobne. Należy mieć na uwadze, iż przyjęte założenie dotyczące skuteczności DEN vs ZOL oraz kosztów stosowania ZOL i leczenia działań niepożądanych stanowią pewne uproszczenie i wnioskowanie na ich podstawie może być ograniczone.

W poniższej tabeli przedstawiono parametry, które zmieniono w modelu wnioskodawcy wraz ich wartościami i krótkim uzasadnieniem.

Tabela 36. Parametry wykorzystane dla porównania DEN vs ZOL zmienione w modelu wnioskodawcy.

Parametr	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności
Ogólne założenia (bez względu na przyjęty wariant)		
Koszt monitorowania i podania ZOL	63,00 PLN/cykl	Przyjęto, że ZOL będzie podawany raz na 4 tygodnie podczas wizyty ambulatoryjnej W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (7 pkt x 9zł)
Koszt ZOL dla NFZ	139,61 PLN/cykl	Przyjęto założenie, że ZOL będzie podawany raz na 4 tygodnie w dawce 4 mg (niezmniejszona ze względu na uszkodzenia nerek). Koszt obliczono jako średnią ważoną z kosztu dla NFZ ze wszystkich produktów obecnie refundowanych zawierających ZOL, ważonych udziałem zrefundowanych DDD poszczególnych prezentacji.
Koszt ZOL perspektywa wspólna	156,85 PLN/cykl	obliczono jako średnią ważoną z ceny detalicznej ze wszystkich produktów obecnie refundowanych zawierających ZOL, ważonych udziałem poszczególnych prezentacji.
Odsetek hipokalcemii w ramieniu DEN na rok	0,128	z badania Fizazi 2011 (wybrano ze względu na zbliżoną do roku medianę okresu obserwacji, oraz podobne założenie w analizie wnioskodawcy)
Odsetek hipokalcemii w ramieniu ZOL na rok	0,058	z badania Fizazi 2011 (wybrano ze względu na zbliżoną do roku medianę okresu obserwacji, oraz podobne założenie w analizie wnioskodawcy)
Henry 2011		
RR DEN vs ZOL	0,83	z badania Henry 2011 (Vadhan-Raj 2012)
Roczna częstość SRE u pacjentów stosujących ZOL	1,04	z badania Henry 2011 (Vadhan-Raj 2012)
Stopeck 2010		
RR DEN vs ZOL	0,78	z badania Stopeck 2010
Roczna częstość SRE u pacjentów stosujących ZOL	0,58	z badania Stopeck 2010
Lipton 2012		
RR DEN vs ZOL	0,82	z badania Lipton 2012
Roczna częstość SRE u pacjentów stosujących ZOL	0,79	średnia z badań Stopeck 2010 i Henry 2011 (Vadhan-Raj 2012) ważona liczbą pacjentów w poszczególnych badaniach dla ramienia ZOL, podobne założenie przyjął wnioskodawca dla PLC.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania DEN vs ZOL – obliczenia własne Agencji.

vs ZOL	z RSS				bez RSS			
Wariant	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALYG]	ICUR [PLN/QALYG]	cena progowa [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALYG]	ICUR [PLN/QALYG]	cena progowa [PLN]
Perspektywa NFZ, bezpłatnie, Henry 2011					38 048,59	0,05	791 541,46	437,00
Perspektywa NFZ, ryczałt, Henry 2011					36 991,20	0,05	769 544,16	470,00
Perspektywa NFZ, bezpłatnie, Stopeck 2010					38 889,60	0,04	1 084 067,27	364,00
Perspektywa NFZ, ryczałt, Stopeck 2010					37 832,21	0,04	1 054 592,05	397,00
Perspektywa NFZ, bezpłatnie, Lipton 2012					38 635,08	0,04	976 509,84	386,00
Perspektywa NFZ, ryczałt, Lipton 2012					37 577,69	0,04	949 784,13	420,00
Perspektywa wspólna, Henry 2011					37 578,71	0,05	781 766,25	452,00
Perspektywa wspólna, Stopeck 2010					38 419,72	0,04	1 070 969,00	379,00
Perspektywa wspólna, Lipton 2012					38 165,20	0,04	964 633,40	401,00

Wyniki porównania DEN vs ZOL wskazują, iż w zależności od przyjętej perspektywy i wariantu dotyczącego odpłatności i skuteczności, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wynosi od [redacted] w wariantcie z RSS oraz od 769 544,16 PLN/QALY do 1 084 067,27 PLN/QALY w wariantcie bez RSS. Cena progowa waha się od [redacted] w wariantcie z RSS oraz od 364 PLN do 470 PLN w wariantcie bez RSS.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna została wykonana w celu oszacowania określenia opłacalności stosowania w Polsce denosumabu (Xgeva) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono dla porównania DEN vs PLC z perspektywy płatnika oraz wspólnej w horyzoncie dożywotnym. Model Markowa obejmuje dwa stany zdrowia: przerzuty do kości oraz zgon. Uwzględniono koszty leków, monitorowania, leczenia powikłań kostnych, zdarzeń niepożądanych oraz koszty związane z suplementacją wapniem i witaminą D (tylko w analizie wrażliwości).

W ocenie Agencji odpowiednim komparatorem powinny być bisfosfoniany, dlatego przeprowadzono obliczenia własne dla porównania DEN vs kwas zoledronowy jako przedstawiciel bisfosfonianów.

Przy odpłatności zadeklarowanej w analizach wnioskodawcy tj. lek wydawany bezpłatnie, wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ równe są wynikom z perspektywy wspólnej. Według modelu wnioskodawcy w wariantcie bez RSS stosowanie DEN w miejsce PLC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,28 QALY przy koszcie wyższym o 27 623,15 zł, natomiast w wariantcie z RSS koszt stosowania DEN jest wyższy [redacted].

Wartości te przekładają się na inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności ICUR w wysokości odpowiednio 97 089,26 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Ceny zbytu netto produktu leczniczego Xgeva, przy której ICUR z analizy podstawowej jest równy progowi opłacalności aktualnemu na dzień zakończenia prac nad AWA (119 577 PLN) wynoszą 1 664,41 PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Parametry, których zastąpienie w analizie wrażliwości wpływa na zmianę wnioskowania, to:

- roczna częstość powikłań kostnych u pacjentów stosujących leczenie objawowe na podstawie publikacji Kohno 2005 (Bez RSS ICUR = 227 867,85 zł/QALY; z RSS ICUR [redacted]);
- ryzyko względne wystąpienia powikłań kostnych denosumabu vs placebo, biorąc pod uwagę górną granicę przedziału ufności z porównania pośredniego (Bez RSS ICUR = 200 153,05 zł/QALY; z RSS ICUR = [redacted]);
- wartości użyteczności na podstawie publikacji Matza 2013a (Bez RSS ICUR = 175 462,53 zł/QALY; z RSS ICUR = [redacted]).

W każdym z tych przypadków współczynnik ICUR przekracza przyjęty w Polsce próg opłacalności wynoszący 119 577 zł/QALY

W związku z wątpliwościami dotyczącymi przyjętym w analizach wnioskodawcy poziomem odpłatności tj. bezpłatnie oraz rozbieżnościami pomiędzy analizami i wnioskiem refundacyjnym wykonano obliczenia własne Agencji. Wyniki z perspektywy wspólnej nie zależą od przyjętego poziomu odpłatności i są równe wynikom z perspektywy wspólnej (i NFZ) przy bezpłatnym poziomie odpłatności.

Inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności ICUR dla przyjętej odpłatności ryczałtowej wynoszą odpowiednio 93 372,78 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Wyniki porównania DEN vs ZOL wskazują, iż w zależności od przyjętej perspektywy i wariantu dotyczącego odpłatności i skuteczności, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wynosi [redacted] w wariantcie z RSS oraz od 769 544,16 PLN/QALY do 1 084 067,27 PLN/QALY w wariantcie bez RSS. Cena progowa waha się od [redacted] w wariantcie z RSS oraz od 364 PLN do 470 PLN w wariantcie bez RSS.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę (odpłatność - bezpłatnie).

Uwaga Agencji:

Zaobserwowano niespójność przedłożonych analiz z wnioskiem refundacyjnym. We wniosku proponowanym rodzajem odpłatności jest opłata ryczałtowa.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla wnioskowanej substancji stanowią wg założenia autorów BIA wnioskodawcy dorośli z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek, określonymi klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min.

Populację docelową oszacowano przy zastosowaniu następujących założeń:

1. Za podstawę obliczeń przyjęto dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999 – 2011⁷, dotyczące całkowitej liczby zgonów na nowotwory, które najczęściej dają przerzuty do kości, pomnożonej przez odsetek pacjentów, u których te przerzuty wystąpiły (odsetki zaczerpnięto z doniesień naukowych poświęconych poszczególnym typom nowotworów);
2. Prognozę liczebności przedmiotowej populacji na lata 2015 – 2017 oparto na zastosowaniu modelu regresji liniowej ($R^2=0,935$);
3. Przy oszacowaniu populacji docelowej uwzględniono odsetek chorych z zaburzeniami czynności nerek (CLcr ≤ 60 ml/min) na poziomie 10% (Lipton 2012) oraz odsetek chorych rozpoczynających profilaktykę przeciw powikłaniom kostnym na poziomie 30% (średnia z odsetków chorych, u których występowały przerzuty do kości otrzymana z badania Oster 2013);
4. Wariant minimalny/maksymalny liczebności populacji wyznaczono na podstawie jednego odchylenia standardowego wartości ze scenariusza podstawowego (SD).

Oszacowania dotyczące populacji docelowej pochodzące z opinii ekspertów klinicznych

- [REDAKTOWANE] „Oszacowanie własne na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Uszkodzenia układu kostnego na skutek Skeletal Related Events (SRE) występują u: 3,70% pacjentów z rakiem piersi, 1,47% pacjentów z rakiem stercza, 2,71% pacjentów z rakiem płuca i innymi guzami litymi. Z tych danych, oraz danych KRN wynika, iż technologia medyczna Xgeva będzie mogła być stosowana u około 2 500 – 3 000 pacjentów rocznie (początkowo), dla których dotychczas leczenie przerzutów guzów litych do kości, ze względu na powikłania nefrologiczne nie mogło być stosowane. Należy rozważyć również stosowanie produktu leczniczego Xgeva w innych niż wymienione na początku wskazaniach, dla których przeprowadzono dotychczas szereg badań klinicznych i wykazano zyski kliniczne przewyższające ryzyko stosowania tej terapii.”
- Dr hab. n. med. Krzysztof Krzemieniecki: „300-500 chorych leczonych rocznie (oszacowania własne).”
- [REDAKTOWANE] „Niestety nie dysponuję danymi na ten temat. Leczenia wymagałoby prawdopodobnie ok. 5% chorych z przerzutami do kości nowotworów litych, zakwalifikowanych do leczenia systemowego.”

⁷ Dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu: 18.03.2014)

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Komentarz Agencji:

- W BIA wnioskodawcy przyjęto założenie, że jedynie 30% populacji pacjentów z guzami litymi oraz przerzutami do kości będzie wymagało rozpoczęcia profilaktyki przeciw powikłaniom kostnym, co ogranicza liczbę pacjentów do ok. 550 pacjentów. Oparcie oszacowań na zagranicznych danych, niedostosowanych do polskich realiów systemowych powoduje niepewność oszacowań. W związku z powyższym oraz z faktem nieuwzględnienia zmienności tego parametru w analizie wrażliwości, w Rozdziale 5.3.2 analitycy Agencji zdecydowali się na przedstawienie alternatywnych wariantów populacyjnych, minimalnego i maksymalnego, Wariant minimalny oparto na założeniu, że 14,8% pacjentów wymagać będzie leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym, przyjętym za minimalną wartością zakresu z publikacji Oster 2013. Wariant maksymalny oparto z kolei na założeniu, że 100% populacji z przerzutami guzów litych do kości i CLcr ≤ 60 ml/min będzie wymagało profilaktyki zdarzeń kostnych, co stanowi wariant skrajnie konserwatywny.
- Ponadto, oparcie danych dotyczących liczebności populacji docelowej o liczbę zgonów na określone grupy nowotworów, które najczęściej dają przerzuty do kości może stanowić przyczynę niedoszacowania przedmiotowej populacji. Istnieje prawdopodobieństwo, że rzeczywista populacja docelowa może być większa o liczbę pacjentów, u których mediana przeżycia wynosi ponad 12 miesięcy. Na przykład w raku piersi mediana przeżycia chorych z przerzutami wyłącznie do kości wynosi 24 miesiące, a około 10% chorych żyje ponad 10 lat. Mediana przeżycia pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości jest również długa i wynosi 20 miesięcy (Sheller 2008). W związku z powyższym przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

2-letni (2015 – 2016)

Kluczowe założenia

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

- scenariusz istniejący** - brak refundacji produktu leczniczego denosumabu w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego; pacjenci stanowiący populację docelową dla denosumabu będą w dalszym ciągu poddawani leczeniu objawowemu;
- scenariusz nowy** - refundacja denosumabu we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej z bezpłatną odpłatnością świadczeniobiorcy.

Argumenty wnioskodawcy za utworzeniem nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Xgeva:

- brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych czy też zgodności wskazań, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu;
- inna droga podania (podanie podskórne) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu powikłań kostnych;
- brak innej, aktualnie refundowanej technologii medycznej we wnioskowanym wskazaniu;
- brak grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania co lek Xgeva.

Tabela 38 Założenia analizy podstawowej przyjęte w BIA wnioskodawcy.

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	2 lata	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu (tygodnie)	4	Założenie na podstawie schematu dawkowania z ChPL
Dawka jednorazowa Xgeva (mg)	120	Dane z ChPL
Długość roku (dni)	364	Założenie
Liczba cykli w roku	13	Założenie

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Udział Xgeva w I roku refundacji	90%	Założenie
Udział Xgeva w II roku refundacji	90%	Założenie
Liczba tygodni w roku	52	Założenie
Cena zbytu netto Xgeva (z RSS)		Dane dostarczone przez Zamawiającego
Cena zbytu netto Xgeva (bez RSS)		Dane dostarczone przez Zamawiającego
Częstość SRE DEN	0,98	Obliczenia własne
RR SRE (DEN vs leczenie objawowe)	0,47	Kohno 2005, Henry 2011 (Vadhan-Raj 2012)
Częstość SRE brak leczenia	2,08	Kohno 2005, Rosen 2003
Częstotliwość wizyt specjalistycznych związanych z monitorowaniem leczenia w terapii DEN (w roku)	4,00	Założenie
VAT	8%	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	Ustawa o refundacji
Koszt SRE	średni	Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013, 88/2013, 89/2013 DSOZ, Informator o umowach NFZ
Odsetek chorych z klirensem ≤ 60 ml/min	10%	Lipton 2012
Odsetek chorych z klirensem ≤ 60 ml/min - odchylenie standardowe	0,56%	Lipton 2012
Przeciętny udział chorych rozpoczynających profilaktykę	30%	Oster 2013
Odsetek chorych z hipokalcemią /rok	26%	Analiza kliniczna

[źródło: BIA wnioskodawcy]

Wnioskodawca zakłada, że Xgeva (denosumab) przejmie 90% udziałów w rynku, ponieważ według wnioskodawcy „nie istnieje żadna refundowana technologia opcjonalna w analizowanym wskazaniu”, a denosumab jest stosowany w praktyce klinicznej zapobiegania powikłań kostnych, co poparto wynikami badań uwzględnionych w AKL. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo warianty, w których udział w rynku w pierwszym roku refundacji wyniesie minimalnie 80% i maksymalnie 100%.

Analizę wykonano w trzech wariantach zależnych od oszacowanej wielkości populacji: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, każdy z nich z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z lub bez RSS).

Komentarz Agencji:

- Zgodnie z podejściem Agencji, we wnioskowanym wskazaniu dla produktu leczniczego Xgeva istnieją aktywne, refundowane komparatory w postaci bisfosfonianów (kwas zoledronowy, kwas pamidronowy oraz kwas klodronowy), które stosowane są wśród pacjentów o charakterystyce zdefiniowanej we wniosku refundacyjnym („Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości”). Stosowanie wymienionych substancji, zgodnie z ich charakterystykami, niewskazane jest wyłącznie wśród pacjentów z ciężką (CLcr < 30 ml/min w przypadku kwasu zoledronowego oraz kwasu pamidronowego) lub schyłkową (CLcr < 10 ml/min w przypadku kwasu klodronianowego) niewydolnością nerek. Na tej podstawie można stwierdzić, że ww. technologie stanowią potencjalne komparatory dla wnioskowanej interwencji, przede wszystkim wśród pacjentów z klirensem kreatyniny między 30 a 60 ml/min. Wymienione bisfosfoniany są obecnie refundowane w odrębnych grupach limitowych: 146.1, Leki stosowane w chorobach kości – bisfosfoniany doustne - kwas klodronowy; 146.2, Leki stosowane w chorobach kości – bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy; 146.3, Leki stosowane w chorobach kości – bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy na wykazie A 1 leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę⁸.

⁸ Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r., Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

- W BIA wnioskodawcy nie zdefiniowano źródła, z którego zaczerpnięto założenie o przejęciu przez denosumab 90% rynku leków stosowanych w leczeniu powikłań kostnych u chorych z przerzutami guzów litych do kości. Z przedstawionego w analizie wnioskodawcy opisu wynika, że jest to założenie własne autorów, niepoparte dowodami naukowymi, co budzi zastrzeżenia co do wiarygodności wyników BIA i wniosków na nich opartych. Ponadto, obecność na rynku refundowanych technologii, które potencjalnie mogą być uznane za technologie komparatywne dla wnioskowanej interwencji sugerują, że 90% udział denosumabu w rynku może być zawyżony.

Koszty

Tabela poniżej przedstawia uwzględnione w analizie kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, uznanych z perspektywy płatnika publicznego za koszty różniące. Za koszty nieróżniące uznano natomiast koszt leczenia nowotworów oraz koszt podania leku. Koszty uwzględnione w ramach analizy wpływu na budżet są **tożsame z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej** wnioskodawcy.

Tabela 39. Roczne koszty różniące – perspektywa NFZ [PLN].

Produkt leczniczy		DEN	PLC
Koszt leków	z RSS		
	bez RSS		
Koszt monitorowania			
Koszt leczenia powikłań kostnych			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszt całkowity różniący	z RSS		
	bez RSS	32 137,37	-

Komentarz Agencji:

Zgodnie z podejściem reprezentowanym przez Agencję dotyczącym konieczności uwzględnienia bisfosfonianów jako komparatory dla denosumabu, w poniższej tabeli zaprezentowano koszty różniące, związane z ich stosowaniem. Ze względu na brak wiarygodnych źródeł dotyczących kosztów stosowania poszczególnych substancji z grupy bisfosfonianów oraz istotnych ograniczeń czasowych związanych z opracowaniem niniejszej AWA, poniżej przedstawiono koszty generowane przez kwas zoledronowy, przyjęty jako przedstawiciel substancji z przedmiotowej grupy, (refundowane substancje z grupy bisfosfonianów to również kwas klodronowy oraz kwas pamidronowy).

Tabela 40 Roczne koszty różniące stosowania substancji z grupy bisfosfonianów.

Produkt leczniczy	Bisfosfoniany (kwas zoledronowy)
Koszt leków	1 814,93
Koszt monitorowania	819,00
Koszt leczenia powikłań kostnych	10 005,07
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	84,97
Koszt całkowity różniący	12 723,97

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany następujących założeń na wyniki analizy wpływu na budżet (wyniki inkrementalne):

- Wielkość populacji,
- Parametry kosztowe (koszt SRE, częstość monitorowania),

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

- Parametry odnoszące się do klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa leku (RR SRE oraz częstość SRE wśród pacjentów leczonych objawowo),
- Udział w rynku dla analizowanej interwencji.

Tabela 41 Kluczowe założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości.

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt SRE	min	minimalny	Zarządzenie Prezesa NFZ 82/2013, 88/2013, 89/2013 DSOZ, Informator o umowach NFZ
	max	maksymalny	
Przeciętny odsetek chorych stosujących profilaktykę przeciw SRE	min	14,80%	Oster 2013
	max	55,80%	
Odsetek chorych z zaburzeniami czynności nerek	min	9,44%	Lipton 2012
	max	10,56%	Lipton 2012
Odsetek chorych z hipokalcemią /rok	min	9,00%	Analiza kliniczna
	max	43,00%	Analiza kliniczna
RR SRE (DEN vs PLC)	min	33,46%	Analiza kliniczna
	max	67,17%	Analiza kliniczna
Częstość SRE brak leczenia	min	1,1	Kohno 2005
	max	2,52	Rosen 2003
Częstotliwość wizyt specjalistycznych związanych z monitorowaniem leczenia w terapii DEN (w roku)	min	3	Założenie
	max	12	Założenie
Udziały w rynku w 2015 roku	min	80%	Założenie
	max	100%	Założenie

RR SRE – współczynnik częstości SRE w grupie DEN vs. PLC

[źródło: BIA wnioskodawcy]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Oszacowanie populacji wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana, zostało wykonane w oparciu o dane dotyczące umieralności na nowotwory najczęściej dające przerzuty do kości. Z podejściem tym wiąże się szereg ograniczeń:

- w analizie przyjęto, że liczba zarejestrowanych zgonów na nowotwory będzie dobrym estymatorem liczebności populacji chorych z przerzutami do kości, którzy żyli w danym roku;
- prognozę populacji na okres analizy wykonano za pomocą regresji liniowej;
- odsetki chorych z przerzutami do kości, przyjęte na podstawie Analizy klinicznej, uzyskano jako średnie z wartości podanych w publikacjach przedmiotowych. Ze względu na skomplikowaną istotę chorób nowotworowych oraz brak szczegółowych danych epidemiologicznych (np. dotyczących przeżycia, chorobowości) nie jest możliwe przeprowadzenie dokładnej prognozy populacji w horyzoncie analizy dla wszystkich rodzajów nowotworów dających przerzuty do kości.

Ponadto, w oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano odsetki chorych stosujących profilaktykę przeciw SRE z amerykańskiego badania Oster 2013 oraz odsetek chorych z zaburzeniami czynności nerek z publikacji Lipton 2012. Nie odnaleziono jednak takich danych dla chorych w Polsce.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

5.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej uznano za obarczone niepewnością, co jest spowodowane odsetkiem pacjentów, którzy będą wymagali zastosowania profilaktyki SRE. Szczegóły – patrz Rozdz. 5.1. (Uwagi Agencji)
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag.
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?	?	Wątpliwości Agencji budzi sposób wyboru technologii alternatywnej do analizy. Wybór jako technologii opcjonalnej leczenia objawowego jest nieuzasadniony, ponieważ w chwili obecnej istnieją, aż trzy refundowane technologie opcjonalne (bisfosfoniary: kwas zoledronowy, pamidronian sodu, klodronian sodu), z którymi należałoby porównać produkt leczniczy Xgeva. W grupie pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek oznaczonej klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 – 60 ml/min stosuje się te substancje, należy jedynie dostosować ich dawkowanie*. W rzeczywistości DEN może więc zastępować brak aktywnego leczenia u pacjentów (w populacji określonej ClCr <30 ml/min), oraz ZOL, PAM i KŁO* (populacja pacjentów o ClCr pomiędzy 30 – 60 ml/min).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Weryfikacja założeń, na podstawie których oszacowano w/w wartości nie jest możliwa ze względu na brak źródła danych na podstawie, których autorzy BIA wnioskodawcy dokonali wspomnianych oszacowań. Ze względu na fakt, że bisfosfoniary można stosować w zaburzeniach funkcji nerek określonym ClCr do 30 ml/min* udział w rynku DEN jest prawdopodobnie niższy niż zakładany.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	Kategoria odpłatności przyjęta w analizie dla produktu Xgeva nie jest zgodna z treścią wniosku refundacyjnego. Wnioskowanym poziomem odpłatności jest ryczałt, podczas gdy w analizach wnioskodawcy przyjęto założenie o bezpłatnej dostępności dla pacjenta, która spełnienia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK/NIE	W BIA wnioskodawcy uwzględniono wszystkie uznane za niezbędne do oceny kategorii kosztów dla porównania denosumabu z leczeniem objawowym. Nie uwzględniono przy tym wartości kosztów różniących dla bisfosfoniarów, uznanych jako właściwy komparator dla wnioskowanej technologii.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

* ponadto kłodronian disodu może być stosowany także gdy klirens kreatyniny wynosi poniżej 30 ml/min.

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.2.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Analiza została przeprowadzona w wariantach podstawowym oraz w wariantach skrajnych: minimalnym i maksymalnym przy uwzględnieniu finansowania produktu Xgeva w nowej grupie limitowej i w ramach bezpłatnego dostępu dla świadczeniobiorcy. Wyniki analizy wpływu na budżet oraz parametry kosztowe zostały przedstawione jedynie z perspektywy NFZ.

Populację docelową wg autorów BIA wnioskodawcy stanowią pacjenci z przerzutami do kości guzów litych z zaburzeniami funkcji nerek określonym na poziomie ≤ 60 ml/min, którzy chcieliby stosować profilaktykę przeciw SRE, ale jej nie stosują ze względu na brak leków refundowanych we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy. Wielkość tej populacji oszacowano na ok. 600 osób.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	19 000 – 22 000
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	606 (min: 576; max: 635)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 545 (min: 518; max: 572) Rok 2: 552 (min: 525; max: 578)

Tabela 44 Aktualne wydatki NFZ związane z zapobieganiem powikłań kosztnych w populacji docelowej.

2014	leczenie SRE	scenariusz minimalny	11 512 956,92
		scenariusz podstawowy	12 106 408,05
		scenariusz maksymalny	12 699 859,17

Aktualne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych związane z leczeniem populacji docelowej ograniczają się wg danych przedłożonych przez wnioskodawcę do finansowania leczenia powikłań kosztnych. Aktualne wydatki z tego tytułu wynoszą w wariantach podstawowym 12,1 mln PLN (odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym: 11,5 mln PLN i 12,7 mln PLN).

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet dla płatnika publicznego – scenariusz istniejący.

Wariant	Kategoria kosztów	z RSS		bez RSS	
		2015	2016	2015	2016
minimalny	Koszt denosumabu (Xgeva)	■	■	■	■
prawdopodobny		■	■	■	■
maksymalny		■	■	■	■
minimalny	Koszt monitorowania	■	■	■	■
prawdopodobny		■	■	■	■
maksymalny		■	■	■	■
minimalny	Koszt leczenia	■	■	■	■

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Wariant	Kategoria kosztów	z RSS		bez RSS	
		2015	2016	2015	2016
prawdopodobny	SRE				
maksymalny					
minimalny	Koszt leczenia działań niepożądanych				
prawdopodobny					
maksymalny					
minimalny	Całkowite koszty różniące			11 660 294,26	11 807 631,60
prawdopodobny				12 253 745,39	12 401 082,73
maksymalny				12 847 196,51	12 994 533,85

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet dla płatnika publicznego – scenariusz nowy.

Wariant	Kategoria kosztów	z RSS		bez RSS	
		2015	2016	2015	2016
minimalny	Koszt denosumabu (Xgeva)				
prawdopodobny					
maksymalny					
minimalny	Koszt monitorowania				
prawdopodobny					
maksymalny					
minimalny	Koszt leczenia SRE				
prawdopodobny					
maksymalny					
minimalny	Koszt leczenia działań niepożądanych				
prawdopodobny					
maksymalny					
minimalny	Całkowite koszty różniące			18 036 919,96	18 264 831,18
prawdopodobny				18 954 909,69	19 182 820,90
maksymalny				19 872 899,42	20 100 810,63

Tabela 47 Wyniki analizy wpływu na budżet dla płatnika publicznego – wydatki inkrementalne.

Wariant	Kategoria kosztów	z RSS		bez RSS	
		2015	2016	2015	2016
minimalny	Koszt denosumabu (Xgeva)				
prawdopodobny					
maksymalny					
minimalny	Koszt monitorowania				
prawdopodobny					
maksymalny					
minimalny	Koszt leczenia SRE				
prawdopodobny					
maksymalny					

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Wariant	Kategoria kosztów	z RSS		bez RSS	
		2015	2016	2015	2016
minimalny	Koszt leczenia działań niepożądanych				
prawdopodobny					
maksymalny					
minimalny	Całkowite koszty różniące			6 376 625,70	6 457 199,57
prawdopodobny				6 701 164,31	6 781 738,18
maksymalny				7 025 702,92	7 106 276,79

Wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego sugerują, że decyzja o objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva spowoduje w wariantcie bez uwzględniania RSS wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 6,7 mln PLN w I roku refundacji oraz ok. 6,8 mln PLN w II roku refundacji. Z kolei wariant z uwzględnieniem RSS zakłada, że wydatki NFZ wzrosną o ok. [redacted] oraz ok. [redacted] odpowiednio w I i w II roku po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Wg oszacowań uzyskanych przy wykorzystaniu założeń scenariusza minimalnego, wprowadzenie wnioskowanego produktu do refundacji będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 6,4 mln PLN ([redacted] z RSS) w I i 6,5 mln PLN ([redacted] z RSS) w II roku refundacji. Z kolei wydatki inkrementalne płatnika w wariantcie maksymalnym wyniosą odpowiednio 7,0 mln PLN ([redacted] z RSS) w I roku refundacji oraz 7,1 mln PLN ([redacted] z RSS) w II.

Analiza wrażliwości

W wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości, w żadnym wariantcie analizy wrażliwości kierunek wnioskowania nie ulega zmianie – włączenie denosumabu do refundacji we wnioskowanym wskazaniu w każdym z rozpatrywanych wariantów wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Na podstawie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów BIA wnioskodawcy można stwierdzić, że największa niepewność dotycząca wyników analizy wpływu na budżet wiąże się z przeciętnym odsetkiem chorych stosujących profilaktykę przeciw SRE. Wyniki analizy tego wariantu charakteryzują się dużą rozpiętością (od ok. -51% do ok. +86%), co wiąże się z ich znaczną niepewnością. Należy również zwrócić uwagę na wyniki uzyskane przez zmiany wartości następujących parametrów: RR DEN vs leczenie objawowe oraz częstość SRE leczenie objawowe.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensen kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez RSS.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny		Zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
				2015	2016	2015	2016
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	6 701 164,31	6 781 738,18	0%	0%
Koszt SRE (PLN)	9 620,26	min	8 949,51	7 105 927,03	7 191 367,71	6,04%	6,04%
		max	10 249,31	6 321 568,89	6 397 578,56	-5,66%	-5,66%
Przeciętny odsetek chorych stosujących profilaktykę przeciw SRE	0,30	min	0,15	3 302 238,57	3 341 944,23	-50,72%	-50,72%
		max	0,56	12 450 331,91	12 600 032,98	85,79%	85,79%
Odsetek chorych z zaburzeniami czynności nerek	0,10	min	0,09	6 324 723,44	6 400 771,04	-5,62%	-5,62%
		max	0,11	7 077 605,17	7 162 705,32	5,62%	5,62%
Odsetek chorych z hipokalcemią /rok	0,26	min	0,09	6 563 766,59	6 642 688,41	-2,05%	-2,05%
		max	0,43	6 838 562,02	6 920 787,95	2,05%	2,05%
RR SRE (DEN vs leczenie objawowe)	0,47	min	0,33	5 167 877,57	5 230 015,42	-22,88%	-22,88%
		max	0,67	8 885 983,34	8 992 827,18	32,60%	32,60%
Częstość SRE leczenie objawowe	2,08	min	1,10	9 433 350,76	9 546 776,06	40,77%	40,77%
		max	2,52	5 466 216,03	5 531 941,06	-18,43%	-18,43%
Częstość wizyt specjalistycznych związanych z monitorowaniem leczenia w terapii DEN (w roku)	4,00	min	3,00	6 683 786,39	6 764 151,32	-0,26%	-0,26%
		max	12,00	6 840 187,60	6 922 433,07	2,07%	2,07%
Udziały w rynku w I roku refundacji	90%	min	80%	5 956 590,49	6 028 211,72	-11,11%	-11,11%
		max	100%	7 445 738,12	7 535 264,64	11,11%	11,11%

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Tabela 49 Wyniki analizy wrażliwości - wariant z RSS.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) wariant prawdopodobny		Zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
				2015	2016	2015	2016
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d				
Koszt SRE	9 620,26	min	8 949,51				
		max	10 249,31				
Przeciętny odsetek chorych stosujących profilaktykę przeciw SRE	0,30	min	0,15				
		max	0,56				
Odsetek chorych z zaburzeniami czynności nerek	0,10	min	0,09				
		max	0,11				
Odsetek chorych z hipokalcemią /rok	0,26	min	0,09				
		max	0,43				
RR DEN vs leczenie objawowe	0,47	min	0,33				
		max	0,67				
Częstość SRE leczenie objawowe	2,08	min	1,10				
		max	2,52				
Częstotliwość wizyt specjalistycznych związanych z monitorowaniem leczenia w terapii DEN (w roku)	4,00	min	3,00				
		max	12,00				
Udziały w rynku w 2015 roku	90%	min	80%				
		max	100%				

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z zastrzeżeniami związanymi z metodą oszacowań populacji docelowej przyjętą przez autorów BIA wnioskodawcy (patrz – Rozdz. 5.1.), w Agencji przeprowadzono alternatywne oszacowania dotyczące wpływu, jaki będzie miała decyzja o włączeniu denosumabu na listę leków refundowanych na wydatki płatnika. Obliczenia własne Agencji przeprowadzono dla:

- populacji maksymalnej, tj. pacjentów z guzami litymi i przerzutami do kości, u których stwierdzono zaburzenia funkcji nerek,
- populacji minimalnej, tj. pacjentów z guzami litymi i przerzutami do kości, u których stwierdzono zaburzenia funkcji nerek zawężonych o pacjentów, którzy będą potrzebowali profilaktyki SRE (za publikacją Oster 2013 jako odsetek przyjęto minimalną wartość zakresy, tj. 14,8%).

Przedstawione obliczenia mają na celu zaprezentowanie alternatywnych, maksymalnych i minimalnych inkrementalnych wydatków płatnika (NFZ), wskazujących na niepewność oszacowań wnioskodawcy.

Tabela 50. Oszacowanie populacji w scenariuszu aktualnym, istniejącym i nowym – oszacowania własne Agencji.

wariant	sc. istniejący		sc. nowy	
	2015	2016	2015	2016
minimalny	302	306	302	306
maksymalny	2 041	2 066	2 041	2 066

[Źródło: oszacowania własne Agencji]

W niniejszym rozdziale przedstawiono dwa warianty obliczeń, uwzględniające powyżej opisane warianty populacji oszacowane przez Agencję, uzależnione od rodzaju przyjętego komparatora dla denosumabu:

- 1) Uwzględniający porównanie denosumabu z leczeniem objawowym;
- 2) Uwzględniający porównanie denosumabu z bisfosfonianami (kwasem zoledronowym).

W drugim z wariantów obliczeniowych przyjęto założenie, że technologią alternatywną dla DEN są bisfosfoniany. Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów kwasu zoledronowego, który w scenariuszu istniejącym ma 100% udziałów w rynku, natomiast po wydaniu decyzji o refundacji denosumabu nowa technologia przejmie 90% udziałów, a pozostałe 10% pacjentów pozostanie przy terapii kwasem zoledronowym. Parametry związane ze skutecznością porównywanych interwencji zaczerpnięto z badań Fizazi 2011, Henry 2011 oraz Stopeck 2010 (tabela poniżej), natomiast dane dotyczące kosztów różniących stosowania kwasu zoledronowego zaprezentowano w Rozdz. 5.1. Jednocześnie należy podkreślić, że jest to wariant pesymistyczny i mało prawdopodobny, mający na celu jedynie zarysowanie skrajnego wariantu wydatków NFZ.

Tabela 51. Założenia analizy dotyczące skuteczności klinicznej, wykorzystane do oszacowań własnych porównania kosztów stosowania denosumabu i kwasu zoledronowego.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek hipokalcemii w ramieniu DEN na rok	0,128	Fizazi 2011
Odsetek hipokalcemii w ramieniu ZOL na rok	0,058	Fizazi 2011
RR DEN vs ZOL	0,83	Henry 2011 (Vadhan-Raj 2012)
Roczna częstość SRE u pacjentów stosujących ZOL	1,04	Henry 2011 (Vadhan-Raj 2012)
RR DEN vs ZOL	0,78	Stopeck 2010
Roczna częstość SRE u pacjentów stosujących ZOL	0,58	Stopeck 2010

Jednocześnie należy podkreślić, że jest to wariant pesymistyczny i mało prawdopodobny, mający na celu jedynie zarysowanie skrajnego wariantu inkrementalnych wydatków NFZ. Ze względu na niekonsekwencję autorów BIA wnioskodawcy względem poziomu odpłatności denosumabu, przedstawiono dwie alternatywne wersje obliczeń, uwzględniających zarówno odpłatność ryczałtową (zgodną z wnioskiem refundacyjnym) oraz bezpłatną dostępność dla pacjenta (zgodną z analizami przedłożonymi przez wnioskodawcę).

Pozostałe założenia uwzględnione w oszacowaniach własnych Agencji są zgodne z założeniami przyjętymi w scenariuszu podstawowym BIA wnioskodawcy.

1) Wariant uwzględniający porównanie denosumabu z leczeniem objawowym

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Tabela 52 Wyniki analizy wpływu na budżet dla płatnika publicznego – wydatki inkrementalne.

Kategoria kosztów		z RSS		bez RSS	
		2015	2016	2015	2016
Wariant minimalny					
Koszt leków	bezpłatnie				
	ryczałt				
Koszt denosumabu (Xgeva)	bezpłatnie				
	ryczałt				
Koszt monitorowania					
Koszt leczenia SRE					
Koszt leczenia działań niepożądanych					
Całkowite koszty różniące	bezpłatnie			3 302 238,57	3 341 944,23
	ryczałt			3 165 147,76	3 203 205,06
Wariant maksymalny					
Koszt leków	bezpłatnie				
	ryczałt				
Koszt denosumabu (Xgeva)	bezpłatnie				
	ryczałt				
Koszt monitorowania					
Koszt leczenia SRE					
Koszt leczenia działań niepożądanych					
Całkowite koszty różniące	bezpłatnie			22 312 422,77	22 580 704,26
	ryczałt			21 386 133,51	21 643 277,42

Wariant obliczeniowy uwzględniający wyniki oszacowań populacji docelowej Agencji zakładający, że dla denosumabu nie ma aktywnego komparatora wskazuje, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva dostępnego w aptece bezpłatnie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w wariantcie minimalnym 3,3 – 3,4 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji () w wariantcie z RSS w kolejnych latach),
- w wariantcie maksymalnym ok. 22,3 – 22,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji () w wariantcie z RSS w kolejnych latach).

Założenie o dostępności wnioskowanej technologii w aptece za opłatą ryczałtową będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ o:

- w wariantcie minimalnym 3,2 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji () w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach),
- w wariantcie maksymalnym 21,3 – 21,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji () w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach).

2) Wariant uwzględniający porównanie denosumabu z bisfosfonianami (kwasem zoledronowym)

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet dla płatnika publicznego – wydatki inkrementalne.

Kategoria kosztów		z RSS		bez RSS	
		2015	2016	2015	2016
Wariant minimalny					
Koszt leków	bezpłatnie				
	ryczałt				
Koszt	bezpłatnie				

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Kategoria kosztów		z RSS		bez RSS	
		2015	2016	2015	2016
denosumabu (Xgeva)	ryczałt				
Koszt monitorowania					
Koszt leczenia SRE					
Koszt leczenia działań niepożądanych					
Całkowite koszty różniące	bezpłatnie			5 639 678,87	5 707 489,59
	ryczałt			5 502 588,06	5 568 750,42
Wariant maksymalny					
Koszt leków	bezpłatnie				
	ryczałt				
Koszt denosumabu (Xgeva)	bezpłatnie				
	ryczałt				
Koszt monitorowania					
Koszt leczenia SRE					
Koszt leczenia działań niepożądanych					
Całkowite koszty różniące	bezpłatnie			38 105 938,33	38 564 118,87
	ryczałt			37 179 649,07	37 626 692,03

Wariant obliczeniowy uwzględniający wyniki oszacowań populacji docelowej Agencji zakładający, że jako aktualną praktykę leczenia przerzutów do kości przyjęto bisfosfoniany wskazuje, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva dostępnego w aptece bezpłatnie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w wariantcie minimalnym 5,6 – 5,7 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji () w wariantcie z RSS w kolejnych latach),
- w wariantcie maksymalnym ok. 38,1 – 38,5 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji () w wariantcie z RSS w kolejnych latach).

Założenie o dostępności wnioskowanej technologii w aptece za opłatą ryczałtową będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ o:

- w wariantcie minimalnym 5,5 – 5,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji () w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach),
- w wariantcie maksymalnym 37,2 – 37,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji () w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach).

5.3. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie dwuletnim, obejmującym lata 2015-2016.

Wyniki

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji z budżetu płatnika publicznego produktu leczniczego Xgeva w omawianym wskazaniu oraz kontynuację terapii pacjentów z grupy docelowej leczeniem objawowym, natomiast scenariusz nowy zakłada refundację denosumabu we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej z bezpłatną odpłatnością świadczeniobiorcy.

Wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego sugerują, że decyzja o objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva spowoduje w wariantcie bez uwzględniania RSS wzrost wydatków płatnika publicznego

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

o ok. 6,7 mln PLN w I roku refundacji oraz ok. 6,8 mln PLN w II roku refundacji. Z kolei wariant z uwzględnieniem RSS zakłada, że wydatki NFZ wzrosną o ok. [redacted] oraz ok. [redacted] odpowiednio w I i w II roku po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Wg oszacowań uzyskanych przy wykorzystaniu założeń scenariusza minimalnego, wprowadzenie wnioskowanego produktu do refundacji będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 6,4 mln PLN ([redacted] z RSS) w I i 6,5 mln PLN ([redacted] z RSS) w II roku refundacji. Z kolei wydatki inkrementalne płatnika w wariantcie maksymalnym wyniosą odpowiednio 7,0 mln PLN ([redacted] z RSS) w I roku refundacji oraz 7,1 mln PLN ([redacted] z RSS) w II.

W wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości, w żadnym wariantcie analizy wrażliwości kierunek wnioskowania nie ulega zmianie – włączenie denosumabu do refundacji we wnioskowanym wskazaniu w każdym z rozpatrywanych wariantów wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Na podstawie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów BIA wnioskodawcy można stwierdzić, że największa niepewność dotycząca wyników analizy wpływu na budżet wiąże się z przeciętnym odsetkiem chorych stosujących profilaktykę przeciw SRE. Wyniki analizy tego wariantu charakteryzują się dużą rozpiętością (od ok. -51% do ok. +86%), co wiąże się z ich znaczną niepewnością. Należy również zwrócić uwagę na wyniki uzyskane przez zmiany wartości następujących parametrów: RR DEN vs leczenie objawowe oraz częstość SRE leczenie objawowe.

Wyniki obliczeń własny Agencji:

Wariant obliczeniowy uwzględniający wyniki oszacowań populacji docelowej Agencji zakładający, że dla denosumabu nie ma aktywnego komparatora wskazuje, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva dostępnego w aptece bezpłatnie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w wariantcie minimalnym 3,3 – 3,4 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach),
- w wariantcie maksymalnym ok. 22,3 – 22,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach).

Założenie o dostępności wnioskowanej technologii w aptece za opłatą ryczałtową będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ o:

- w wariantcie minimalnym 3,2 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach),
- w wariantcie maksymalnym 21,3 – 21,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach).

Wariant obliczeniowy uwzględniający wyniki oszacowań populacji docelowej Agencji zakładający, że jako aktualną praktykę leczenia przerzutów do kości przyjęto bisfosfoniary wskazuje, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva dostępnego w aptece bezpłatnie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w wariantcie minimalnym 5,6 – 5,7 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach),
- w wariantcie maksymalnym ok. 38,1 – 38,5 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach).

Założenie o dostępności wnioskowanej technologii w aptece za opłatą ryczałtową będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ o:

- w wariantcie minimalnym 5,5 – 5,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach),
- w wariantcie maksymalnym 37,2 – 37,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach).

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z BIA wnioskodawcy, dotyczącej finansowania ze środków publicznych produktu Xgeva w leczeniu powikłań kostnych u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min.

Proponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie polega na możliwości objęcia refundacją odpowiedników do leków już refundowanych oraz obniżenia wysokości limitu w grupie limitowej o co najmniej 25% w momencie objęcia refundacją pierwszego odpowiednika. Jak podstawę prawną powyższego rozwiązania podano zapisy art. 13 ust. 6 pkt 1 oraz art. 15 ust. 7 Ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaznaczył, że obniżenie wysokości limitu finansowania leków o ok. 25% jest równoznaczne z takim samym obniżeniem wydatków dla płatnika publicznego na refundację terapii chorych stosujących lek z danej grupy limitowej.

W analizie rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem Analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Scenariusz nowy przedstawiony w analizie uwzględnia sytuację, w której zostaną objęte refundacją odpowiedniki do już refundowanych technologii medycznych. W analizie uwzględniono 3 grupy limitowe: 1056.0, Bosentan; 1053.0, Anagrelidum oraz 1067.0, Lamivudinum.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

Tabela 54. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.

Rozwiązanie	Koszty [mln PLN]			
	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	2015	2016	2015	2016
Analiza wpływu na budżet (BIA) wariant maksymalny			7,0	7,1
Analiza racjonalizacyjna				
Bosentanum	-8,65	-9,05	-8,65	-9,05
Anagrelidum	-3,91	-4,21	-3,91	-4,21
Lamivudinum	-0,75	-0,67	-0,75	-0,67
Łącznie	-13,31	-13,93	-13,31	-13,93

Oszczędności związane z wprowadzeniem proponowanym przez wnioskodawcę skutkujące oszczędnościami płatnika na poziomie ok. 13 mln PLN w każdym roku analizy. Przedstawione rozwiązanie kompensuje dodatkowe wydatki ponoszone przez NFZ w związku z objęciem refundacją produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu wyłącznie w wariantcie z uwzględnieniem wprowadzenia warunków zaproponowanych w ramach RSS. Maksymalna kwota wydatków nieuwzględniająca zaproponowanego RSS

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

przekracza sumę oszczędności, możliwych do uzyskania przy wykorzystaniu propozycji autorów AR wnioskodawcy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania denosumabu w zapobieganiu SRE w przerzutach do kości guzów litych, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych europejskich i światowych instytucji i towarzystw naukowych. W toku procesu analitycznego odnaleziono łącznie 20 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanej technologii odnoszących się do leczenia przerzutów guzów litych do kości, a także poszczególnych rekomendacji odnoszących się oddzielnie do raka piersi, raka gruczołu krokowego, raka płuc, nerek czy pęcherza moczowego. Szczegółowy opis wytycznych klinicznych zamieszczono w rozdziale 3.1.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie u chorych z przerzutami guzów litych do kości denosumabu jako alternatywę dla bisfosfonianów (tj. kwas zoledronowy, pamidronian, kłodronian, które należą do interwencji refundowanych oraz kwas ibandronowy) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (lub ich leczeniu). Z tego powodu denosumab może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (niewydolność nerek). U chorych z upośledzeniem czynności nerek zalecane jest m.in. wybór innej terapii niż bisfosfoniany – denosumab. W przypadku podawania denosumabu u chorych z zaburzeniami czynności nerek, nie jest wymagane dostosowania dawki. Chorym poddawany hemodializie także można podawać denosumab (NCCN 2014). Jednak 2 wytyczne NCCN 2014 dla przerzutów gruczołu krokowego oraz nerki do kości nie zalecają stosowanie DEN u chorych z niewydolnością nerki, nie zalecają stosowania zarówno bisfosfonianu jak i denosumabu w przypadku klirensu kreatyniny osiągnięte poziom poniżej 30 ml/min.

Wytyczne zalecają także, aby przed rozpoczęciem leczenia denosumabem wykonać wstępną ocenę stężenia wapnia, elektrolitów, fosforanów, magnezu, hematokrytu i hemoglobiny oraz aby regularnie je kontrolować w trakcie leczenia ze względu na odnotowane przypadki hipofosfatemii i hipokalcemii. Zgodnie z wytycznymi zaleca się dodatkową suplementację związkami wapnia i witaminą D₃ zarówno dla denosumabu.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych innych agencji HTA i innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dla stosowania denosumabu we wnioskowanym wskazaniu, w tym 1 negatywna oraz 5 pozytywnych (w tym 2 z ograniczeniami).

W 2012 r. Haute Autorite de Sante wydało pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Xgeva w ramach zarejestrowanych wskazań - poziom refundacji 100%. Rekomendacje refundacyjne NICE 2012 oraz NHS 2012 są także pozytywne jednak nie obejmują subpopulacji pacjentów z przerzutami raka gruczołu krokowego do kości. Natomiast kierunek starszych o rok decyzji refundacyjnych PBAC 2011 oraz CADTH 2011 jest odmienny, właśnie dla powikłań kostnych u pacjentów z przerzutami hormonoopornego raka gruczołu krokowego do kości są pozytywne.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla denosumabu

Organizacja, rok	Populacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2012	Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z guzami litymi z zajęciem kości.	Pozytywna	Zalecenia: Komisja Przejrzystości rekomenduje włączenie produktu leczniczego Xgeva (denosumab) 1 fiołka lub 4 fiołki – 120 mg/1,7 ml, roztwór do infuzji na liście refundacyjnej do leczenia szpitalnego (refundacja 100%) w ramach zarejestrowanych wskazań i zarejestrowanego dawkowania. U wszystkich chorych dodatkowo zaleca się suplementację wit. D (400 j.m.) oraz wapniem (przynajmniej 500 mg).

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Organizacja, rok	Populacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
NICE 2012	Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych na raka piersi lub inne guzy lite (wyj. rak gruczołu krokowego)	Pozytywna	DEN jest rekomendowany jako opcja w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych tj. rak piersi lub inne niż rak prostaty o ile bisfosfoniany mogłyby być podawane w danym przypadku oraz pod warunkiem gdy producent umożliwi dostęp leku po niższej cenie. U osób z przerzutami raka piersi do kości, dostęp DEN dla pacjenta w sytuacji gdy zmniejszy się jego koszt tak aby stał się mniej kosztowny i bardziej efektywny niż ZAL. U osób z przerzutami do kości z guzów litych, innych niż nowotwory piersi i prostaty, DEN zalecany jest jako alternatywa, w przypadku gdy bisfosfoniany mogą być stosowane.
	Zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych z przerzutami z raka gruczołu krokowego.	Negatywna	DEN nie jest rekomendowany
NHS 2012	Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z guzami litymi (wyj. rak gruczołu krokowego) z przerzutami do kości.	Pozytywna	Rekomendacja odwołuje się do opinii NICE (NICE TA 265), gdzie DEN został zatwierdzony w zapobieganiu powikłań kostnych u pacjentów dorosłych z przerzutami do kości (wyj. nowotwór gruczołu krokowego) gdzie bisfosfoniany byłyby wskazane. Dodatkowo wymagana jest suplementacja wit. D (400 j.m.) oraz wapnia (przynajmniej 500 mg). Przy zaburzeniach nerek nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania.
PBAC 2011	Leczenie przerzutów do kości u pacjentów z rakiem piersi lub hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego.	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> PBAC rekomenduje stosowanie DEN (120 mg/ 1,7 ml) w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu przerzutów do kości z guzów piersi oraz hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z powodu akceptowalnego współczynnika koszt-użyteczność w porównaniu do ZAL. Ponadto PBAC rekomenduje włączenie DEN na listę PBS, do przepisywania przez pielęgniarki w ramach umów o współpracy (ang. <i>collaborative agreements</i>) jako kontynuacja terapii. <u>Uzasadnienie:</u> DEN nie jest wydalany przez nerki i dlatego też może być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek lub u pacjentów poddawanych dializie. Analizy wykazały, że terapia DEN jest dominująca ekonomicznie, ICER= \$100,00 – 200,00 /QALY dla obu danych wskazań.
CADTH 2011	Zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC) z jednym lub kilkoma udokumentowanymi przerzutami do kości oraz dobrym stanem ogólnym (stan sprawności na skali ECOG: 0 - 2).	Pozytywna	CADTH rekomenduje refundowanie leku Xgeva (denosumab) w ramach listy leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> W 3 badaniach RCT dot. pacjentów z przerzutami do kości, DEN okazał się skuteczniejszy (2 badania) lub nie gorszy niż (1 badanie) kwas zoledronowy dla wyników związanych z powikłaniami kostnymi (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową). Bazując na analizie kosztów-użyteczności wnioskodawcy DEN jest kosztowo efektywny w porównaniu do ZAL w CRPC, efektywność kosztowa w innych guzach litych nie jest znana. ICER= 111,00 \$/QALY dla DEN w stosunku do braku leczenia w CRPC.
SMC 2011	Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z guzami litymi z zajęciem kości.	Negatywna*	<u>Zalecenia:</u> Xgeva nie jest zalecana do stosowania w ramach Szkockiego NHS. <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC, więc Xgeva nie była przedmiotem oceny SMC. Ponadto wspomniano, że skuteczność denosumabu jest przedmiotem oceny NICE, który jest w trakcie opracowywania raportu (patrz wyżej: NICE 2012).

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące denosumabu w wnioskowanym wskazaniu - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne						
Polska	PUO 2013	+				Nowotwory płuca i płucnej, rak gruczołu krokowego, rak piersi
Europa	ESMO 2014a	+				Nowotwory płuca i płucnej, rak gruczołu krokowego, rak piersi lub inne guzy lite z przerzutami do kości
Hiszpania	SEOM 2012a	+				Guzy lite z przerzutami do kości, dodatkowo upośledzenie czynności nerek
USA	NCCN 2014	+				Rak piersi z przerzutami do kości
Kanada	AHS 2012	+				Rak piersi z potwierdzonymi przerzutami do kości
Europa	ESMO 2012	+				Rak piersi z potwierdzonymi przerzutami do kości. Wybór między DEN a bisfosfonianami zależy od dostępności leku, ewentualnych przeciwwskazań (niewydolność nerek).
USA	ASCO 2011	+				Rak piersi z przerzutami do kości
USA	AUA 2014	+				Rak gruczołu krokowego – I linia
USA	NCCN 2014		+			Rak gruczołu krokowego do kości dodatkowo upośledzona czynność nerek (w tym hemodializa), jednak poniżej 30 ml/min DEN nie jest rekomendowany.
Europa	EAU 2014	+				Przerzuty raka gruczołu krokowego do kości
	ESMO 2013	+				CRPC z przerzutami do kości
Alberta, Kanada	AHS 2013	+				Rak gruczołu krokowego – I linia
Hiszpania	SEOM 2012	+				Przerzuty raka gruczołu krokowego do kości
USA	NCCN 2014	+				Rak płuc
Europa	ESMO 2014	+				
USA	NCCN 2014i		+			Rak nerki z przerzutami do kości, DEN obok bisfosfonianów u chorych z klirensem kreatyniny ≥ 30 ml/min
Kanada	KCRNC 2013		+			Jako opcja terapeutyczna.
Europa	ESMO 2012	+				Rak nerki - denosumab jako nowa opcja terapeutyczna w stosunku do bisfosfonianów
Europa	EAU 2014	+				Inwazyjny rak pęcherza
Rekomendacje refundacyjne						
Francja	HAS 2012	+				DEN u dorosłych pacjentów z guzami litymi z zajęciem kości w leczeniu szpitalnym (refundacja 100%)
UK	NICE 2012		+			DEN u dorosłych chorych na raka piersi oraz inne guzy lite (wyj. rak gruczołu krokowego) lecz pod warunkiem obniżenia ceny leku.
	NHS 2012		+			DEN w leczeniu guzów litych (wyj. rak gruczołu krokowego).
Australia	PBAC 2011	+				DEN w leczeniu przerzutów do kości z raka piersi oraz CRPC.
Kanada	CADTH 2011	+				DEN w leczeniu CRPC jest kosztowo efektywny w porównaniu do ZAL, efektywność kosztowa w innych guzach litych nie jest znana.
Szkocja	SMC 2011			+		Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC, więc Xgeva nie była przedmiotem oceny SMC.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 57. Warunki finansowania w krajach UE i EFTA Xgeva – 1 fiolel., roztwór do wstrzykiwań.

Państwo	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	tak	100%	brak	nie
Belgia	tak	80%	Preskrypcja ograniczona do specjalistów. Refundacja tylko dla pacjentów z przerzutami guzów litych do kości.	nie
Bułgaria	tak	100%	brak	nie
Cypr	nie	nd	nd	nd
Czechy	tak	100%	Możliwość preskrypcji ograniczona dla urologów, pulmonologów, onkologów i hematologów.	nie
Dania	tak	100%	Możliwość wystawiania recepty tylko w szpitalach.	nie
Estonia	nie	nd	nd	nd
Finlandia	tak	100%	brak	nie
Francja	tak	100%	Możliwość preskrypcji ograniczona do onkologów i oddziałów szpitalnych.	nie
Grecja	tak	100%	brak	nie
Hiszpania	tak	100%	brak	nie
Holandia	tak	100%	brak	nie
Irlandia	tak	100%	brak	nie
Islandia	brak w obrocie	nd	nd	nd
Liechtenstein	brak w obrocie	nd	nd	nd
Litwa	brak w obrocie	nd	nd	nd
Luksemburg	tak	100%	brak	nie
Łotwa	brak w obrocie	nd	nd	nd
Malta	brak w obrocie	nd	nd	nd
Niemcy	tak	100%	brak	nie
Norwegia	tak	100%	Indywidualna decyzja refundacyjna.	nie
Portugalia	brak w obrocie	nd	nd	nd
Rumunia	nie	nd	nd	nd
Słowacja	tak	87%	Refundacja dla pacjentów z rakiem piersi i rakiem prostaty.	nie
Słowenia	tak	100%	brak	nie
Szwajcaria	tak	100%	brak	nie
Szwecja	tak	100%	brak	nie
Węgry	tak	100%	Prewencja powikłań kostnych u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty w oparciu o decyzję onco-teamu (składającego się z urologa, onkologa i radiologa) do wystąpienia progresji choroby.	tak
W k. Brytania	tak	100%	Refundacja tylko dla pacjentów z przerzutami do kości raka piersi i guzów litych.	nie
Włochy	tak	100%	Preskrypcja tylko przez specjalistów szpitalnych (onkologów, urologów, ginekologów, radioterapeutów) dla pacjentów zgodnie ze wskazaniem i monitorowanych rejestrem.	tak

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Xgeva, 120 mg/1,7 ml, 1 fiolelka, EAN 5909990881789 refundowany jest w 22 krajach EU i EFTA (na 30 wskazanych). Warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej. Najczęściej lek jest finansowany z 100% odpłatnością. W kilku krajach (Belgia, Czechy, Dania, Francja, Węgry, Włochy) finansowanie jest ograniczone do preskrypcji tego leku przez specjalistów w warunkach szpitalnych. W większości rozpatrywanych krajach brak instrumentów podziału ryzyka, tylko w 2 krajach stosuje się instrumenty podziału ryzyka (Włochy, Węgry).

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

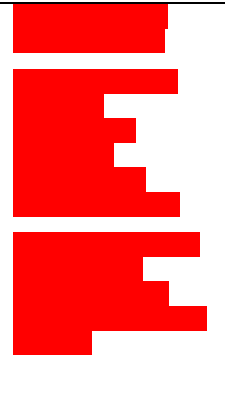
Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach (Grecja, Słowacja, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁹ (w tabeli oznaczone czcionką bold). We wspomnianych krajach lek jest finansowany odpowiednio z 100%, 87% i 100% odpłatnością. W Słowacji finansowanie Xgeva jest ograniczone do pacjentów z rakiem piersi i prostaty a na Węgrzech ograniczone do preskrypcji przez zespół specjalistów. Jedynie w jednym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Węgry) stosowany jest instrument podziału ryzyka. W Estonii produkt leczniczy Xgeva nie jest finansowany ze środków publicznych, natomiast w pozostałych nie jest dostępny w obrocie (Litwa, Łotwa, Portugalia). Nie przedstawiono danych dla Chorwacji.

⁹ W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012, za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/- 15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

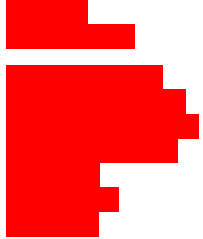
11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 58. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania denosumabu w leczeniu dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Dr hab. med. Krzysztof Krzemieniecki</p> <p>Konsultant Wojewódzki ds. onkologii</p> <p>Ordynator Oddziału Klinicznego Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie</p>	<p>„Jest to jedyne i najskuteczniejsze leczenie chorych, u których występują przerzuty do kości w wyniku choroby nowotworowej, z zaburzeniami czynności nerek, którego stosowanie nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek.</p> <p>Celem leczenia jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań kostnych takich jak: złamanie patologiczne kości; ucisk rdzenia kręgowego, wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach oraz bólu, które wpływają nie tylko na obniżenie jakości życia chorego, ale i zwiększają śmiertelność. Denosumab podawany w dawce 120 mg co 4 tygodnie znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń kostnych, wystąpienie dolegliwości bólowych oraz ich pogorszenie i wpływa na poprawę jakości życia. Inny sposób wydalania leku w porównaniu do bisfosfonianów (przez układ siateczkowo-śródbłonkowy) umożliwia jego oddanie u chorych z zaburzeniami czynności nerek, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek (eGFR ≤ 60 ml/min) bez ryzyka dodatkowego upośledzenia ich funkcji. Bezpieczeństwo stosowania leku u tych chorych zostało poparte w badaniach klinicznych.”</p>	<p>„Denosumab nie powinien być refundowany u chorych, u których przewidywany okres przeżycia jest krótszy niż 3 m-ce.”</p>	<p>„Istnieje kliniczna potrzeba zapobiegania wystąpienia zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami guzów litych do kości oraz zaburzeniami czynności nerek i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek (eGFR ≤ 60 ml/min). Ze względu na zwiększone ryzyko powikłań w postaci niewydolności nerek oraz nieznaną stosunek korzyści klinicznej do ryzyka w tej wąskiej grupie chorych nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą bisfosfonianów. Denosumab ze względu na zwiększoną skuteczność w zapobieganiu zdarzeń kostnych, redukcji bólu oraz poprawę jakości życia zarówno oraz braku alternatywnego leczenia u chorych z zaburzeniami czynności nerek powinien być refundowany w tym wskazaniu.”</p>
	<p>„1. Bisfosfoniany lub denosumab znacząco obniżają ryzyko „zdarzeń kostnych” (redukcja ryzyka ok. 50%).</p> <p>2. Bisfosfoniany mogą działać nefrotoksycznie.</p> <p>3. Bisfosfoniany mogą być podawane chorym z obniżonym klirensem kreatyniny w zredukowanej dawce, w wydłużonym wlewie, po intensywnym nawodnieniu.</p> <p>4. Nie ma konieczności redukcji dawki denosumabu u chorych z obniżonym klirensem.”</p>	<p>-</p>	<p>„Ryzyko zajęcia kości przez przerzuty zależy od rodzaju nowotworu. Może wynosić 20-30% w raku jasnokomórkowym nerki, 30-40% w raku oskrzela i aż do 70% w raku stercza czy piersi. Niezależnie od zasadniczego rozpoznania przerzuty w kościach zagrażają poważnymi powikłaniami takimi jak złamania patologiczne, zespół ucisku rdzenia kręgowego, ból czy hiperkalcemia, które często prowadzą do inwalidztwa. Profilaktyka „zdarzeń kostnych” obejmuje stosowanie dożylnych bisfosfonianów lub denosumabu, radiofarmaceutyki, a także paliatywną teleradioterapię. Dostępne w Polsce bisfosfoniany wykazują podobną skuteczność jak denosumab, niestety pomimo ogólnie dobrego profilu tolerancji, nie mogą być podawane chorym z niewydolnością nerek ze względu na ryzyko nefrotoksyczności. Ostrożność dotyczy zwłaszcza chorych zakwalifikowanych do leczenia systemowego, dla którego jednym z warunków jest prawidłowa funkcja nerek określona klirensem kreatyniny. Bisfosfoniany były stosowane u chorych z niewydolnością nerek w średnim lub ciężkim stopniu w zredukowanej dawce oraz w wydłużonej infuzji i po intensywnym</p>

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
			<p>nawodnieniu, jednak nie ma danych na temat ryzyka pogorszenia funkcji nerek w przypadku równoczesnego stosowania potencjalnie nefrotoksycznej chemioterapii. Oznacza to, że dla chorych z obniżonym klirensiem kreatyniny i przerzutami w kościach nie ma aktualnie żadnej dostępnej terapii. Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem nie ma konieczności modyfikowania dawki denosumabu w zależności od klirensu kreatyniny. Jedyne przypadki pogorszenia funkcji nerek odnotowano u chorych, u których wystąpiła ciężka hipokalcemia. Wprawdzie dane dotyczące podawania tego preparatu np. u chorych dializowanych są skąpe, denosumab byłby preferowany u chorych z przerzutami do kości i graniczną funkcją nerek zakwalifikowanych do leczenia systemowego.”</p>
	<p>„Produkt leczniczy Xgeva, zawierający substancję czynną denosumab (przeciwciało monoklonalne), jest lekiem zapobiegającym powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości. Za finansowaniem tej technologii ze środków publicznych przemawia przede wszystkim brak odpowiedniej technologii leczenia pacjentów z guzami litymi, u których stwierdzono występowanie przerzutów nowotworowych do kości, a u których dodatkową komplikacją jest jednoczesne wystąpienie zaburzenia funkcjonowania nerek. Powikłania w układzie kostnym, do których dochodzi u osób z chorobami onkologicznymi kości lub z przerzutami nowotworów do kości powodują zmniejszenie jakości życia tych pacjentów, zwiększenie kosztów opieki, zmniejszenie czasu przeżycia, zmniejszenie mobilności tych pacjentów. Koszty leczenia kostnych przerzutów nowotworowych i ich powikłań stanowią do 60% kosztów leczenia pacjentów onkologicznych. Wykorzystanie technologii medycznej Xgeva może pozwolić skutecznie ograniczyć te koszty.”</p>	<p>„Efekt uboczny stosowania produktu medycznego Xgeva – martwica kości szczęki (ONJ), który może wystąpić u pacjentów z problemami stomatologicznymi. Wymaga to dodatkowego monitorowania i badań stomatologicznych, a także kontroli dentystrycznej przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem Xgeva.”</p>	<p>„Największą zaletą Xgeva jest podawanie – w postaci podskórnych zastrzyków, co wiąże się z ograniczeniem konieczności monitorowania funkcji nerek u pacjentów poddanych terapii Xgeva. Dodatkowo, trzeba zauważyć, iż denosumab jest o wiele lepiej tolerowany przez pacjentów, a efekty uboczne te terapii są znacznie mniejsze w porównaniu z dotychczas stosowanymi bisfosfonianami. Najważniejszą jest jednak możliwość zastosowania produktu leczniczego Xgeva u pacjentów z uszkodzeniem funkcji nerek, co dotychczas wykluczało tych pacjentów z leczenia preparatami stosowanymi przy dysfunkcjach układu kostnego związanych ze zwiększonym ryzykiem złamań (osteoporoza, osteoporoza wtórna, leczenie nowotworów kości).”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu leczniczego Xgeva (denosumab); roztwór do wstrzykiwań; 120mg/1,7 ml; 1 fiol.; EAN: 5909990881789 we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości wpłynął do Agencji w dniu 4 września 2014 r. zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2014 r., pismo znak MZ-PLR-46010-109(1)/MKR/14. Wniosek przekazano w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych

Problem zdrowotny

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego rak piersi, prostaty, płuc, pęcherza moczowego, tarczycy i nerki rozprzestrzenia się najczęściej. U zdecydowanej większości pacjentów cierpiących na zaawansowane stadium choroby nowotworowej 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.

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

Jako komparator dla denosumabu w analizie wnioskodawcy wskazano leczenie objawowe. Zgodnie z podejściem reprezentowanym przez Agencję, odpowiednią dla wioskowanej interwencji technologią alternatywną są refundowane w Polsce substancje z grupy bisfosfonianów (kwas zoledronowy, kwas klodronowy oraz kwas pamidronowy).

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania pierwotne (*Fizazi 2011, Henry 2011, Stopeck 2010*) z randomizacją dla porównania denosumabu (DEN) z kwasem zoledronowym (ZOL) oraz 4 badania pierwotne (*Zaghoul 2010, Kohno 2005, Rosen 2003, Saad 2002*) z randomizacją dla porównania ZOL z placebo (PLC). W analizie wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs PLC przez aktywny komparator ZOL.

Wyniki porównania pośredniego DEN vs PLC oraz wyniki porównania DEN vs ZOL przedstawione przez wnioskodawcę wykazały, że:

- czas do wystąpienia pierwszego SRE był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku pacjentów z grupy DEN w porównaniu do pacjentów leczonych ZOL, jak i PLC;
- powikłania kostne (bez HCM) istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów leczonych DEN, zarówno w porównaniu do pacjentów leczonych ZOL, jak i PLC;
- liczba chorych wymagających napromieniania kości jest istotnie statystycznie niższa w grupie stosującej DEN niż w grupie stosującej zarówno ZOL, jak i PLC;
- powikłania kostne istotnie statystycznie rzadziej występowały u pacjentów z grupy DEN niż u pacjentów z grupy zarówno ZOL, jak i PLC.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Dodatkowo, dla nieuwzględnionych w porównaniu pośrednim punktów końcowych w badaniu:

- *Fizazi 2011* wykazano istotne statystycznie obniżenie częstości wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE;
- *Henry 2011* wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka pogorszenia odczuwania bólu o 2 punkty w skali bólu oraz do poziomu >4 punkty w skali bólu w populacji pacjentów bez lub z łagodnym bólem w momencie początkowym;
- *Stopeck 2010* wykazano istotne statystycznie obniżenie częstości wystąpienia pierwszego i kolejnego SRE oraz istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów.

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania DEN vs ZOL odnośnie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.

Skuteczność praktyczna

Nie oceniano.

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki porównania pośredniego DEN vs PLC wykazały, że istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących DEN, w porównaniu do PLC, występowała hipokalcemia oraz ból kości oraz dodatkowo kaszel (9-12 msc); nudności (6,9-9 msc; 9-11,7 msc); ból w nadbrzuszu (11,7-12 msc); oraz zmęczenie w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (11,7-15 msc). Z kolei, nudności (15-17 msc) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie DEN.

Na podstawie dostępnych badań bezpośrednio porównujących DEN vs ZOL można stwierdzić, że niewydolność nerek istotnie statystycznie częściej była odnotowywana u pacjentów stosujących ZOL. W przypadku pacjentów otrzymujących ZOL IS częściej występowało podwyższone stężenie kreatyniny i konieczna była redukcja dawki leku. Natomiast, u pacjentów stosujących DEN częściej odnotowywano martwicę kości szczęki oraz hipokalcemię. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obydwu grupach, wyniki istotne statystycznie odnotowano w badaniu *Fizazi 2011* dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Dodatkowo, w badaniu *Stopeck 2010* umieszczono informację, że wśród pacjentów z wyjściowym klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie ZOL (20,0%) niż w grupie DEN (5,9%).

Na podstawie ChPL Xgeva do działań niepożądanych bardzo często zgłaszanych przez pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości zalicza się: duszność, biegunka oraz ból mięśniowo-szkieletowy. Wśród częstych działań niepożądanych ChPL wymienia: hipokalcemię, hipofosfatemię, martwicę kości szczęki, ekstrakcję zęba oraz nadmierną potliwość. Do rzadko występujących działań niepożądanych należą: nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna oraz atypowe złamania kości udowej.

Odnaleziono dodatkowo komunikaty firmy Amgen do pracowników polskiej ochrony zdrowia odnoszące się do ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, hipokalcemii oraz atypowego złamania kości udowej oraz dokument FDA wymieniający najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu leku Xgeva takie jak: zmęczenie, osłabienie, hipofosfatemia oraz nudności. Z kolei, martwica kości szczęki oraz hipokalcemia były zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania produktu leczniczego Xgeva.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna została wykonana w celu oszacowania określenia opłacalności stosowania w Polsce denosumabu (Xgeva) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę.

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono dla porównania DEN vs PLC z perspektywy płatnika oraz wspólnej w horyzoncie dożywoźnym. Model Markowa obejmuje dwa stany zdrowia: przerzuty do kości oraz zgon. Uwzględniono koszty leków, monitorowania, leczenia powikłań kostnych, zdarzeń niepożądanych oraz koszty związane z suplementacją wapniem i witaminą D (tylko w analizie wrażliwości).

W ocenie Agencji odpowiednim komparatorem powinny być bisfosfoniany, dlatego przeprowadzono obliczenia własne dla porównania DEN vs kwas zoledronowy jako przedstawiciel bisfosfonianów.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

Przy odpłatności zadeklarowanej w analizach wnioskodawcy tj. lek wydawany bezpłatnie, wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ równe są wynikom z perspektywy wspólnej. Według modelu wnioskodawcy w wariantcie bez RSS stosowanie DEN w miejsce PLC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,28 QALY przy koszcie wyższym o 27 623,15 zł, natomiast w wariantcie z RSS koszt stosowania DEN jest wyższy [redacted].

Wartości te przekładają się na inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności ICUR w wysokości odpowiednio 97 089,26 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Ceny zbytu netto produktu leczniczego Xgeva, przy której ICUR z analizy podstawowej jest równy progowi opłacalności aktualnemu na dzień zakończenia prac nad AWA (119 577 PLN) wynoszą 1 664,41 PLN w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Parametry, których zastąpienie w analizie wrażliwości wpływa na zmianę wnioskowania, to:

- roczna częstość powikłań kostnych u pacjentów stosujących leczenie objawowe na podstawie publikacji Kohno 2005 (Bez RSS ICUR = 227 867,85 zł/QALY; z RSS ICUR [redacted]);
- ryzyko względne wystąpienia powikłań kostnych denosumabu vs placebo, biorąc pod uwagę górną granicę przedziału ufności z porównania pośredniego (Bez RSS ICUR = 200 153,05 zł/QALY; z RSS ICUR = [redacted]);
- wartości użyteczności na podstawie publikacji Matza 2013a (Bez RSS ICUR = 175 462,53 zł/QALY; z RSS ICUR = [redacted]).

W każdym z tych przypadków współczynnik ICUR przekracza przyjęty w Polsce próg opłacalności wynoszący 119 577 zł/QALY

W związku z wątpliwościami dotyczącymi przyjętym w analizach wnioskodawcy poziomem odpłatności tj. bezpłatnie oraz rozbieżnościami pomiędzy analizami i wnioskiem refundacyjnym wykonano obliczenia własne Agencji. Wyniki z perspektywy wspólnej nie zależą od przyjętego poziomu odpłatności i są równe wynikom z perspektywy wspólnej (i NFZ) przy bezpłatnym poziomie odpłatności.

Inkrementalne współczynniki kosztów użyteczności ICUR dla przyjętej odpłatności ryczałtowej wynoszą odpowiednio 93 372,78 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Wyniki porównania DEN vs ZOL wskazują, iż w zależności od przyjętej perspektywy i wariantu dotyczącego odpłatności i skuteczności, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wynosi [redacted] w wariantcie z RSS oraz od 769 544,16 PLN/QALY do 1 084 067,27 PLN/QALY w wariantcie bez RSS. Cena progowa waha się od [redacted] w wariantcie z RSS oraz od 364 PLN do 470 PLN w wariantcie bez RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie dwuletnim, obejmującym lata 2015-2016.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji z budżetu płatnika publicznego produktu leczniczego Xgeva w omawianym wskazaniu oraz kontynuację terapii pacjentów z grupy docelowej leczeniem objawowym, natomiast scenariusz nowy zakłada refundację denosumabu we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej z bezpłatną odpłatnością świadczeniobiorcy.

Wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego sugerują, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva spowoduje w wariantcie bez uwzględniania RSS wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 6,7 mln PLN w I roku refundacji oraz ok. 6,8 mln PLN w II roku refundacji. Z kolei wariant z uwzględnieniem RSS zakłada, że wydatki NFZ wzrosną o ok. [redacted] oraz ok. [redacted] odpowiednio w I i w II roku po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Wg oszacowań uzyskanych przy wykorzystaniu założeń scenariusza minimalnego, wprowadzenie wnioskowanego produktu do refundacji będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ w wariantcie bez RSS o 6,4 mln PLN ([redacted] z RSS) w I i 6,5 mln PLN ([redacted] z RSS) w II roku refundacji. Z kolei wydatki inkrementalne płatnika w wariantcie maksymalnym wyniosą odpowiednio 7,0 mln PLN ([redacted] z RSS) w I roku refundacji oraz 7,1 mln PLN ([redacted] z RSS) w II.

W wyniku przeprowadzonej analizy wrażliwości, w żadnym wariantcie analizy wrażliwości kierunek wnioskowania nie ulega zmianie – włączenie denosumabu do refundacji we wnioskowanym wskazaniu

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

w każdym z rozpatrywanych wariantów wiąże się z dodatkowymi kosztami dla płatnika publicznego. Na podstawie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów BIA wnioskodawcy można stwierdzić, że największa niepewność dotycząca wyników analizy wpływu na budżet wiąże się z przeciętnym odsetkiem chorych stosujących profilaktykę przeciw SRE. Wyniki analizy tego wariantu charakteryzują się dużą rozpiętością (od ok. -51% do ok. +86%), co wiąże się z ich znaczną niepewnością. Należy również zwrócić uwagę na wyniki uzyskane przez zmiany wartości następujących parametrów: RR DEN vs leczenie objawowe oraz częstość SRE leczenie objawowe.

Wyniki obliczeń własny Agencji:

Wariant obliczeniowy uwzględniający wyniki oszacowań populacji docelowej Agencji zakładający, że dla denosumabu nie ma aktywnego komparatora wskazuje, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva dostępnego w aptece bezpłatnie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w wariantcie minimalnym 3,3 – 3,4 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach),
- w wariantcie maksymalnym ok. 22,3 – 22,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach).

Założenie o dostępności wnioskowanej technologii w aptece za opłatą ryczałtową będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ o:

- w wariantcie minimalnym 3,2 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach),
- w wariantcie maksymalnym 21,3 – 21,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach).

Wariant obliczeniowy uwzględniający wyniki oszacowań populacji docelowej Agencji zakładający, że jako aktualną praktykę leczenia przerzutów do kości przyjęto bisfosfoniary wskazuje, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva dostępnego w aptece bezpłatnie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w wariantcie minimalnym 5,6 – 5,7 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach),
- w wariantcie maksymalnym ok. 38,1 – 38,5 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach).

Założenie o dostępności wnioskowanej technologii w aptece za opłatą ryczałtową będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ o:

- w wariantcie minimalnym 5,5 – 5,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach),
- w wariantcie maksymalnym 37,2 – 37,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano 19 rekomendacji klinicznych, bezpośrednio odnoszących się do stosowania denosumabu wśród chorych z guzami litymi z zaburzeniami funkcji nerek, u których występują przerzuty do kości. Wśród nich 16 rekomenduje stosowanie wnioskowanej interwencji, natomiast w 3 pozostałych dokumentach stwierdzono ograniczone zastosowanie denosumabu. Ponadto odnaleziono 6 rekomendacji finansowych, spośród których 2 rekomendują finansowanie denosumabu ze środków publicznych, 2 wydały rekomendacje pozytywne z ograniczeniami, natomiast jeden dokument zawiera negatywną rekomendację.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

13. Źródła

Piśmiennictwo

ACN 2010	Australian Cancer Network, <i>Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer</i> , 2010
ACN 2010	Australian Cancer Network, <i>Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer</i> , 2010
AHS 2012	Alberta Health Services, <i>Clinical Practice Guideline. Bone health in Patients with Breast cancer</i> , wersja 1. 2012
AHS 2013	Alberta Health Service, <i>Clinical Practice Guideline GU-004, Version 4, Prostate Cancer</i> , 2013, 1-30
ASCO 2011	American Society of Clinical Oncology, <i>American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer</i> , American Society of Clinical Oncology, 2011
AUA 2014	American Urological Association (AUA) Guideline, <i>Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline</i> , 2014, 1-23
Berenson 2001	Berenson J., Rosen, L. Howell A. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: A double-blind, randomized dose-response study. <i>Cancer</i> (2001) 91 (1191-1200)
BOGCOA 2010	Bone Oncology Group of Chinese Orthopaedic Association, <i>Experts' agreement on therapy for bone metastases</i> . <i>Orthopedic Surgery</i> 2010, 2, 4: 241 – 253
Brzozowska 2001	Brzozowska A., Mazurkiewicz M., Mazurkiewicz T. i in., Analiza czynników prognostycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości, <i>Współczesna onkologia</i> 2001,5(1):20-2
Butoescu 2014	Butoescu V., Tombal B., Practical guide to bone health in the spectrum of advanced prostate cancer, <i>Can J Urol</i> . 2014, 21(Suppl 1):84-92
Carter 2011	Carter J.A., Joshi A., Kaura S., Botteman M.F., Cost effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in hormone-refractory prostate cancer patients in France, Germany, Portugal, and the Netherlands., <i>J Med Econ</i> . 2011;14(3):288-98
ChPL Xgeva	29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva®
EAU 2013	European Association of Urology, <i>Guidelines on Renal Cell Carcinoma</i> , 2013
EAU 2014a	European Association of Urology, <i>Guidelines on Prostate Cancer</i> , 2014, 1-172
EAU 2014b	European Association of Urology, <i>Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer</i> , 2014, 1-82
EEP 2009	Recommendations of a European Expert Panel, <i>Biphosphonate Use in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases</i> , <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2009, 4(10):1-9
EMA 2011	European Medicines Agency, <i>Assessment report for Xgeva®. International non-proprietary name: denosumab. Procedure No. EMEA/H/C/002173</i> , 2011
ESMO 2012	European Society for Medical Oncology, <i>Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2012, 23 (suppl. 7): v11 – v19
ESMO 2012a	European Society for Medical Oncology, <i>Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines</i> , <i>Annals of Oncology</i> 23 (suppl. 7) :139–154, 2012
ESMO 2012b	European Society for Medical Oncology, <i>Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2012, 23 (supl. 7): v65 – v71
ESMO 2013	European Society for Medical Oncology, <i>Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , <i>Annals of Oncology</i> 00: 106–114, 2013
ESMO 2014a	European Society for Medical Oncology, <i>Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2014, 00: 1-14
ESMO 2014b	European Society for Medical Oncology, <i>Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC):ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , <i>Annals of Oncology</i> 2014, 00: 1-13
Fizazi 2011	Fizazi K., Carducci M., Smith M., Damiao R. i in., Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study, <i>The Lancet</i> 2011, 377 (9768): 813-822
Ford 2013	Ford J., Cummins E., Sharma P., Elders A. i in., Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours, <i>Health Technology Assessment</i> 2013, 17 (29): 1-385
Ford 2013	Ford J.A., Jones R., Elders A., Mulatero C. i in., Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis, <i>European Journal of Cancer</i> 2013, 49 (2): 416-430
Gartrell 2014	Gartrell B.A., Coleman R.E., Fizazi K., Miller K. i in., Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor-B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer, <i>European Urology</i> 2014, 65 (2): 278-286
Henry 2011	Henry D., Vadhan-Raj S., Hirsh V. i in., Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors, <i>Support Care Cancer</i> 2014, 22(3): 679-87
Henry 2011	Henry D.H., Costa L., Goldwasser F. i in., Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011, 29 (9):1125-1132
Hoesl 2006	Hoesl C.E., Altwein J.E., <i>Biphosphonates in advanced prostate and renal cell cancer--current status and potential applications</i> . <i>Urol Int</i> . 2006;76(2):97-105
Huang 2012	Huang W., Huang C., Liu J., Zheng H. i in., Zoledronic acid as an adjuvant therapy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis, <i>Plos One</i> 2012, 7 (7): 1-8
IEP 2007	M. Aapro, P.A. Abrahamsson, J. J. Body, R.E. Coleman, R. Colomer, L. Costa, L. Crino, L. Dirix8, M. Grant, J.

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie $\leq 60\text{ml/min}$, u których wystąpiły przerzuty do kości

	Gralow, P. Hadji, G. N. Hortobagyi, W. Jonat, A. Lipton, A. Monnier, A. H. G. Paterson, R. Rizzoli, F. Saad & B. Thurlimann. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. <i>Annals of Oncology Advance Access published September 28, 2007.</i>
KCRNC 2013	Canadian Kidney Cancer Forum, Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum 2013 Consensus Update, <i>Canadian Urological Association Journal</i> 2013, 7(7-8):238-43
Kinnane 2007	Kinnane N., Burden of bone disease. <i>European Journal of Oncology Nursing</i> . 11 (SUPPL. 2) (pp S28-S31), 2007
Kiwerska-Jagodzińska 2000	Kiwerska-Jagodzińska K., Mikula W., Góralczyk B., Zaopatrzenie chirurgiczne złamań patologicznych kości długich, <i>Nowa Medycyna</i> 2000,9
Kohno 2005	Kohno N., Aogi K., Minami H. i in., Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial, <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2005, 23 (15): 3314-3321
Koo 2013	Koo K., Lam K., Mittman N. i in., Comparing cost-effectiveness analyses of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases, <i>Support Care Cancer</i> 2013, 21(6), pp 1785-91
Kosakowska 2000	Kosakowska A., Zaawansowany rak jelita grubego- opis przypadku, <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2008; 6: 223–227
Kyrgidis 2013	Kyrgidis A., Tzellos T.-G., Toulis K., Arora A. i in., An evidence-based review of risk-reductive strategies for osteonecrosis of the jaws among cancer patients, <i>Current Clinical Pharmacology</i> 2013, 8 (2): 124-134
Lipton 2003	Lipton A., Zheng M., Seaman J., Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma, <i>Cancer</i> 2003, 98 (5): 962-969
Lothgren 2013	Lothgren M., Rbnicsek E., Schidt L. i in., Cost per patient and potential budget implications of denosumab compared with zoledronic acid in adults with bone metastases from solid tumours who are at risk of skeletal-related events: an analysis for Austria, Sweden and Switzerland, <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> 2013, 20(4), pp. 227-231
Mahmood 2012	Mahmood A., Ghazal H., Fink M. G., I in., Health-resource utilization attributable to skeletal-related events in patients with advanced cancers associated with bone metastases: results of the US cohort from a multicenter observational study, <i>Community Oncology</i> 2012, 9: 148-157
Maranda 2008	Maranda R., Hiperkalcemia w chorobach nowotworowych układu moczowego. <i>Przegląd urologiczny</i> 2008,9(2):48
Martin 2012	Martin M., Bell R., Bourgeois H. i in., Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: Results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid, <i>Clinical Cancer Research</i> 2012, 18 (17): 4841-4849
NCCN 2014a	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines In Oncology. Breast Cancer, wersja 3. 2014, 1-186
NCCN 2014c	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines In Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer, wersja 4. 2014, 1-147
NCCN 2014d	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines In Oncology. Kidney Cancer, wersja 3. 2014, 1-45
NCCN2014b	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guideline in Oncology. Prostate Cancer, wersja 2.2014, 1-85
NICE 2008	National Institute for Health and Clinical Excellence. Full Guideline. Metastatic spinal cord compression: Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression, NICE National Collaborating Centre for Cancer, 2008
NICE 2014a	National Institute for Health and Clinical Excellence. Advanced breast cancer (update): diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 81, 2014, 1-28
NICE 2014b	National Institute for Health and Clinical Excellence, Prostate cancer. Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 175, 2014, 1-48
Peddi 2013	Peddi P., Lopez-Olivo M.A., Pratt G.F., Suarez-Almazor M.E., Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis, <i>Cancer Treatment Reviews</i> 2013, 39 (1): 97-104
PUO 2013	Polska Unia Onkologii, <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> , Tom I, 2013
Qi 2013	Qi W. -X., Tang L., He A. -N., Yao Y. i in., Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials, <i>Int. Journal of Clinical Oncology</i> 2013, 1-8
Qi 2013	Qi W.-X., Lin F., He A.-N., Tang L.-N. i in., Incidence and risk of denosumab-related hypocalcemia in cancer patients: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled studies, <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2013, 29 (9): 1067-1073
Rosen 2003	Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan S. i in., Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group, <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> 2003, 21 (16): 3150-3157
Saad 2002	Saad F., Gleason D.M., Murray R. i in., A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma, <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 2002, 94 (19): 1458-1468
Saad 2004	Saad F., Gleason D.M., Murray R. i in., Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer, <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 2004, 96 (11): 879-882
Seal 2013	Seal B.S., Asche C.V., Puto K., Allen P.D., Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): A systematic literature review, <i>Value in Health</i> 2013, 16 (5): 872-890

Leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości

SEOM 2012a	Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM guidelines for treatment of bone metastases from solid tumours, Clin Transl Oncol (2012) 14:505-511
SEOM 2012b	Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer, Clin Transl Oncol (2012) 14:520-527
Sheffler 2008	Scheffler J., Leczenie przerzutów nowotworowych do kośćca radioizotopami – korelacje kliniczne i radiologiczne, Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 2008
SIGN 2014	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 137: Management of lung cancer: A national clinical guideline, 2014, 1-74
Snedecor 2012	Snedecor S.J., Carter J.A., Kaura S. i in., Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in the management of skeletal metastases secondary to breast cancer, Clinical Therapeutics 2012, 34(6), pp.1334-1349
Snedecor 2013	Snedecor S.J., Carter J.A., Kaura S., Botteman M.F., Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis, J Med Econ. 2013;16(1):19-29
Stopeck 2010	Stopeck A., Lipton A., Body J.-J. i in., Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study, Journal of Clinical Oncology 2010, 28 (35): 5132-5139
Stopeck 2012	Stopeck A., Rader M., Hendry D. i in., Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States, Journal of Medical Economics 2012, 15(4), pp. 712-723
Sun 2013	Sun L., Yu S., Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: A systematic review and meta-analysis, American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials 2013, 36 (4): 399-403
Vadhan-Raj 2012	Vadhan-Raj S., Moos R., Fallowfield L. i in., Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: Results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid, Annals of Oncology 2012, 23 (12): 3045-3051
Wang 2014	Wang X., Yang K., Wanyan P., Tian J., Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials, Oncol Lett. 2014 Jun;7(6):1997-2002, 1-6
Wong 2012	Wong M., Stockler M., Pavlakis N., Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 1-109
Xie 2011	Xie J., Namjoshi M., Wu EQ. i in., Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in hormone-refractory prostate cancer, Journal of managed care pharmacy 2011, 17(8), pp. 621-634
Xie 2012	Xie J., Diener M., Sorg R. i in., Cost-effectiveness of denosumab compared with zoledronic acid in patients with breast cancer and bone metastases, Clinical Breast Cancer 2012, 12(4), pp. 247-258
Zaghloul 2010	Zaghloul M.S., Boutrus R., El-Hossieny H i in., A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer, International Journal of Clinical Oncology 2010, 15 (4): 382-389

14. Załączniki

- Zal. 1.Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 9 czerwca 2014;
- Zal. 2.Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza ekonomiczna. [REDACTED] Warszawa, 9 czerwca 2014;
- Zal. 3.Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 21 maja 2014;
- Zal. 4.Xgeva® (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED] Warszawa, 29 października 2014