



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xgeva (denosumab)

we wskazaniu:

rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca
(ICD-10: C50.9)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.16.2019

Data ukończenia: 6 marca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Amgen Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami Amgen Europe B.V. 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V.

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenie niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMA	leki modyfikujące metabolizm kości (ang. bone modifying agents)
CCO	Cancer Care Ontario
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTH	chemioterapia
DEN	denosumab
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival)
DN	działania niepożądane
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
FAERS	system raportowania zdarzeń niepożądanych (ang. FDA Adverse Events Reporting System)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HER	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life)
HTH	leczenie hormonalne
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
JSMO/JOA/JUA/JSRO	Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute For Health And Clinical Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
NYHA	skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ONJ	martwica kości żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw)
OPG	osteoprotegeryna
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	poziom istotności statystycznej

PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. population, intervention, comparator, outcomes, study design)
PTH-rP	parathormon
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RANK	receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-kB
RANKL	ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-kB
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. randomized controlled trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
REK	Rekomendacja Prezesa Agencji
RR	ryzyko względne
RT, RTH	radioterapia
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SRE	powikłania/zdarzenia kostne (ang. skeletal-related events)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. Zm.)
TNM	system służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. TNM Classification of Malignant Tumors)
TSkR	czas do nawrotu choroby dotyczącej kości (ang. skeletal recurrence)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2018 poz. 281 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)
ZOL	kwas zoledronowy

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	11
4. Problem decyzyjny	12
4.1. Problem zdrowotny.....	12
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	15
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	17
6.1. Opis metodyki.....	17
6.2. Wyniki.....	18
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	18
6.2.2. Skuteczność praktyczna	23
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	27
8. Skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnej.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
9. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	28
10. Konkurencyjność cenowa	29
11. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
12. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	31
13. Piśmiennictwo	35
14. Załączniki.....	37
14.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
14.2. Diagram selekcji badań	40

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

14-02-2019, PLD.46434.6111.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

Xgeva (denosumab) roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 120 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9).

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN (koszt 1 fiolki)

■■■■■ PLN (koszt 3 opakowań)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva (denosumab) roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 120 mg we wskazaniu: leczenie raka piersi w fazie rozszew - przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego m.in. rak piersi, rozprzestrzenia się najczęściej. Rak niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. U około 0,5% kobiet z nowotworem złośliwym sutka przerzuty do kości zostają stwierdzone chwili rozpoznania, natomiast u około 4,7% pacjentek rozpoznanie przerzutów do kości następuje w ciągu pięciu lat.

W przebiegu m.in. przerzutów raka piersi do kości, dochodzi do stopniowej demineralizacji tkanki kostnej. Proces ten jest spowodowany wzrostem aktywności i liczby osteoklastów. U pacjentów z przerzutami raka piersi do kości zachodzą zmiany osteolityczne.

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 mięsnych. Rak piersi najczęściej rozprzestrzenia się do kości, wątroby, płuc i mózgu.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego w Agencji przeglądu odnaleziono: 4 przeglądy systematyczne (O’Carrigan 2017, Ford 2013a, Ford 2013b, Hutton 2013) i 1 publikację opisującą przedłużenie dwóch RCT (w tym badania Stopeck 2010 uwzględnionego w przeglądach systematycznych) które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz 3 retrospektywne, kohortowe badania oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo (Moos 2018, Henry 2018, Cortellini 2018).

Skuteczność kliniczna

W uwzględnionych w niniejszym opracowaniu przeglądach systematycznych wskazano, iż

- O’Carrigan 2017 – w metaanalizie 3 badań denosumab redukowało ryzyko rozwinęcia się SRE w porównaniu z bifosfonianami o 22% (RR=0,78 [95% CI: 0,72; 0,85], p<0,00001, I²=0%). W badaniu Stopeck 2010 denosumab wykazał wyższość nad kwasem zoledronowym w redukcji średniego wskaźnika chorobowości szkieletowej (RR=0,78, p=0,004; 0,45 vs 0,58 zdarzeń). Denosumab w porównaniu do komparatora istotnie statystycznie poprawiał medianę czasu do SRE. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w przeżyciu całkowitym. Denosumab w porównaniu do komparatora istotnie statystycznie poprawiał medianę czasu do SRE.
- Ford 2013a, Ford 2013b - W badaniu Stopeck 2010 podczas ok 34 miesięcznego okresu obserwacji denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym istotnie statystycznie opóźnił wystąpienie pierwszego SRE (HR=0,82 [95% CI: 0,71; 0,95], p<0,01) (nie osiągnięto mediany w grupie ocenianej interwencji, a w grupie komparatora wyniosła ona 26,4 miesiące). Po przedłużeniu zaślepionego okresu obserwacji o 4 miesiące mediana czasu do pierwszego wystąpienia SRE była dłuższa w grupie denosumabu niż komparatora o 5 miesięcy (32,4 miesiące vs 27,4 miesiące). Denosumab w porównaniu do komparatora znamienne statystycznie zmniejszał ryzyko do pierwszego lub kolejnego SRE (RR=0,77 [95% CI: 0,66; 0,89], p=0,001 po ok 34 miesiącach obserwacji i RR=0,78 [95% CI: 0,68; 0,90], p=0,002 po dodatkowych 4 miesiącach obserwacji). Denosumab był także związany z istotnym statystycznie obniżeniem SMR w porównaniu do komparatora (0,45 vs 0,58, p=0,004). W okresie leczenia

ok 34 miesięcy 30,7% pacjentów z grupy denosumabu i 36,5% z grupy kwasu zoledronowego doświadczyło jakiegokolwiek SRE.

Wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, że denosumab w porównaniu z placebo redukuje: czas do wystąpienia pierwszego SRE (HR=0,46 [95% CI: 0,29; 0,72]), ryzyko do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,72]) oraz SMR (rate ratio=0,47 [95% CI: 0,25; 0,67]).

Wyniki porównania pośredniego sugerują, że denosumab w porównaniu z kwasem pamidronowym redukuje czas do wystąpienia pierwszego SRE (HR=0,73 [95% CI: 0,56; 0,94]) oraz czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE (RR=0,62 [95% CI: 0,48; 0,80]). Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennej statystycznie pod względem wystąpienia SMR (rate ratio=0,73 [95% CI: 0,41; 1,06]).;

- Hutton 2013 - Mediana czasu do pierwszego wystąpienia SRE była porównywalna między schematami podawania denosumabu i bifosfonianów. Ok 6% pacjentów w grupach denosumabu i 16% w grupach bifosfonianu doświadczyło co najmniej jednego SRE.

Skuteczność praktyczna

W uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach skuteczności praktycznej wykazano, iż:

- Moos 2018 - Przerwanie terapii BMA następowało częściej wśród pacjentek leczonych ZOL (18% pacjentek, n=106) względem pacjentek leczonych denosumabem (8% pacjentek, n=47). Wśród pacjentek leczonych denosumabem jako pierwszym lekiem BMA, które przerwały terapię, 1% (n=6) rozpoczęła terapię innym lekiem BMA (głównie ZOL, 67%, n=4), natomiast pozostałe 7% (n=41) nie kontynuowały terapii lekami BMA. Wśród pacjentek leczonych denosumabem jako pierwszym BMA, które po przerwaniu terapii za jego pomocą nie kontynuowały leczenia innym BMA (n=41), jako główną przyczynę przerwania terapii wskazywano: wystąpienie hipokalcynemii (22% pacjentek, n=9), brak przestrzegania zaleceń lekarza „compliance” (15% pacjentek, n=6), progresja guza pierwotnego (12% pacjentek, n=5), ryzyko wystąpienia martwicy kości żuchwy (10%, n=4), prośba pacjentki (10%, n=4).
- Henry 2018 - Decyzja o wyborze denosumabu jako leczenia I linii w przerzutach kości opierała się głównie na dowodach długoterminowego bezpieczeństwa (45/140, 332%), skuteczności klinicznej w opóźnieniu wystąpienia zdarzeń kostnych (43/140, 31%), skuteczności w redukcji liczby i/lub ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych (25/140, 18%) oraz niższego ryzyka wystąpienia toksyczności związanej z nerkami (11/140, 8%).
- Cortellini 2018 - Spośród wszystkich 90 pacjentów, u 17 (18,8%; 95% CI: 11,4 – 28,5) stwierdzono wystąpienie pierwszych SRE, 16 pacjentów wymagało zastosowania radioterapii (ang. radiation therapy) segmentu kości, a u 1 pacjenta stwierdzono patologiczne złamanie. Spośród pacjentów z SRE, u 5 (29,4%) doszło do kolejnych SRE. Po osiągnięciu mediany czasu obserwacji, nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia pierwszego SRE, natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 40 miesięcy (95% CI: 34,0 – 48,0).

Bezpieczeństwo stosowania

Przeglądy systematyczne

- O’Carrigan 2017 - W grupie denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym raportowano wydłużenie mediany czasu do rozwinięcia umiarkowanego/ciężkiego bólu u pacjentów z jego brakiem w baseline (HR=0,78, p=0,0024) oraz niższy odsetek pacjentów z brakiem bólu w baseline i umiarkowanym/ciężkim bólem w 73. tygodniu (14,8% vs 26,7%). Mediana czasu do poprawy bólu była podobna pomiędzy porównywanymi grupami (82 dni dla ocenianej interwencji vs 85 dni dla komparatora, HR=1,02, p=0,72). W grupie denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym obserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia (wg FACT-G).
- Ford 2013a, Ford 2013b - W badaniu Stopeck 2010 odsetek pacjentów z brakiem/łagodnym bólem na początku badania, u których raportowano umiarkowany/ciężki ból był niższy w grupie denosumabu (zakres 14,8 w 73 tygodniu do 19,9% w 25 tygodniu) w porównaniu do komparatora (zakres 22,1% w 13 tygodniu do 27,4% w 37 tygodniu). Mediana czasu do rozwinięcia się umiarkowanego/ciężkiego bólu, u pacjentów z brakiem/łagodnym bólem na początku badania, była dłuższa w grupie denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym (295 dni vs 176 dni, HR=0,78 [95% CI: 0,67; 0,92], p=0,0024). Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w medianie czasu do pogorszenia bólu (8,5 vs 7,4 miesiące, p=0,822) i czasu do poprawy bólu (82 vs 85 dni, HR=1,02 [95% CI: 0,91; 1,15], p=0,7245).

W okresie ponad 18 miesięcy u pacjentów z brakiem/łagodnym bólem w baseline średnio ok 4,1% więcej (zakres: -0,6; 9,3%) pacjentów doświadczało wzrostu o ≥ 5 w skali FACT-G, a ok 2,4% mniej (zakres: -4,4; 6,3%) pacjentów miało ≥ 5 punktowe zmniejszenie w tej skali w grupie denosumabu w porównaniu z komparatorem. U pacjentów z umiarkowanym/ciężkim bólem w baseline podobny odsetek pacjentów leczonych denosumabem lub kwasem zoledronowym miał ≥ 5 -punktowy wzrost (średnio 3% więcej; zakres -1,7; 7,9%) lub ≥ 5 -punktowy spadek (średnio 3,5% mniej; zakres -1,1; 11,5%) w skali FACT-G. Średnio 3,2% (zakres: 1-7%) więcej pacjentów w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem doświadczyło klinicznie istotnej poprawy (≥ 5 punktowy wzrost w całkowitym wyniku skali FACT-G) jakości życia w okresie od 5. tygodnia do 73. tygodnia.

Badania skuteczności praktycznej

- Moos 2018 - Przerwanie terapii BMA następowało częściej wśród pacjentek leczonych ZOL (18% pacjentek, n=106) względem pacjentek leczonych denosumabem (8% pacjentek, n=47). Wśród pacjentek leczonych denosumabem jako pierwszym lekiem BMA, które przerwały terapię, 1% (n=6) rozpoczęła terapię innym lekiem BMA (głównie ZOL, 67%, n=4), natomiast pozostałe 7% (n=41) nie kontynuowały terapii lekami BMA. Wśród pacjentek leczonych denosumabem jako pierwszym BMA, które po przerwaniu terapii za jego pomocą nie kontynuowały leczenia innym BMA (n=41), jako główną przyczynę przerwania terapii wskazywano: wystąpienie hipokalcynemii (22% pacjentek, n=9), brak przestrzegania zaleceń lekarza „compliance” (15% pacjentek, n=6), progresja guza pierwotnego (12% pacjentek, n=5), ryzyko wystąpienia martwicy kości żuchwy (10%, n=4), prośba pacjentki (10%, n=4).
- Henry 2018 - 12% pacjentów (17/140) przerwało leczenie denosumabem. Wśród powodów przerwania terapii raportowano: progresję guza pierwotnego (8/17, 47%) oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarza (2/17, 12%).
- Cortellini 2018 - U wszystkich pacjentów była przeprowadzana ocena toksyczności terapii denosumabem (zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v4.0, gdzie stopień 1 (G1) jest najłagodniejszym stanem, a stopień 5 (G5) oznacza śmierć). Czterech pacjentów (4,4%) przerwało leczenie denosumabem z powodu zdarzeń niepożądanych. Jedynym raportowanym AE w stopniu G3 była hipokaliemia, którą stwierdzono u 1 pacjenta (z całkowitą tyreoidectomią, hiperkaliemia ustąpiła po stosowaniu suplementacji wapniem i witaminą D). W pozostałych przypadkach hipokaliemia była łagodna i ustępowała w krótkim czasie (w ciągu 2 tygodni) po zastosowaniu doustnej suplementacji wapnia i witaminy D, nie towarzyszyły jej żadne powikłania kliniczne. Nie stwierdzono żadnego przypadku martwicy kości żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ), nawet u pacjentów, u których wystąpiły bóle zębów. U 2 pacjentów (3,1%) stwierdzono infekcje stomatologiczne przy braku radiologicznych zmian w strukturze kości.

Faza przedłużona badań RCT

- Stopeck 2016 - Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem i ciężkimi działaniami niepożądanymi w grupie leczonej DEN i ZOL był podobny. Działania niepożądane ogółem wystąpiły u około 90% pacjentów, ciężkie – u ok. 40%. Najczęściej raportowano zdarzenia związane z zakażeniami – u ok. 43% w grupie DEN i 40% w grupie ZOL \rightarrow DEN, nudności u ok. 23% w obu grupach i zmęczenie u ok. 22% w obu grupach. Według autorów publikacji, w fazie przedłużonej nie raportowano innych zdarzeń niepożądanych, niż te przedstawione w fazie podstawowej.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Xgeva do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: ból mięśniowo-szkieletowy (raportowany najczęściej) oraz hipokalcemia i duszność. Ponadto do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: martwica kości szczęki, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba oraz nadmierna potliwość.

W ChPL Xgeva zwrócono również uwagę na szczególne populacje pacjentów, tj. na pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub pacjentów dializowanych, u których występowało większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc. W związku z powyższym u pacjentów tych istotna jest kontrola stężenia wapnia i zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D.

Zgodnie z ChPL pacjenci leczeni produktem Xgeva nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

W komunikatach URPL z 2014 i 2015 r. wskazano na ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemii podczas leczenia produktem Xgeva. Natomiast, w komunikacie URPL z 2018 r. zwrócono uwagę na częstsze występowanie nowych pierwotnych nowotworów złośliwych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Xgeva w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym (skumulowana częstość występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych w ciągu 1 roku, odpowiednio: 1,1% vs 0,6%).

Dodatkowo według FDA Adverse Events Reporting System w ciągu 8 lat (2011 – 2018) raportowano łącznie 14 709 przypadków działań niepożądanych, w tym 12 222 ciężkich i 3 497 zgonów, które mogą być związane z podaniem produktu Xgeva. Wśród najczęściej raportowanych wystąpiły: martwica kości żuchwy (20%), zgon (19%), hospitalizacja i hipokalcemia (po 6%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję: „Denosumab wydaje się być lekiem bezpiecznym i wskazanym u chorych na raka piersi z przerzutami do kośćca. Jest lepszym wyborem niż zoledronian, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek”.

Zgodnie z raportem EMA, uznano, że korzyści (związane z opóźnieniem wystąpienia zdarzeń kostnych) przewyższają ryzyko wynikające z zastosowania produktu Xgeva u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi z zajęciem kości.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję, liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby denosumab przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) oszacowano na 200-300 osób rocznie.

Koszty terapii denosumabem w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, w drugim wariantcie zastosowano cenę denosumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), a w trzecim wariantcie koszt leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-XI.2018 r.

Koszty terapii denosumabem populacji docelowej (200-300 pacjentów) w ww. wariantach wyniosły odpowiednio:

- za 3 cykle: ██████████ PLN (wg zlecenia MZ), 832,73 tys. – 1,25 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 803,09 tys. – 1,20 mln PLN (wg komunikatu NFZ);
- za 12 tygodni (3 miesiące, 4 cykle): ██████████ PLN (wg zlecenia MZ), 1,11 mln – 1,67 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 1,07 mln – 1,61 mln PLN (wg komunikatu NFZ);
- za roczną terapię: ██████████ PLN (wg zlecenia MZ), 4,81 mln – 7,22 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 4,64 mln – 6,96 mln PLN (wg komunikatu NFZ).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla denosumabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych oraz wskazane przez eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty na obszar kośćca.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.2.2019 r. w rozpoznaniu rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty raka piersi na obszar kośćca aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: kwas zoledronowy i kwas pamidronowy.

Spośród wskazanych w wytycznych cząsteczek, które można stosować w leczeniu przerzutów raka piersi do kości, aktualnie jedynie kwas kłodronowy nie jest w Polsce refundowany. Należy zwrócić uwagę, iż jest on jednym z leków z grupy bisfosfanianów i ma identyczny mechanizm działania jak refundowane preparaty kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego. Zgodnie z informacją zawartą w wytycznych klinicznych, nie ma wystarczających dowodów aby wskazać na wyższość któregoś z bisfosfonianów nad pozostałymi.

W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem otrzymanym dnia 14.02.2019 r., znak PLD.46434.6111.2018.1.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 120 mg we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty raka piersi na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Należy zwrócić uwagę, iż informacje zawarte w zleceniu (np.: cena) odnoszą się do opakowania zawierającego 1 fiolkę leku Xgeva, natomiast znajdujący się na zleceniu nr. pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EU/1/11/703/001-003) odnosi się do opakowania zawierającego 3 fiolki preparatu Xgeva. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu przyjęto, iż odnosi się ono do opakowania zawierającego 1 fiolkę leku Xgeva.

Produkt leczniczy Xgeva (denosumab) był przedmiotem oceny Agencji:

- w roku 2012: w sprawie przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji (art. 35 ust 1 ustawy o refundacji; lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Zarówno Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za nie zasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (SRP 61/2012, REK 51/2012).
- w roku 2014: w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych (art. 31 e ustawy o świadczeniach), realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości. Rada Przejrzystości uznała za niezasadne usunięcie ocenianego świadczenia (SRP 257/2014), natomiast Prezes Agencji uznał za zasadne usunięcie ocenianego świadczenia (REK 207/2014).
- w roku 2015: w sprawie przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji (art. 35 ust 1 ustawy o refundacji; dla leku dostępnego w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu: 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. Zarówno Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za niezasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (SRP 25/2015, REK 16/2015).
- w roku 2015: w sprawie przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji (art. 35 ust 1 ustawy o refundacji; lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu: leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (SRP 71/2015 i 72/2015) natomiast Prezes Agencji uznała za niezasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (REK 45/2015).

Dodatkowo w Agencji oceniano również produkt leczniczy Prolia zawierający ocenianą substancję czynną - denosumab:

- w roku 2014: w sprawie przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji (art. 35 ust 1 ustawy o refundacji; lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (STR 138/2014, REK 122/2014).
- w roku 2016: w sprawie przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji (art. 35 ust 1 ustawy o refundacji; lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu: Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za nie zasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (STR 43/2016, REK 28/2016).

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego m.in. rak piersi, rozprzestrzenia się najczęściej. Rak niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę.

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 patogenyzy 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.

Epidemiologia

Polska należy do krajów Europy Środkowo-Wschodniej o średniej zapadalności na raka piersi, ale od początku lat 80-tych XX wieku obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań we wszystkich grupach wiekowych kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (PTOK 2018).

W roku 2014 w Polsce standaryzowany współczynnik zapadalności na raka piersi wyniósł 51,6, co stanowiło 22% wszystkich zarejestrowanych nowotworów u kobiet (KRN 2016).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak piersi był pierwszym pod względem zachorowalności oraz drugim pod względem umieralności nowotworem złośliwym występującym wśród kobiet w Polsce. W 2014 roku zarejestrowano 17 506 nowych zachorowań na raka piersi i 6 965 zgonów z powodu tego nowotworu (KRN 2016).

U około 0,5% kobiet z nowotworem złośliwym sutka przerzuty do kości zostają stwierdzone chwili rozpoznania, natomiast u około 4,7% pacjentek rozpoznanie przerzutów do kości następuje w ciągu pięciu lat (Krzakowski 2011).

Etiologia i patogeneza

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonym urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2).

W przebiegu m.in. przerzutów raka piersi do kości, dochodzi do stopniowej demineralizacji tkanki kostnej. Proces ten jest spowodowany wzrostem aktywności i liczby osteoklastów. Właściwe funkcjonowanie i dojrzewanie komórek kościogubnych (osteoklastów) regulowane jest przez osteoprotegerynę (OPG), receptor aktywujący jądrocy czynnik NF- κ B (RANK) oraz ligand RANK, czyli RANKL. Zmiany zachodzące w tkance kostnej wskutek powstawania przerzutów dzielone są na osteolityczne (rak piersi, płuc, nerki, szpiczak mnogi) i osteoblastyczne (rak prostaty). W sytuacji wydzielania przez komórki nowotworowe cytokin stymulujących osteoklastogenezę, występuje osteoliza, a w przypadku wytwarzania aktywatorów procesu mineralizacji dochodzi do przekształceń osteoblastycznych. Postępująca degradacja kości jest ściśle związana z zachwianiem równowagi w układzie RANK/RANKL/OPG (Stanisławowski 2009).

Rokowanie

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 mięsnych. Rak piersi najczęściej rozprzestrzenia się do kości, wątroby, płuc i mózgu (Krzakowski 2011).

Obraz kliniczny

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). 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. U chorych m.in. z przerzutami do kości raka piersi, występuje znaczny wzrost stężenia wapnia we krwi chorych, który jest następstwem rozległej osteolizy. 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 2018, Stanisławowski 2009).

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Perjeta, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xgeva; roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml; 1 fiol.; kod EAN: 5909990881789 ¹
Kod ATC	M05BX04 (leki stosowane w chorobach układu kostnego, leki wpływające na mineralizację kości, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	denosumab
Wnioskowane wskazanie	rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9)
Dawkowanie	1 ampulka co 3 tygodnie
Droga podania	Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie)
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące (3 ampułki) ²
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. RANKL występuje w postaci przezbłonowego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów, które są jedynym rodzajem komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Nasiloną aktywność osteoklastów, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości w chorobie nowotworowej z przerzutami do kości i w szpiczaku plazmocytowym.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Xgeva]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 13 lipca 2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 kwietnia 2016 r.
--------------------------------------	---

¹ Wskazany na zleceniu nr. pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EU/1/11/703/001-003) odnosi się do opakowania zawierającego 3 fiołki leku Xgeva

² Należy zwrócić uwagę, iż przy dawkowaniu raz na 3 tygodnie, w ciągu 3 miesięcy możliwe jest podanie 4 dawek leku.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz o brzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 1 z nich.

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Skutki następstw raka piersi w fazie rozsiewu - przerzuty raka piersi na obszar kośćca	dr Katarzyna Pogoda - Onkolog Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie Warszawa
Przedwczesny zgon	-
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

Pani dr Katarzyna Pogoda wskazała iż: „Jakość życia chorego z przerzutami do kości jest pogorszona z uwagi na ból i mniejszą sprawność. To pociąga za sobą dalsze konsekwencje – przejście na rentę, angażowanie rodziny w opiekę nad chorą.”

Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych

dr Katarzyna Pogoda - Onkolog Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie Warszawa
Rokowania pacjentów
„Rokowanie chorych z przerzutami w kości zależy od biologicznego podtypu raka piersi. W przypadku raków luminalnych przeżycia sięgają kilku lat (3-4). W rakach HER-dodatnich mogą być nawet dłuższe lub podobne. Chore na potrójnie ujemnego raka piersi z przerzutami żyją najkrócej (12-18 miesięcy).”
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
„Chore z przerzutami w kościach często skarżą się na ograniczoną sprawność ruchową i ból kości. To może powodować wycofanie z życia codziennego, problemy w wykonywaniu zwykłych czynności.”

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	dr Katarzyna Pogoda - Onkolog Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie Warszawa
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	-
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x

Ponadto dr Katarzyna Pogoda wskazała iż: „Leczenie denosumabem ma charakter postępowania wspomagającego. Nie wykazano znacznej poprawy długości życia chorych. Doświadczenie własne z praktyki klinicznej pokazuje, że niektóre chore czują się zdecydowanie lepiej po zmianie leczenia z zoledronianu na denosumab.”

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		dr Katarzyna Pogoda - Onkolog Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie Warszawa	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia denosumabem u pacjentów z rakiem piersi w fazie rozsiewu - przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18 lutego 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rakiem piersi z przerzutami do kości	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	denosumab	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki).

*poszukiwano także wytycznych klinicznych (dla których wyniki opisano w rozdziale 12. niniejszego opracowania).

Selekcję badań wykonało 4 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 4 przeglądy systematyczne (O’Carrigan 2017, Ford 2013a, Ford 2013b, Hutton 2013) które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz 3 retrospektywne kohortowe badania oceniające skuteczność praktyczną (Moos 2018, Henry 2018, Cortellini 2018 – typ IIIE według klasyfikacji AOTMiT). Do opracowania włączono również 1 publikację opisującą bezpieczeństwo z przedłużenia dwóch RCT (w tym badania Stopeck 2010 uwzględnionego w przeglądach systematycznych).

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonych badań (ograniczenia przeglądów systematycznych zamieszczono wraz z ich opisem w tabeli 10 niniejszego opracowania):

- W badaniu Cortellini 2018 nie oceniano jakości życia pacjentów, a czas do nawrotu choroby dotyczącej kości (ang. skeletal recurrence, TSkR) oceniano jedynie w subpopulacji pacjentów z metachronowymi nawrotami do kości.
- W badaniu Moos 2018 nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących jakości życia oraz bólu z podziałem ze względu na stosowany przez chorych lek BMA.
- W publikacji Stopeck 2016 przeżycie całkowite nie zostało wymienione wśród raportowanych w badaniu punktów końcowych; wyniki zostały opisane na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; nie podano jakiego okresu ww. wyniki dotyczą.
- Retrospektywny charakter badani Henry 2018, Cortellini 2018 i Moose 2018.

6.2. Wyniki przeglądu

6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Tabela 8. Opis przeglądów systematycznych

Autor i rok przeglądu	Metodyka przeglądu	Opis przeglądu
<p>O’Carrigan 2017 (aktualizacja przeglądów z 2002, 2005 i 2012)</p>	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą wykonano dla trzech podgrup pacjentów z: wczesnym rakiem piersi, zaawansowanym rakiem piersi bez przerzutów i rakiem piersi z przerzutami do kości.</p> <p>P: kobiety z historią raka piersi; I: bifosfoniany, leki działające na kości (np. denosumab); C: placebo/obserwacja, bifosfoniany; O: odsetek pacjentów doświadczających zdarzenia kostnego (SRE) (pierwszorzędowy), SRE, wskaźnik SRE, mediana czasu do SRE, przeżycie całkowite, ból kości, jakość życia, zdarzenia niepożądane^A (drugorzędowe); S: randomizowane badania kliniczne (RCT).</p> <p>Wyszukiwania nie ograniczono pod względem języków publikacji.</p> <p>Przełączane bazy: The Specialised Register maintained by Cochrane Breast Cancer, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE (via OvidSP), Embase (via OvidSP), The WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov (dzień wyszukiwania: 19.09.2016 r.). Przejrano także strony: American Society of Clinical Oncology (ASCO) i San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS).</p> <p>W celu odnalezienia badań przeglądano listę referencji w przeglądach systematycznych opublikowanych między 2007-2016. Konsultowano się również z producentami leków.</p>	<p>Do przeglądu włączono 24 badania dotyczące raka piersi z przerzutami, w tym 3 oceniające denosumab z bifosfonianami (Fizazi 2009 II fazy denosumab 180 mg co 4 lub 12 tygodnie vs wybór klinicysty, Lipton 2008 II fazy denosumab 30/120/180 mg vs wybór klinicysty (kwas zoledronowy, pamidronowy lub ibandronowy co 4 tygodnie), Stopeck 2010 III fazy denosumab 120 mg vs kwas zoledronowy co 4 tygodnie). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane określono na niskie, z wyjątkiem: niejasnego ryzyka selekcji (w losowym przydziale do grup i ukryciu kodu alokacji) dla wszystkich 3 badań, niejasnego ryzyka utraty (niekompletność wyników) i w innych aspektach w badaniu Lipton 2008, wysokiego ryzyka wykonania (brak zaślepienia) i utraty (niekompletność danych) w badaniu Fizazi 2009.</p> <p>Wyniki (poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się tylko do porównań z denosumabem)</p> <p>Wykonana metaanaliza ww. 3 badań wykazała, że denosumab redukowało ryzyko rozwinienia się SRE w porównaniu z bifosfonianami o 22% (RR=0,78 [95% CI: 0,72; 0,85], p<0,00001, I²=0%)^B.</p> <p>W badaniu Stopeck 2010 denosumab wykazał wyższość nad kwasem zoledronowym w redukcji średniego wskaźnika chorobowości szkieletowej (RR=0,78, p=0,004; 0,45 vs 0,58 zdarzeń). Denosumab w porównaniu do komparatora istotnie statystycznie poprawiał medianę czasu do SRE. Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w przeżyciu całkowitym. W ww. badaniu w grupie denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym raportowano wydłużenie mediany czasu do rozwinienia umiarkowanego/ciężkiego bólu u pacjentów z jego brakiem w baseline (HR=0,78, p=0,0024) oraz niższy odsetek pacjentów z brakiem bólu w baseline i umiarkowanym/ciężkim bólem w 73. tygodniu (14,8% vs 26,7%). Mediana czasu do poprawy bólu była podobna pomiędzy porównywanymi grupami (82 dni dla ocenianej interwencji vs 85 dni dla komparatora, HR=1,02, p=0,72). W grupie denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym obserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia (wg FACT-G).</p> <p>Po terapii denosumabem (co 4 lub 8 tygodni) zanotowano wyższą częstość występowania hipokalcemii w porównaniu do bifosfonianu – wyboru klinicysty lub kwasu zoledronowego (Fizazi 2009, Stopeck 2010). Natomiast obserwowano niższą częstość nerkowej toksyczności i gorączki w grupie denosumabu w porównaniu z komparatorem (Stopeck 2010).</p> <p>Ograniczenia: nie wskazano.</p>

<p>Ford 2013a, Ford 2013b</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Ford 2013a)</p> <p>Ocena efektywności klinicznej i efektywności kosztowej przez NICE (Ford 2013b)</p> <p>P: dorośli pacjenci z jakimkolwiek guzem litym z przerzutami do kości;</p> <p>I: denosumab;</p> <p>C: bifosfoniary, najlepsze leczenie wspomagające (BSC)^C;</p> <p>O: czas do pierwszego SRE, czas do pierwszego i kolejnego SRE (pierwszorzędowe punkty końcowe), wskaźnik chorobowości szkieletowej (SMR^D), ból, jakość życia i przeżycie całkowite (wg Ford 2013a), częstość SRE, hipokalcemia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (wg Ford 2013b)</p> <p>S: randomizowane badania kliniczne (Ford 2013a), przeglądy systematyczne i badania obserwacyjne jako uzupełnienie bezpieczeństwa i jakości życia (Ford 2013b).</p> <p>Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim.</p> <p>Przeglądane bazy: Medline (1948-IV.2011), Embase (1980-III.2011), Cochrane Library (wszystkie sekcje) (issue 1, 2011), Web of Science with Conference Proceedings (1970-V.2011). Dodatkowo abstrakty identyfikowano na stronach: American Society of Clinical Oncology, American Urological Association and San Antonio Breast Cancer symposium. Przeglądano listę referencji wszystkich włączonych badań.</p> <p>Metaanalizę sieciową wykonano dla trzech pierwotnych nowotworów: piersi, gruczołu krokowego i innych (w tym niedrobnokomórkowego raka płuc).</p>	<p>Do metaanalizy sieciowej włączono, m.in.: 4 RCT dotyczące raka piersi (Kohno 2005 oceniające kwas zoledronowy vs placebo, Lipton 2000 oceniające kwas pamidronowy vs placebo, Rose 2003 oceniające kwas zoledronowy vs pamidronowy i Stopeck 2010 oceniające denosumab vs kwas zoledronowy). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane określono na niskie dla większości kategorii, z wyjątkiem niejasnego ryzyka selekcji (w losowym przydziale do grup i ukryciu kodu alokacji) w badaniu Stopeck 2010, wysokiego ryzyka utraty (niekompletność danych) w badaniu Kohno 2005, niejasnego ryzyka utraty (niekompletność danych) i raportowania (selektywnego) w badaniu Lipton 2000.</p> <p>Wyniki (poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się jedynie do raka piersi)</p> <p>W badaniu Stopeck 2010 podczas ok 34 miesięcznego okresu obserwacji denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym istotnie statystycznie opóźnił wystąpienie pierwszego SRE (HR=0,82 [95% CI: 0,71; 0,95], p<0,01) (nie osiągnięto mediany w grupie ocenianej interwencji, a w grupie komparatora wyniosła ona 26,4 miesiące). Po przedłużeniu zaślepionego okresu obserwacji o 4 miesiące mediana czasu do pierwszego wystąpienia SRE była dłuższa w grupie denosumabu niż komparatora o 5 miesięcy (32,4 miesiące vs 27,4 miesiące).</p> <p>Denosumab w porównaniu do komparatora znamienne statystycznie zmniejszał ryzyko do pierwszego lub kolejnego SRE (RR=0,77 [95% CI: 0,66; 0,89], p=0,001 po ok 34 miesiącach obserwacji i RR=0,78 [95% CI: 0,68; 0,90], p=0,002 po dodatkowych 4 miesiącach obserwacji).</p> <p>Denosumab był także związany z istotnym statystycznie obniżeniem SMR w porównaniu do komparatora (0,45 vs 0,58, p=0,004). W okresie leczenia ok 34 miesięcy 30,7% pacjentów z grupy denosumabu i 36,5% z grupy kwasu zoledronowego doświadczyło jakiegokolwiek SRE.</p> <p>W badaniu Stopeck 2010 odsetek pacjentów z brakiem/łagodnym bólem na początku badania, u których raportowano umiarkowany/ciężki ból był niższy w grupie denosumabu (zakres 14,8 w 73 tygodniu do 19,9% w 25 tygodniu) w porównaniu do komparatora (zakres 22,1% w 13 tygodniu do 27,4% w 37 tygodniu). Mediana czasu do rozwinięcia się umiarkowanego/ciężkiego bólu, u pacjentów z brakiem/łagodnym bólem na początku badania, była dłuższa w grupie denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym (295 dni vs 176 dni, HR=0,78 [95% CI: 0,67; 0,92], p=0,0024). Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie w medianie czasu do pogorszenia bólu (8,5 vs 7,4 miesiące, p=0,822) i czasu do poprawy bólu (82 vs 85 dni, HR=1,02 [95% CI: 0,91; 1,15], p=0,7245).</p> <p>W okresie ponad 18 miesięcy u pacjentów z brakiem/łagodnym bólem w baseline średnio ok 4,1% więcej (zakres: -0,6; 9,3%) pacjentów doświadczało wzrostu o ≥ 5 w skali FACT-G, a ok 2,4% mniej (zakres: -4,4; 6,3%) pacjentów miało ≥ 5 punktowe zmniejszenie w tej skali w grupie denosumabu w porównaniu z komparatorem. U pacjentów z umiarkowanym/ciężkim bólem w baseline podobny odsetek pacjentów leczonych denosumabem lub kwasem zoledronowym miał ≥ 5-punktowy wzrost (średnio 3% więcej; zakres -1,7; 7,9%) lub ≥ 5-punktowy spadek (średnio 3,5% mniej; zakres -1,1; 11,5%) w skali FACT-G. Średnio 3,2% (zakres: 1-7%) więcej pacjentów w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem doświadczyło klinicznie istotnej poprawy (≥ 5 punktowy wzrost w całkowitym wyniku skali FACT-G) jakości życia w okresie od 5. tygodnia do 73. tygodnia.</p>
--------------------------------------	--	---

		<p>Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie w przeżyciu całkowitym między porównywanymi terapiami (HR=0,95 [95% CI: 0,81; 1,11], p=0,49).</p> <p>W badaniu RCT wykazano znamienne statystycznie mniejszy odsetek zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z niewydolnością nerek w grupie denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (4,9% vs 8,5%, p=0,001). Denosumab w porównaniu do komparatora był związany z niższą częstością występowania poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z niewydolnością nerek (odpowiednio: 0,4% vs 2,2% i 0,2% vs 1,5%) i reakcji ostrej fazy^F (10,4% vs 27,3%), a także wyższą częstością występowania martwicy kości szczęki (2% vs 1,4%).</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, że denosumab w porównaniu z placebo redukuje: czas do wystąpienia pierwszego SRE (HR=0,46 [95% CI: 0,29; 0,72]), ryzyko do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,72]) oraz SMR (rate ratio=0,47 [95% CI: 0,25; 0,67]).</p> <p>Wyniki porównania pośredniego sugerują, że denosumab w porównaniu z kwasem pamidronowym redukuje czas do wystąpienia pierwszego SRE (HR=0,73 [95% CI: 0,56; 0,94])^F oraz czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE (RR=0,62 [95% CI: 0,48; 0,80]). Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pod względem wystąpienia SMR (rate ratio=0,73 [95% CI: 0,41; 1,06]).</p> <p>Ograniczenia: Do przeglądu nie włączano publikacji w innych językach niż angielski. Wyniki metaanalizy sieciowej powinny być traktowane jako obserwacyjne (nie są porównaniem randomizowanym).</p>
<p>Hutton 2013</p>	<p>Przegląd systematyczny</p> <p>P: pacjenci z rakiem piersi z przerzutami do kości;</p> <p>I: deeskalacja/zintensyfikowanie leczenia jakimkolwiek lekiem działającym na kości (denosumabem, kwasem pamidronowym, zoledronowym, ibadronowym, klodronowym);</p> <p>C: leki działające na kości podawane co 3-4 tygodnie;</p> <p>O: SRE, ból kości, jakość życia;</p> <p>S: randomizowane badania kliniczne.</p> <p>Wyszukiwania nie ograniczono pod względem języków publikacji.</p> <p>Przeładowane bazy: Ovid Medline (1946-obecnie), PubMed (for non-Medline records), the Cochrane Library (13.03.2013 r.). Dodatkowo abstrakty identyfikowano na stronach: American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology i San Antonio Breast Cancer Symposium) od 2010 r.</p>	<p>Do przeglądu włączono 5 RCT, z czego 1 dotyczyło denosumabu (30/120/180 mg co 4 tygodnie lub 60/180 mg co 12 tygodnie) w porównaniu z wyborem klinicysty (kwas zoledronowy, pamidronowy lub ibadronowy co 4 tygodnie) (Lipton 2007).</p> <p>Wyniki: (poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do porównania z denosumabem) Mediana czasu do pierwszego wystąpienia SRE była porównywana między schematami podawania denosumabu i bifosfonianów. Ok 6% pacjentów w grupach denosumabu i 16% w grupach bifosfonianu doświadczyło co najmniej jednego SRE.</p> <p>Ograniczenia: przegląd nie obejmował bazy Embase, niektóre z włączonych badań były dostępne jedynie w postaci abstraktu (nie można było wykonać oceny błędów), ograniczony dostęp do danych dotyczących większej ilości istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak SRE, długość badań wynosiła często tylko 1 rok, co mogło nie być właściwe przy obserwacji istotnych różnic między porównywanymi schematami.</p>

	Konsultowano się również z ekspertami.	
--	--	--

^A w przeglądzie podawano punkty końcowe w zależności od podgrupy pacjentów, podane w powyższej tabeli odnoszą się do podgrupy pacjentów z przerzutami do kości,

^B w metaanalizie uwzględniono oddzielne dane dla pacjentów z rakiem piersi z badania Fizazi 2009, otrzymane od firmy Amgen (badanie obejmowało mieszaną populację pacjentów z różnymi nowotworami),

^C obejmujące radioterapię, izotopy promieniotwórcze, terapię hormonalną, stront lub samar.

^D definiowane jako stosunek liczby SRE na pacjenta podzielony przez czas pacjenta w ryzyku.

^E obejmujące objawy grypopodobne, w tym gorączkę, dreszcze, zaczerwienienie (flushing), ból kości, stawów i mięśni.

^F w publikacji Ford 2013b podano HR=0,79 (95% CI: 0,61; 1,03). Niniejsze rozbieżności zweryfikowano w oparciu o wytyczną NICE 2012, w której podano te same wyniki co w Ford 2013a (HR=0,73 [95% CI: 0,56; 0,94]).

Stopeck 2016

Terapię denosumabem oceniono m.in. w badaniu Stopeck 2016, będącym przedłużeniem dwóch RCT³ (w tym badania Stopeck 2010 uwzględnionego w opisywanych powyżej przeglądach systematycznych). Pacjenci w pierwszej fazie badania byli randomizowani do grupy otrzymującej denosumab (DEN, 120 mg s.c. co 4 tyg.) z placebo (i.v.) lub placebo (s.c.) z kwasem zoledronowym (ZOL, 4 mg i.v. co 4 tyg.). W fazie przedłużonej pacjenci mogli otrzymywać terapie do 2 lat, to jest: kontynuować leczenie denosumabem lub (w przypadku otrzymywania kwasu zoledronowego w badaniu podstawowym) zmienić ją na denosumab (ZOL→DEN, 120 mg s.c. co 4 tyg.). Wyniki przedstawiono dla grupy liczącej 652 pacjentów (DEN N = 318, ZOL→DEN N = 334)⁴.

W analizie oceniano występowanie działań niepożądanych (w tym występowanie martwicy kości żuchwy (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw) kwalifikowane przez niezależny komitet stomatologów i chirurgów stomatologicznych). Współczynnik ONJ był szacowany jako stosunek liczby zdarzeń zakwalifikowanych jako ONJ i całkowitej liczby pacjentolat. Dodatkowo, opisano wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, które oszacowano na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera.

Wyniki OS były podobne w analizowanych grupach, mediana wyniosła 34,4 (Q1, Q3: 31,5; 39,3) miesiąca w grupie DEN (N=1026) i 34,2 (Q1, Q3: 31,0; 37,6) miesiąca w grupie ZOL→DEN (N=1020)⁵.

Szczegóły dotyczące bezpieczeństwa terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Analiza bezpieczeństwa – działania niepożądane (Stopeck 2016)

Działania niepożądane (DN)		DEN N=318	ZOL→DEN N=334
		n (%)	
ogółem		283 (89,0)	303 (90,7)
ciężkie		126 (39,6)	133 (39,8)
najczęściej występujące	nudności	72 (22,6)	77 (23,1)
	anemia	3 (16,7)	50 (15,0)
	zmęczenie	70 (22,0)	74 (22,2)
	ból pleców	66 (20,8)	56 (16,8)
	astenia	40 (12,6)	48 (14,4)
	artralgia	57 (17,9)	61 (18,3)
związane z zakażeniami		135 (42,5)	135 (40,4)
martwica kości żuchwy	ogółem	20 (6,3)	18 (5,4)
	stopnia 3^a	2 (0,6)	6 (1,8)
	stopnia 4^a	0 (0,0)	1 (0,3)
wystąpienie nowego pierwotnego nowotworu^b		2 (0,6)	1 (0,3)
hipokalcemia	ogółem	12 (3,8)	9 (2,7)
	ciężkie	3 (0,9)	0 (0,0)

^a stopnie wg powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, ver. 3)

³ W publikacji uwzględniono 2 badania: dotyczące pacjentów z rakiem prostaty (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT00321620) i pacjentów z rakiem piersi (*ClinicalTrials.gov Identifier*: NCT00321464). Z uwagi na wnioskowaną populację, w niniejszym opracowaniu opisano jedynie wyniki dotyczące pacjentów z rakiem piersi.

⁴ Wyniki analizy dotyczą pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę denosumabu, natomiast całkowita liczba pacjentów włączonych do badania wyniosła 667 (DEN N = 325, ZOL→DEN N = 342).

⁵ Pacjenci, którzy odmówili dalszego leczenia w fazie open-label lub nie ukończyli fazy podstawowej byli obserwowani pod kątem przeżycia przez 2 lata (co 12 tyg.) od ostatniej dawki leczenia podanej w badaniu podstawowym.

^b uznane za niezwiązane z leczeniem: w grupie DEN: rak nerki i rak kolczystokomórkowy skóry; w grupie ZOL→DEN: nowotwór zarodkowy (ang. germ cell cancer)

Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem i ciężkimi działaniami niepożądanymi w obu grupach był podobny. Działania niepożądane ogółem wystąpiły u około 90% pacjentów, ciężkie – u ok. 40%. Najczęściej raportowano zdarzenia związane z zakażeniami – u ok. 43% w grupie DEN i 40% w grupie ZOL→DEN, nudności u ok. 23% w obu grupach i zmęczenie u ok. 22% w obu grupach. Według autorów publikacji, w fazie przedłużonej nie raportowano innych zdarzeń niepożądanych, niż te przedstawione w fazie podstawowej.

6.2.2. Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Moos 2018

Celem badania był opis sposobu leczenia pacjentów z nowotworem piersi i przerzutami do kości za pomocą leków modyfikujących metabolizm kości (ang: Bone-Modifying Agents ,BMA) w ramach praktyki klinicznej. Dodatkowo celem badania była ocena, za pomocą zwalidowanych narzędzi, wpływu zastosowanej terapii na występowanie bólu i jakość życia pacjentów.

Dane dotyczące pacjentów zostały zebrane w ramach „Adelphi Breast Cancer Disease Specific Programme” od lekarzy. Badanie zostało przeprowadzone między lutym a kwietniem 2015 r. w 6 krajach europejskich: Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Lekarz mógł wsiąść udział w badaniu jeżeli:

- był licencjonowanym onkologiem w okresie 1978-2011 r.;
- leczył tygodniowo co najmniej 5 pacjentów z rakiem piersi;
- był samodzielnie odpowiedzialny za przepisywanie leczenia stosowanego u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi.

W badaniu wzięło udział 301 onkologów (11 z Belgii, 55 z Francji, 62 z Niemiec, 61 z Włoch, 61 z Hiszpanii i 51 z Wielkiej Brytanii). Otrzymano łącznie dane 2984 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z czego 2544 miało nowotwór przerzutowy (IV faza), w tym 1408 pacjentek z przerzutami do kości oraz 1136 pacjentek z przerzutami nie do kości. Wśród pacjentek z przerzutami do kości, 53% (752) z nich miało wyłącznie przerzuty do kości. Z Belgii pochodziło 100 pacjentek, 312 z Francji, 239 z Niemiec, 202 z Włoch, 299 z Hiszpanii, 256 z Wielkiej Brytanii. Większość cech charakterystycznych badanej populacji z poszczególnych państw była zgodna, za wyjątkiem mediany czasu od momentu diagnozy nowotworu, która w Belgii wynosiła 3 miesiące, natomiast w pozostałych krajach wynosiła 7,8-13,4 miesiąca. Spośród 1408 pacjentek z przerzutami raka piersi do kości, ryzyko wystąpienia kostnych komplikacji w momencie rozpoczęcia leczenia BMA, ocenione na podstawie opinii onkologa, uznano za niskie u 251 pacjentek, natomiast za wysokie u 792 pacjentek. Przerzuty do kości występowały w następujących miejscach (w kolejności od najczęstszego): kręgosłup, biodro, kość udowa i żebra.

Wśród pacjentek z przerzutami raka piersi do kości, leki BMA były stosowane u 88% (1238 pacjentek) i 81% z nich (1003 pacjentki) rozpoczęło leczenie w ciągu 3 miesięcy od diagnozy przerzutów nowotworu piersi do kości. Głównymi przyczynami rozpoczęcia leczenia BMA, wskazanymi przez onkologów były: doświadczanie przez pacjentkę bólu kości (33% pacjentek, n=336), wysokie ryzyko wystąpienia komplikacji kostnych (31% pacjentek, n=313), ilość przerzutów do kości (13% pacjentek, n=130) oraz lokalizacja przerzutów do kości (8% pacjentek, n=82). Podobne wyniki uzyskano również dla poszczególnych krajów. Jako główne przyczyny późniejszego rozpoczęcia leczenia lekami BMA (>3 miesiące od diagnozy przerzutów raka piersi do kości, 19% pacjentek, n=235) onkolodzy wskazali: niedawną diagnozę przerzutów do kości (23% pacjentek, n=55), niskie ryzyko wystąpienia komplikacji kostnych (15% pacjentek, n=35), odmowę pacjentki (9% pacjentek, n=21) oraz ryzyko wystąpienia martwicy kości żuchwy (8% pacjentek, n=18). Należy zwrócić uwagę, iż pod tym względem występowały różnice w poszczególnych krajach.

Wśród 170 pacjentek z przerzutami raka piersi do kości, które nie były leczone BMA, jako główne przyczyny nie leczenia BMA onkolodzy wskazali: niedawną diagnozę przerzutów do kości (41% pacjentek, n=70), niskie

przewidywane ryzyko wystąpienia komplikacji kostnych (18% pacjentek, n=30) oraz krótki spodziewany czas życia (10% pacjentek, n=17).

Wśród pacjentek z przerzutami raka piersi do kości, leczonych BMA najczęściej stosowanymi w pierwszej kolejności lekami BMA były: kwas zoledronowy (ZOL, 48% pacjentek, n=591) oraz denosumab (47% pacjentek, n=579). Najczęstszymi wskazywanymi przez onkologów przyczynami dla rozpoczęcia terapii za pomocą denosumabu były: skuteczność kliniczna tego leku w opóźnianiu występowania zdarzeń kostnych (37% pacjentek, n=217), obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych (15% pacjentek, n=89), sposób podania (13% pacjentek, n=74) i skuteczność w obniżaniu liczby zdarzeń kostnych (10% pacjentek, n=57). U większości pacjentek denosumab był stosowany co 4 tygodnie (99% pacjentek, n=573).

Przerywanie terapii BMA następowało częściej wśród pacjentek leczonych ZOL (18% pacjentek, n=106) względem pacjentek leczonych denosumabem (8% pacjentek, n=47). Wśród pacjentek leczonych denosumabem jako pierwszym lekiem BMA, które przerwały terapię, 1% (n=6) rozpoczęła terapię innym lekiem BMA (głównie ZOL, 67%, n=4), natomiast pozostałe 7% (n=41) nie kontynuowały terapii lekami BMA. Wśród pacjentek leczonych denosumabem jako pierwszym BMA, które po przerwaniu terapii za jego pomocą nie kontynuowały leczenia innym BMA (n=41), jako główną przyczynę przerwania terapii wskazywano: wystąpienie hipokalcynemii (22% pacjentek, n=9), brak przestrzegania zaleceń lekarza „compliance” (15% pacjentek, n=6), progresja guza pierwotnego (12% pacjentek, n=5), ryzyko wystąpienia martwicy kości żuchwy (10%, n=4), prośba pacjentki (10%, n=4).

Wśród pacjentek z przerzutami raka piersi do kości leczonych ZOL jako pierwszym lekiem BMA, które przerwały terapię, 4% (n=25) rozpoczęło terapię innym lekiem BMA (głównie denosumabem – 88%, n=22), natomiast pozostałe 14% (n=81) nie kontynuowały terapii lekami BMA. Wśród pacjentek leczonych ZOL jako pierwszym BMA, które po przerwaniu terapii za jego pomocą nie kontynuowały leczenia innym BMA (n=81), jako główną przyczynę przerwania terapii wskazywano: zakończenie planowanego czasu leczenia ZOL (19% pacjentek, n=15), spadek wydolności nerek (14% pacjentek, n=11), ryzyko wystąpienia martwicy kości żuchwy (12% pacjentek, n=10), wystąpienie martwicy kości żuchwy (10% pacjentek, n=8) oraz progresja pierwotnego guza (10% pacjentek, n=8).

W momencie diagnozy przerzutów raka piersi do kości, ból kości występował u 79% pacjentek (n=1117). Spośród wszystkich pacjentek z przerzutami do kości (n=1408), u 14% (n=194) komplikacje kostne stwierdzono w momencie diagnozy i 78% spośród nich (n=152) doświadczało, w ocenie onkologa, umiarkowanego do silnego bólu kości. Z 1214 pacjentek, które nie miały komplikacji kostnych w momencie diagnozy przerzutów raka piersi do kości, u 38% z nich (n=462) doświadczało, w ocenie onkologa, umiarkowanego do silnego bólu kości.

W momencie zbierania danych (średnio 11,2 miesiąca od diagnozy przerzutów raka piersi do kości), ból kości występował u 68% pacjentek (n=958), z czego u 20% pacjentek występował ból umiarkowany do silnego. Prawie wszystkie pacjentki doświadczające bólu kości (97% pacjentek, n= 927) stosowało leki przeciwbólowe, w tym 42% (n=398) nie-opioidowe leki przeciwbólowe i 28% (n=266) silne opioidowe leki przeciwbólowe. Większość pacjentek stosujących leki przeciwbólowe (n=927) było leczonych BMA (89%, n=829).

Spośród 1408 pacjentek z przerzutami raka piersi do kości, „Patient Self-Completion Form” uzupełniły 392 chore. W publikacji nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących wyników ankiet przeprowadzonych wśród pacjentek z rozróżnieniem na stosowany BMA. Wskazano jedynie, iż pacjentki stosujące BMA (n=331) miały statystycznie niższe wyniki oceny bólu względem pacjentek nie leczonych BMA (n=55) dla: wskaźnika nasilenia bólu (2,7 [95%CI: 2,49-2,91] vs. 3,5 [2,93-4,07]; p=0.004) oraz wpływu bólu na funkcjonowanie (3,2 [2,96-3,44] vs. 3,8 [3,16-4,44]; p=0.036).

Henry 2018

Publikacja Henry 2018 opisano badanie retrospektywne przeprowadzone w 2015 r. na podstawie analizy dokumentacji pacjentów (kobiety, ≥18 r.ż.) z zaawansowanym (IIIB-IV) rakiem piersi (N=1 276) z przerzutami do kości (n=485) (populacja amerykańska). Wśród pacjentów leczonych BMA, 42% (140/337) otrzymywało denosumab⁶. Mediana okresu leczenia denosumabem wyniosła 3 miesiące.

Punkty końcowe oceniano zarówno z perspektywy personelu medycznego, jak i pacjenta. Oceniano zastosowanie BMA u pacjentów z przerzutami wraz z analizą decyzji lekarza o zastosowaniu terapii w ciągu 3

⁶ 48% pacjentów otrzymało kwas zoledronowy, 8% kwas pamidronowy, po 1% kwas kłodronowy i ibandronowy

miesiący i ponad 3 miesiący od zdiagnozowania przerzutów. Ponadto, w badaniu raportowano powody niezastosowania BMA, wybór poszczególnych BMA, szczegóły dotyczące dawkowania, przerwania lub zmiany terapii (na inny BMA) oraz nasilenie bólu kostnego (łagodny, umiarkowany, silny)⁷ przy pomocy narzędzia Brief Pain Inventory (BPI). Poniżej opisano jedynie wyniki dla punktów końcowych dotyczących pacjentów otrzymujących denosumab.

Decyzja o wyborze denosumabu jako leczenia I linii w przerzutach kości opierała się głównie na dowodach długoterminowego bezpieczeństwa (45/140, 332%), skuteczności klinicznej w opóźnieniu wystąpienia zdarzeń kostnych (43/140, 31%), skuteczności w redukcji liczby i/lub ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych (25/140, 18%) oraz niższego ryzyka wystąpienia toksyczności związanej z nerkami (11/140, 8%). 12% pacjentów (17/140) przerwało leczenie denosumabem. Wśród powodów przerwania terapii raportowano: progresję guza pierwotnego (8/17, 47%) oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarza (2/17, 12%).

Cortellini 2018

W publikacji Cortellini 2018 opisano retrospektywną wielośrodkową analizę dotyczącą stosowania w praktyce denosumabu w leczeniu przerzutów do kości u pacjentów z rakiem piersi. Denosumab podawano w podskórnych iniekcjach, w dawce 120 mg co 4 tygodnie. Rekomendowano codzienną doustną suplementację wapnia (≥ 500 mg) i witaminy D ($\geq 1\,000$ U). Wszyscy pacjenci jednocześnie otrzymywali swoiste leczenie przeciwnowotworowe, chemioterapię lub terapię endokrynną.

Kryteria włączenia do analizy obejmowały: histologicznie potwierdzony rak piersi; potwierdzony radiologicznie co najmniej 1 przerzut do kości; wiek ≥ 18 lat; prawidłowe wyniki hematologiczne, nerkowe i wątrobowe; skorygowane z albuminami stężenie wapnia w surowicy w zakresie: 8,1-10,4 mg/dl; dopuszczano wcześniejsze dożylnie stosowanie bisfosfonianów. Natomiast kryteria wykluczenia obejmowały niedawno (< 3 miesiący) przebyte zabieg chirurgiczny w obrębie jamy ustnej lub nieleczone zapalenie w obrębie przyzębia lub tkanek okołowszczepowych (ang. peri-implant disease).

W badaniu Cortellini 2018 oceniano wystąpienie SRE, przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) oraz czas do nawrotu choroby dotyczącej kości (ang. skeletal recurrence, TSkR) (jedynie w subpopulacji pacjentów z metachronowymi nawrotami do kości).

Dane zbierano w okresie od lipca 2012 r. do sierpnia 2017 r. Mediana ilości podanych cykli denosumabu wyniosła 18,5, a mediana czasu obserwacji wyniosła 33 miesiący.

Do analizy włączono 90 pacjentów (89 kobiet i 1 mężczyznę). Mediana wieku wyniosła 61 lat (zakres 26-91), 27 pacjentów (30%) było wcześniej leczonych bisfosfonianami. U 72 pacjentów (82,2%) pierwsze przerzuty pojawiły się w kościach, a u 18 (20,0%) w narządach trzewnych, 80 pacjentów (88,9%) miało > 1 przerzut do kości, a 35 pacjentów (38,9%) miało przerzuty wyłącznie do kości.

Spośród wszystkich pacjentów, u 17 (18,8%; 95% CI: 11,4 – 28,5) stwierdzono wystąpienie pierwszych SRE: 16 pacjentów wymagało zastosowania radioterapii (ang. radiation therapy) segmentu kości, a u 1 pacjenta stwierdzono patologiczne złamanie. Spośród pacjentów z SRE, u 5 (29,4%) doszło do kolejnych SRE.

Po osiągnięciu mediany czasu obserwacji, nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia pierwszego SRE, natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 40 miesiący (95% CI: 34,0 – 48,0).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności (Cortellini 2018)

Punkt końcowy	Denosumab N = 90
Zdarzenie kostne (SRE) [%]	17 (18,8%) (95% CI: 11,4 - 28,5)
Radioterapia [n (%)]	16 (17,8%)
Patologiczne złamanie [n (%)]	1 (1,1%)
Czas do wystąpienia pierwszego SRE, mediana [mies. (zakres)]	nie osiągnięto (zakres: 1 - 61)
Przeżycie całkowite (OS), mediana [mies. (zakres)]	40,0 (zakres: 1-61) (95% CI: 35,0 - 48,0)
Śmiertelność [n]	38

⁷ Oceniane w 10-stopniowej skali: 1-4: łagodny, 5-6: umiarkowany, 7-10: silny.

W badaniu Cortelli 2018 przedstawiono wyłącznie zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs) specyficzne dla klasy, które mogły być związane ze stosowaniem denosumabu, a nie z równocześnie stosowanym leczeniem. U wszystkich pacjentów była przeprowadzana ocena toksyczności terapii denosumabem (zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v4.0, gdzie stopień 1 (G1) jest najłagodniejszym stanem, a stopień 5 (G5) oznacza śmierć).

Czterech pacjentów (4,4%) przerwało leczenie denosumabem z powodu zdarzeń niepożądanych. Jedynym raportowanym AE w stopniu G3 była hipokaliemia, którą stwierdzono u 1 pacjenta (z całkowitą tyreoidektomią, hiperkaliemia ustąpiła po stosowaniu suplementacji wapniem i witaminą D). W pozostałych przypadkach hipokaliemia była łagodna i ustępowała w krótkim czasie (w ciągu 2 tygodni) po zastosowaniu doustnej suplementacji wapnia i witaminy D, nie towarzyszyły jej żadne powikłania kliniczne. Nie stwierdzono żadnego przypadku martwicy kości (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ), nawet u pacjentów, u których wystąpiły bóle zębów. U 2 pacjentów (3,1%) stwierdzono infekcje stomatologiczne przy braku radiologicznych zmian w strukturze kości.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Analiza bezpieczeństwa (Cortellini 2018)

Punkt końcowy	Denosumab N=90		
	Jakikolwiek stopień n (%)	Stopień G3 n (%)	Stopień G4 n (%)
Dyskontynuacja leczenia denosumabem z powodu zdarzeń niepożądanych	4 (4,4%)	bd	bd
Reakcje ostrej fazy	2 (2,2%)	-	-
Hipokaliemia	17 (18,9%)	1 (1,1%)	-
Hiperkaliemia	1 (1,1%)	-	-
Gorączka	12 (13,3%)	-	-
Ból kości / stawów	24 (26,7%)	-	-
Ból zęba	9 (10,0%)	-	-
Infekcje stomatologiczne	2 (2,2%)	-	-
Martwica kości (ONJ)	0	-	-

Tabela 12. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

dr Katarzyna Pogoda - Onkolog Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie Warszawa
„Denosumab jest skuteczniejszy w porównaniu z zoledronianem w opóźnieniu zdarzeń kostnych. Poza tym nie ma działania nefrotoksycznego, które może pojawić się po dłuższej terapii zoledronianem. Chore na raka piersi leczymy coraz dłużej, również z przerzutami, dlatego warto mieć możliwość z korzystania z leków zmniejszających ryzyko powikłań. Stopeck A.T i wsp. J Clin Onck 2010; 28: 5132-5139”

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Xgeva do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: ból mięśniowo-szkieletowy (raportowany najczęściej) oraz hipokalcemia i duszność. Ponadto do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: martwica kości szczęki, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba oraz nadmierna potliwość.

W ChPL Xgeva zwrócono również uwagę na szczególne populacje pacjentów, tj. na pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub pacjentów dializowanych, u których występowało większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc. W związku z powyższym u pacjentów tych istotna jest kontrola stężenia wapnia i zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D.

Zgodnie z ChPL pacjenci leczeni produktem Xgeva nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

W dniu 26.02.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Xgeva.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Xgeva odnaleziono na stronie URPL. W komunikatach z 2014 i 2015 r. wskazano na ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemii podczas leczenia produktem Xgeva [URPL 2015, URPL 2014]. Natomiast, w komunikacie z 2018 r. zwrócono uwagę na częstsze występowanie nowych pierwotnych nowotworów złośliwych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Xgeva w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zolendronowym (skumulowana częstość występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych w ciągu 1 roku, odpowiednio: 1,1% vs 0,6%). [URPL 2018]

Dodatkowo według FDA Adverse Events Reporting System (FAERS)⁸ w ciągu 8 lat (2011 – 2018) raportowano łącznie 14 709 przypadków działań niepożądanych, w tym 12 222 ciężkich i 3 497 zgonów, które mogą być związane z podaniem produktu Xgeva. Wśród najczęściej raportowanych wystąpiły: martwica kości żuchwy (20%), zgon (19%), hospitalizacja i hipokalcemia (po 6%). [FAERS 2018]

⁸ Dane obejmują okres do 31 grudnia 2018 i dotyczą wszystkich zgłaszanych przez personel i/lub pacjentów reakcji, które mogą być związane z podaniem leku <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> (data dostępu: 26.02.2019 r.)

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xgeva został zarejestrowany do stosowania m.in. w zapobieganiu powikłaniom kostnym u osób dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.

EMA w swoim ostatnim raporcie oceniającym produkt Xgeva wskazała, że do korzyści związanych z jego stosowaniem należy opóźnienie wystąpienia zdarzeń kostnych. Natomiast jego ryzyko polega na występowaniu ciężkich działań niepożądanych, hipokalcemii czy martwicy kości żuchwy.

Zgodnie z raportem EMA, uznano, że korzyści (związane z opóźnieniem wystąpienia zdarzeń kostnych) przewyższają ryzyko wynikające z zastosowania produktu Xgeva u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi z zajęciem kości [AR EMA 2018].

Tabela 13. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii eksperta

dr Katarzyna Pogoda - Onkolog Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie Warszawa
„Denosumab wydaje się być lekiem bezpiecznym i wskazanym u chorych na raka piersi z przerzutami do kośćca. Jest lepszym wyborem niż zoledronian, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek. Stopeck A.T i wsp. J Clin Onck 2010; 28: 5132-5139”

9. Konkurencyjność cenowa

Stwierdzono brak alternatywnego leczenia dla wnioskowanej populacji (patrz rozdz. 11. niniejszego opracowania). Koszty związane ze stosowaniem ocenianej technologii przedstawiono w rozdz. 10. niniejszego opracowania

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby denosumab przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi:

- 200-300 osób rocznie (pacjenci z przede wszystkim powikłaniami po leczeniu zoledronianem) wg dr Katarzyny Pogody (onkolog, Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa).

W zleceniu MZ wskazano, iż planowany okres terapii denosumabem wynosi 3 miesiące, jednakże wartość netto wnioskowanej terapii przedstawiono w odniesieniu do trzech opakowań leku Xgeva, co odpowiada 9 tygodniom terapii (3 cyklom). W związku z tym, w niniejszym opracowaniu oszacowano również koszt terapii denosumabem za 12 tygodni (3 miesiące, 4 cykle) leczenia.

Koszty terapii denosumabem 1 pacjenta przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 3 cykli leczenia (3 podania co 3 tygodnie) wynosi ████████ PLN netto. Natomiast, zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji, koszt 3 miesięcznej terapii tym lekiem wynosi: ████████ PLN. W drugim wariantcie zastosowano cenę denosumabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 3 cykli leczenia wyniósł 4 163,64 PLN brutto, a koszt 3 miesięcznej terapii: 5 551,51 PLN brutto. W trzecim wariantcie koszt 3 cykli leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-XI.2018 r., przy której wyniósł on 4 015,45 PLN, a koszt 3 miesięcznej terapii: 5 353,93 PLN brutto.

Koszty terapii denosumabem populacji docelowej (200-300 pacjentów) w ww. wariantach wyniosły odpowiednio:

- za 3 cykle: ████████ PLN (wg zlecenia MZ), 832,73 tys. – 1,25 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 803,09 tys. – 1,20 mln PLN (wg komunikatu NFZ);
- za 12 tygodni (3 miesiące): ████████ PLN (wg zlecenia MZ), 1,11 mln – 1,67 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 1,07 mln – 1,61 mln PLN (wg komunikatu NFZ);
- za roczną terapię: ████████ PLN (wg zlecenia MZ), 4,81 mln – 7,22 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 4,64 mln – 6,96 mln PLN (wg komunikatu NFZ).

Tabela 14. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

Koszt denosumabu [PLN]			
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (netto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto) ^A	na podstawie komunikatu NFZ (brutto) ^B
na 1 pacjenta za 3 cykle	██████	4 163,64	4 015,45
na 200-300 pacjentów za 3 cykle	████████████████	832 728,00 – 1 249 092,00	803 090,13 – 1 204 635,20
na 1 pacjenta za 12 tyg. leczenia (4 cykle)	██████	5 551,52	5 353,93
na 200-300 pacjentów za 12 tyg. leczenia (4 cykle)	████████████████	1 110 304,00 – 1 665 456,00	1 070 786,84 – 1 606 180,27
na 1 pacjenta za roczną terapię (52 tyg.)	██████	24 056,59	23 200,38
na 200-300 pacjentów za roczną terapię (52 tyg.)	████████████████	4 811 317,33 – 7 216 976,00	4 640 076,33 – 6 960 114,49

^A uwzględniono wysokość limitu finansowania wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1.03.2019 r.

^B komunikat DGL za okres styczeń-listopad 2018 r.

^C obliczenia własne analityków Agencji

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W Agencji w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu raka piersi w fazie rozsiewu - przerzutów r na obszar kośćca, w dniu 19.02.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) https://ptok.pl/strona_glowna
- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
- European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) <https://www.eusoma.org/#>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>

Ww. wytycznych klinicznych poszukiwano także w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych, opisanego w rozdziale 6 niniejszego opracowania. W niniejszym opracowaniu uwzględniono wytyczne i rekomendacje kliniczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych klinicznych: 1 polskie (PUO 2018), 2 europejskie (ESMO 2014, ESMO 2018) 2 amerykańskie (NCCN 2018, ASCO 2017) oraz 1 japońskie (JSMO/JOA/JUA/JSRO 2016). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
PTOK 2018 (Polska)	<p><u>Leczenie wspomagające w przerzutach kostnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z przerzutami do kości od momentu rozpoznania należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniany, denosumab) (I, A); • Podstawą kwalifikacji do stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny jest rozpoznanie przerzutów w kościach w badaniu radiologicznym (RTG, TK). Leków tych nie należy stosować na podstawie stwierdzenia zmian wyłącznie w scyntygrafii (II, A); • Leki modyfikujące metabolizm kostny można łączyć z leczeniem przeciwnowotworowym (III, A); • Leki modyfikujące metabolizm kostny należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D (II, A); • Przed rozpoczęciem stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy przeprowadzić sanację jamy ustnej (IV, A); • Podczas stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy w miarę możliwości unikać zabiegów dentystycznych naruszających ciągłość błony śluzowej. W przypadku konieczności wykonania takiego zabiegu należy przerwać stosowanie bisfosfonianów na co najmniej 4 tygodnie przed i 4 tygodnie po zabiegu. Co 2–3 miesiące należy oceniać wydolność nerek (stężenie kreatyniny), a w przypadku podejrzenia martwicy kości żuchwy i/lub szczęki wykonać badanie jamy ustnej oraz panoramiczne zdjęcie RTG (IV, A); <p><i>Jakość naukowych dowodów: I - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i / lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C - wskazania określone indywidualnie.</i></p>
ESMO 2014/2018 (Europa)	<p>ESMO 2018</p> <p><u>Przerzuty do kości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z przewlekłym i umiejscowionym bólem związanym z przerzutami do kości konieczne jest wykonanie badań radiologicznych w celu oceny czy możliwe jest wystąpienie złamania kości. Jeżeli wystąpienie złamania kości długiej jest prawdopodobne, lub już nastąpiło, konieczne jest przeprowadzenie konsultacji ortopedycznej, ponieważ leczeniem z wyboru może być zastosowanie

	<p>chirurgicznej stabilizacji, po której zwykle stosuje się RT. W przypadku stwierdzenia braku wyraźnego ryzyka złamania, leczeniem z wyboru jest RT (I/A, poziom zgodności ekspertów 96%);</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych, mogących wskazywać na kompresję rdzenia kręgowego. Badania radiologiczne powinny obejmować miejsce wystąpienia objawów oraz rejony przyległe. Badaniem z wyboru jest obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Przed przeprowadzeniem chirurgicznej dekompresji konieczne może być uzyskanie opinii/oceny neurochirurgicznej lub ortopedycznej. Jeżeli wykonanie dekompresji/stabilizacji nie jest możliwe, leczeniem z wyboru jest RT. Możliwe jest również przeprowadzenie wertebroplastyki (I/B, poziom zgodności ekspertów 100%); Czynniki modyfikujące metabolizm kości (bisfosfoniany, denosumab) w połączeniu z innym leczeniem systemowym powinny być rutynowo stosowane u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i przerzutami do kości (I/A, poziom zgodności ekspertów 95%); Trzymiesięczna terapia kwasem zoledronowym nie wykazuje przewagi nad standardowa miesięczna terapia tą substancją (I/B, poziom zgodności ekspertów 95%); Zastosowanie suplementacji wapnia oraz witaminy D3 jest obowiązkowe, chyba że występują przeciwwskazania (I/A, poziom zgodności ekspertów 95%); <p><i>Poziom dowodów (od I (najwyższy) do V (najniższy)) i stopień rekomendacji (od A (najwyższy) do D (najniższy)) zastosowano zgodnie z American Society of Clinical Oncology. Stwierdzenia bez nawiasów uznano za standard praktyki klinicznej przez ekspertów.</i></p> <p>ESMO 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie kwasem zoledronowym lub denosumabem powinno być stosowane u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i przerzutami do kości, niezależnie od występowania objawów (nie przedstawiono siły dowodów i siły rekomendacji);
<p>NCCN 2018 (USA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z przerzutami raka piersi do kości należy zastosować denosumab, kwas zoledronowy lub kwas pamidronowy wraz z suplementacją wapnia oraz witaminy D w połączeniu z chemioterapią (CTH) lub hormonoterapią (HTH) jeżeli spodziewany czas przeżycia wynosi ≥ 3 miesiące (Kategoria 1); Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni wykonać badania stomatologiczne i jeżeli jest wymagane wykonać stomatologiczne leczenie zachowawcze (Kategoria 2A); Optymalny schemat leczenia kwasem zoledronowym to raz w miesiącu przez pierwszy rok a następnie raz na trzy miesiące (Kategoria 2A); <p><i>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna;</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <ul style="list-style-type: none"> * W wytycznych przedstawiono również różne sposoby dawkowania poszczególnych leków, z których składają się poszczególne schematy.
<p>ASCO 2017 (USA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z przerzutami raka piersi do kości, u których wystąpiło uszkodzenie kości rekomenduje się zastosowanie leków modyfikujących metabolizm kości (BMA, ang bone-modifying agents). Poszczególne BMA są rekomendowane z taką samą siłą; W przypadku planowania długotrwałej terapii BMA należy wziąć pod uwagę: mechanizm działania, wady i zalety poszczególnych preparatów; Przy podawaniu BMA u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 60 ml/m nie jest wymagane dostosowywanie dawki, czasu podania lub odstępów między podaniami leków. Należy monitorować poziom kreatyniny przy każdym dożylnym podaniu bisfosfonianów; Podczas leczenia denosumabem pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/m lub dializowanych, należy wykonywać szczegółową diagnostykę hipokalcemii; Przed rozpoczęciem leczenia BMA należy wykonać diagnostykę i ewentualnie wymagane zachowawcze leczenie stomatologiczne; Zastosowanie biochemicznych markerów do monitorowania terapii BMA nie jest zalecane w rutynowej praktyce;

	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni kwasem zoledronowym powinni otrzymywać dożylną dawkę 4 mg we wlewie trwającym nie krócej niż 15 min, co 12 tygodni lub co 3-4 tygodnie. (poziom dowodów wysoki, siła rekomendacji silna); • Działanie przeciwbólowe BMA jest umiarkowane i nie powinny być one stosowane samodzielnie w leczeniu bólu. Przy leczeniu bólu należy zastosować postępowanie zgodne z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi terapii wspomagającej i leczenia bólu. (poziom dowodów niski, siła rekomendacji słaba). <p><i>Metodyka: przegląd systematyczny piśmiennictwa, opinie panelu ekspertów; Poziom dowodów: wysoki lub niski, siła rekomendacji: silna lub słaba.</i></p>
JSMO/JOA/JUA/JSRO 2016 (Japonia)	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z przerzutami raka piersi do kręgosłupa leczeniem z wyboru jest RT lub HTH, a dopiero następnie leczenie chirurgiczne (Rekomendacja słaba, poziom dowodów B); • Istnieją silne przesłanki wskazujące, iż terapia denosumabem, kwasem zoledronowym lub kwasem pamidronowym ogranicza występowanie SRE (rekomendacja silna, poziom dowodów A). <p><i>Poziom dowodów: od A (najwyższy) do D (najniższy), siła rekomendacji: wysoka lub niska;.</i></p>

Denosumab został wymieniony we wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych razem z bisfosfonianami (kwasem zoledronowym, kwasem pamidronowy) jako leki modyfikujące metabolizm kostny, które zaleca się do stosowania u wszystkich pacjentów z przerzutami raka piersi do kości. Podczas leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kości należy stosować suplementację preparatami wapnia i witaminą D oraz regularnie sprawdzać poziom wapnia we krwi. W trakcie leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kości można prowadzić również przeciwnowotworowe leczenie systemowe. Przed rozpoczęciem leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kości należy przeprowadzić diagnostykę i leczenie stomatologiczne.

Tabela 16. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Technologie alternatywne	dr Katarzyna Pogoda - Onkolog Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej – Curie Warszawa
obecnie stosowane w Polsce	„Obecnie stosuje się kwas zoledronowy (4 mg iv) podawany co 1-3 miesiące dożylnie. Rzadziej sięga się po pamidronian (90 mg co 4 tyg.) lub klodronian (1,6 g dziennie).”
najtańsze	„Wymienione wyżej bisfosfoniany są refundowane u chorych na raka piersi z przerzutami w kości. Cena zoledronianu bez refundacji to około 120 PLN, cena pamidronianu i klodronianu jest większa (~380 PLN).”*
najskuteczniejsze	„Z uwagi na refundację obecnie najczęściej stosuje się kwas zoledronowy. Zoledronian jest bardziej skuteczny niż pamidronian w zapobieganiu zdarzeniom kostnym. Rosen i wsp. Cancer 2004; 100: 36-43”
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„W wytycznych PTOK z 2018 r. u chorych na raka piersi z przerzutami w kośćcu od momentu rozpoznania należy stosować bisfosfoniany lub denosumab. Takie same stanowisko prezentuje ESMO. Jassem J., Krzakowski M. i wsp. Breast cancer. Oncol Clin Pract 2018; 14; Coleman R I wsp. Ann Oncol 2014; 25: 124-137”

* Klodronian nie jest aktualnie refundowany – komentarz analityka Agencji

Według eksperta klinicznego ankietowanych przez Agencję, w Polsce u chorych z przerzutami raka piersi do kości, obecnie stosuje się bisfosfoniany, które są również najtańszą terapią. Jako najskuteczniejszą i rekomendowaną terapię wskazano bisfosfoniany i denosumab.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla denosumabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty raka piersi na obszar kośćca.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.2.2019 r. w rozpoznaniu rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty raka piersi na obszar kośćca aktualnie refundowane są następujące substancje czynne:

- Acidum zoledronicum (kwas zoledronowy) w ramach grupy limitowej: 146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- Dinatrii pamidronas (kwas pamidronowy) w ramach grupy limitowej: 146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy – w wskazaniu: nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych

Spośród wskazanych w wytycznych cząsteczek, które można stosować w leczeniu przerzutów raka piersi do kości, aktualnie jedynie kwas klodronowy nie jest w Polsce refundowany. Jego zarejestrowane wskazania to hiperkalcemia w chorobach nowotworowych oraz osteoliza spowodowana chorobą nowotworową. Należy zwrócić uwagę, iż jest on jednym z leków z grupy bisfosfonianów i ma identyczny mechanizm działania jak refundowane preparaty kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego.

W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Cortellini 2018 Cortellini A., Coccione V., Irelli A., et al.: The possible different roles of denosumab in prevention and cure breast cancer bone metastases: A 'hypothesis-generator' study from clinical practice. *Oncol Lett* 2018; 16: 7195-7203.
- Henry 2018 Henry D, et al., Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in the United States, *Curr Med Res Opin.* 2019 Mar; 35(3): 375-381
- Moos 2018 Moos R., Body JJ., Rider A., Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries, *Journal of Bone Oncology* 11 (2018) 1–9
- Stopeck 2016 Stopeck AT, et al., Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer, *Support Care Cancer.* 2016 Jan; 24(1): 447-55

Rekomendacje kliniczne

- ASCO 2017 Poznak C.V., Somerfield M.R., Barlow W.E.; Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update, *Journal Of Clinical Oncology* (2017) 35:3978-3986;
- ESMO 2014 R. Coleman¹, J. J. Body, M. Aapro, P. Hadji & J. Herrstedt on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines; *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii124–iii137, 2014
- ESMO 2018 Cardoso F, et al., 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer, *Ann Oncol.* 2018 Aug 1;29(8):1634-1657
- JSMO/JOA/ JUA/JSRO 2016 H Shibata, S Kato, I Sekine; Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology; *Oncology.* ESMO Open 2016;1:e000037. doi:10.1136/esmoopen-2016-000037
- NCCN 2018 Breast Cancer – NCCN Clinical Practice, version 3.2018 – 10/25/2018
- PTOK 2018 Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Bilewicz B., et al.: Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027

Pozostałe publikacje

- AR EMA 2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Xgeva International non-proprietary name: denosumab, 22.02.2018, EMA/CHMP/333703/2018
- ChPL Xgeva Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 28.02.2019 r.)
- FAERS 2018 FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard: Perjeta <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> (data dostępu: 26.02.2019 r.)
- Ford 2011 Ford J, Cummins E, Sharma P, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. Aberdeen HTA Group, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/6>
- KRN 2016 Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl>
- Krzakowski 2011 Krzakowski M, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2011.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.
- Stanisławowski 2009 Stanisławowski M, Kmiec Z. Udział RANK, RANKL i OPG w osteolizie towarzyszącej nowotworom. *Postępy Hig Med Dosw* 2009; 63: 234-241.
- Szczeklik 2014 Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2014. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2014

URPL 2014	Denosumab 120 mg (Xgeva): Aktualizacja druków informacyjnych w celu zmniejszenia wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy i hipokalcemii, 21.08.2014 r.
URPL 2015	Denosumab (Xgeva) i ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki: nowe przeciwwskazanie i wdrożenie karty przypominającej dla pacjenta w celu zmniejszenia ryzyka, 02.06.2015 r.
URPL 2018	Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia nowych pierwotnych nowotworów złośliwych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xgeva (denosumab), Amgen Biotechnologia Sp. z o.o. 16.05.2018 r.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#42	Search (((("Bone and Bones"[Mesh])) OR (((bone[Title/Abstract] OR bones[Title/Abstract] OR Condyle[Title/Abstract] OR Condyles[Title/Abstract]))) AND (((((((Mammar*[Title/Abstract] OR (Breast*[Title/Abstract] OR "Breast"[Mesh]))) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]))) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((Denosuma*[Title/Abstract] OR Xgeva[Title/Abstract] OR Prolia[Title/Abstract] OR AMG 162[Title/Abstract] OR AMG162[Title/Abstract] OR amgiva[Title/Abstract] OR "Denosumab"[Mesh])) AND (((Metastases[Title/Abstract] OR Metastasis[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])) OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh]))	220
#41	Search ("Bone and Bones"[Mesh]) OR ((bone[Title/Abstract] OR bones[Title/Abstract] OR Condyle[Title/Abstract] OR Condyles[Title/Abstract])	1062364
#40	Search ((bone[Title/Abstract] OR bones[Title/Abstract] OR Condyle[Title/Abstract] OR Condyles[Title/Abstract])	685966
#39	Search "Bone and Bones"[Mesh]	576886
#36	Search (((((((Mammar*[Title/Abstract] OR (Breast*[Title/Abstract] OR "Breast"[Mesh])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((Denosuma*[Title/Abstract] OR Xgeva[Title/Abstract] OR Prolia[Title/Abstract] OR AMG 162[Title/Abstract] OR AMG162[Title/Abstract] OR amgiva[Title/Abstract] OR "Denosumab"[Mesh])) AND (((Metastases[Title/Abstract] OR Metastasis[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])) OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh]))	224
#35	Search (((Metastases[Title/Abstract] OR Metastasis[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])) OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh]	411683
#34	Search (((Metastases[Title/Abstract] OR Metastasis[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])) OR "Neoplasms"[Mesh])	313289
#33	Search (Metastases[Title/Abstract] OR Metastasis[Title/Abstract])	319458
#32	Search "Neoplasm Metastasis"[Mesh]	191456
#29	Search (((((((Mammar*[Title/Abstract] OR (Breast*[Title/Abstract] OR "Breast"[Mesh])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])) AND (((Denosuma*[Title/Abstract] OR Xgeva[Title/Abstract] OR Prolia[Title/Abstract] OR AMG 162[Title/Abstract] OR AMG162[Title/Abstract] OR amgiva[Title/Abstract] OR "Denosumab"[Mesh]))	352
#28	Search (((Mammar*[Title/Abstract] OR (Breast*[Title/Abstract] OR "Breast"[Mesh])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])) OR "Breast Neoplasms"[Mesh])	398235
#27	Search (((Mammar*[Title/Abstract] OR (Breast*[Title/Abstract] OR "Breast"[Mesh])) AND (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]))	364313
#26	Search (Mammar*[Title/Abstract] OR (Breast*[Title/Abstract] OR "Breast"[Mesh])	471984
#25	Search Mammar*[Title/Abstract]	69629
#23	Search (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh])	3881623
#22	Search (((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract])	2762339
#21	Search "Neoplasms"[Mesh]	3134656
#18	Search (Breast*[Title/Abstract] OR "Breast"[Mesh])	428899
#17	Search Breast*[Title/Abstract]	419811
#16	Search "Breast"[Mesh]	43637
#13	Search "Breast Neoplasms"[Mesh]	272182
#10	Search (((((((Denosuma*[Title/Abstract] OR Xgeva[Title/Abstract] OR Prolia[Title/Abstract] OR AMG 162[Title/Abstract] OR AMG162[Title/Abstract] OR amgiva[Title/Abstract])) OR "Denosumab"[Mesh])	2509

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Search (((((Denosuma*[Title/Abstract]) OR Xgeva[Title/Abstract]) OR Prolia[Title/Abstract]) OR AMG 162[Title/Abstract]) OR AMG162[Title/Abstract]) OR amgiva[Title/Abstract]	2316
#8	Search amgiva[Title/Abstract]	0
#7	Search AMG162[Title/Abstract]	4
#6	Search AMG 162[Title/Abstract]	34
#5	Search Prolia[Title/Abstract]	41
#4	Search Xgeva[Title/Abstract]	22
#3	Search Denosuma*[Title/Abstract]	2301
#2	Search "Denosumab"[Mesh]	1317

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp denosumab/	7410
2	"denosuma*".ab,kw,ti.	4537
3	Xgeva.ab,kw,ti.	44
4	Prolia.ab,kw,ti.	99
5	amgiva.ab,kw,ti.	0
6	AMG 162.ab,kw,ti.	39
7	AMG162.ab,kw,ti.	12
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	4566
9	1 or 8	7740
10	exp breast cancer/ or breast tumor/	447129
11	exp neoplasm/ or exp benign neoplasm/ or exp congenital tumor/ or exp cystic neoplasm/ or exp experimental neoplasm/ or exp fetal tumor/ or exp giant cell tumor/ or exp incidentaloma/ or exp malignant neoplasm/ or exp metastasis/ or exp mixed tumor/ or exp "neoplasms of uncertain behavior"/ or exp neoplasms subdivided by anatomical site/ or exp paraneoplastic syndrome/ or exp "precancer and cancer-in-situ"/ or exp pseudo-meigs syndrome/ or exp radiation induced neoplasm/ or exp tumor syndrome/	3603003
12	exp malignant neoplasm/	2793095
13	11 or 12	3603003
14	"tumor*".ab,kw,ti.	1610376
15	"cancer*".ab,kw,ti.	2144696
16	"neoplasm*".ab,kw,ti.	224725
17	"carcinoma*".ab,kw,ti.	721065
18	14 or 15 or 16 or 17	3269508
19	13 or 18	4317718
20	exp breast/	77217
21	"breast*".ab,kw,ti.	527153
22	"Mammar*".ab,kw,ti.	64895
23	21 or 22	563566
24	20 or 23	568885
25	19 and 24	463331
26	10 or 25	540411

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
27	9 and 26	1591
28	exp metastasis/	525011
29	Metastases.ab,kw,ti.	196043
30	Metastasis.ab,kw,ti.	289613
31	29 or 30	423325
32	28 or 31	621874
33	27 and 32	1089
34	exp bone/	562484
35	"bone*".ab,kw,ti.	787428
36	"Condyl*".ab,kw,ti.	24598
37	35 or 36	805202
38	34 or 37	1136410
39	33 and 38	868

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Denosumab] explode all trees	221
#2	Denosuma*):ti,ab,kw OR (Xgeva):ti,ab,kw OR (Prolia):ti,ab,kw OR (amgiva):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	589
#3	(AMG162):ti,ab,kw AND (AMG 162):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#4	#2 OR #3	589
#5	#4 OR #1	589
#6	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11289
#7	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	68255
#8	(cancer*):ti,ab,kw OR (tumor*):ti,ab,kw OR (neoplasm*):ti,ab,kw OR (carcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	148804
#9	#7 OR #8	157078
#10	MeSH descriptor: [Breast] explode all trees	674
#11	(breast*):ti,ab,kw OR (Mammar*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36703
#12	#10 OR #11	36710
#13	#12 AND #9	28150
#14	#6 OR #13	28150
#15	#14 AND #5	100

13.2. Diagram selekcji badań

