



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Xgeva (denosumab)**  
**we wskazaniu:**

**rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61)**  
**– rozsiew do układu kostnego**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.124.2020

Data ukończenia: 15.10.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>BCE</b>	ekwiwalent kolagenu kostnego (ang. bone collagen equivalent)
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>Cr</b>	kreatynina (ang. creatinine, CR)
<b>CRPC</b>	rak gruczołu krokowego z opornością na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer)
<b>CSPC</b>	rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. castration-sensitive prostate cancer)
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EBRT</b>	napromienianie wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy)
<b>ECOG</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESTRO</b>	European Society for Radiotherapy & Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HR</b>	hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>mCRPC</b>	przerzutowy rak gruczołu krokowego z opornością na kastrację (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NTx</b>	n-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. Collagen Type I Crosslinked N-telopeptide).

<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>PLC, PLA</b>	placebo
<b>PSA</b>	antygen gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RANK-L</b>	białko uczestniczące w metabolizmie kości, należące do rodziny czynników martwicy nowotworów (ang. Receptor Activator for Nuclear Factor $\kappa$ B Ligand)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
<b>REK</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RGK</b>	rak gruczołu krokowego
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RT</b>	radioterapia
<b>SIOG</b>	International Society of Geriatric Oncology
<b>SRE</b>	zdarzenia nieporządne związane z układem kostnym (ang. skeletal related events)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa – Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 r., poz. 944)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>19</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>22</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>23</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>24</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	27

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Xgeva (denosumab)** roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 120 mg/1,7 ml we wskazaniu: leczenie raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

Wcześniejsze leczenie pacjenta według informacji na załączniku do wniosku MZ obejmowało:

- Leczenie hormonalne (kastracja farmakologiczna),
- Zytiga (abirateron),
- Docetaksel + Encorton (leczenie skojarzone: docetaxel + prednizon), leczenie zakończono z powodu polineuropatii G3,
- Zomikos (kwas zoledronowy), leczenie zakończono ze względu na wzrost wartości kreatyniny.

W ostatnich 3 latach produkt leczniczy Xgeva był raz przedmiotem oceny w Agencji w ramach RDTL. Oceniano niniejszy produkt leczniczy we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty raka piersi na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) (nr raportu: OT.422.16.2019). Poza tym w 2012 r. przedmiotem oceny Agencji był wniosek refundacyjny, dotyczący zastosowania denosumabu we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości (nr raportu: AOTM-OT-4350-7/2012).

Lek Xgeva (denosumab) jest aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości, w ramach chemioterapii.

Oceniana technologia medyczna mieści się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Xgeva.

## Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. Rak gruczołu krokowego (syn. rak stercza, rak prostaty) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Natomiast w Polsce, stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

W 2015 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosił 43,8/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4 876 zgonów).

Nowotwór ten bardzo rzadko ujawnia się przed 50. rokiem życia, a ponad połowa chorych w momencie rozpoznania ma co najmniej 70 lat. Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie została jeszcze dobrze poznana. Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest predyspozycja dziedziczna. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest wiek, a następnie rasa czarna, otyłość i dieta wysokotłuszczowa oraz narażenie na androgeny. Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem –1-3 lat.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono 2 przeglądy systematyczne – Seal 2013 oraz Mackiewicz-Wysocka 2012. W badaniu włączonym do niniejszych przeglądów (Fizazi 2011) oceniano denosumab w porównaniu do kwasu zoledronowego w populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, w większości przypadków opornego na kastrację (w niniejszym badaniu nie wskazano na linię leczenia, w której denosumab został zastosowany).

W wyniku przeglądu odnaleziono także jedno badanie RCT (Fizazi 2009), które było włączone do jednego z dwóch wymienionych powyżej przeglądów systematycznych, a gdzie poddawano ocenie denosumab oraz kwas

zoledronowy, m.in. w populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami (jak w niniejszym problemie decyzyjnym). Z tego względu zdecydowano o włączeniu do przeglądu niniejszego badania RCT.

Celem przeglądu systematycznego Seal 2013 było zestawienie najnowszych opcji terapeutycznych w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, także ze rozsiewem do kości, z uwzględnieniem ich wpływu na przeżycie pacjentów. Do przeglądu systematycznego Seal 2013 włączono łącznie 36 publikacji, w tym jedno badanie, odnoszące się do wnioskowanego wskazania (rak gruczołu krokowego z rozsiewem do kości) – Fizazi 2011, gdzie porównywano denosumab z kwasem zoledronowym. Do analizy skuteczności w badaniu Fizazi 2011 zakwalifikowano 1 904 pacjentów, z których 950 przypisano do ramienia denosumabu i 951 do grupy otrzymującej kwas zoledronowy. W niniejszym badaniu mediana czasu do pierwszego zdarzenia kostnego w badaniu wyniosła 20,7 miesiący (95%CI: 18,8-24,9) w przypadku denosumabu w porównaniu z 17,1 miesiąca (95%CI: 15,0-19,4) w przypadku kwasu zoledronowego (HR=0,82, 95%CI: 0,71–0,95; p=0,0002 dla non-inferiority, p=0,008 dla superiority). Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu Fizazi 2011 odnotowano u 594 pacjentów (63%) przyjmujących denosumab i 568 pacjentów (60%) przyjmujących kwas zoledronowy. Więcej przypadków hipokalcemii wystąpiło w grupie denosumabu (121 [13%]) niż w grupie kwasu zoledronowego (55 [6%]; p<0,0001). Martwica kości szczęki występowała rzadko (22 [2%] vs 12 [1%]; p=0,09).

Z kolei celem przeglądu systematycznego Mackiewicz-Wysocka 2012 było podsumowanie wyników badań leków modulujących tkankę kostną stosowanych u pacjentów z nowotworem z przerzutami do kości. Nie podano informacji o liczbie publikacji włączonych do niniejszego przeglądu. Niemniej jednak włączono do przeglądu systematycznego Mackiewicz-Wysocka 2012 dwa badania odnoszące się do wnioskowanego wskazania – Fizazi 2009 oraz Fizazi 2011. Badanie Fizazi 2009 zostało opisane poniżej, a wyniki badania Fizazi 2011 zostały podane przy opisie przeglądu systematycznego Seal 2013. Bezpieczeństwo stosowania denosumabu oceniano wspólnie dla wszystkich włączonych do przeglądu badań, nie tylko dotyczących raka gruczołu krokowego, ale także innych postaci raka z rozsiewem do kości. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 70,4% i 70,8% pacjentów leczonych denosumabem i kwasem zoledronowym. Wykazano, iż denosumab wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaburzenia czynności nerek w porównaniu z kwasem zoledronowym. W przeglądzie wykazano, że żaden z pacjentów leczonych denosumabem nie wymagał zmniejszenia dawki leku, podczas gdy prawie 10% pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej kwas zoledronowy wymagało wstrzymania co najmniej jednej dawki ze względu na wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Hipokalcemia występowała z większą częstością wśród pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym (9,6% vs. 5%).

W badaniu Fizazi 2009 liczba włączonych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczeniem bisfosfonianami wyniosła 50, których następnie podzielono w stosunku 1:1:1 i przydzielono do trzech grup: przyjmujących podskórnie denosumab w dawce 180 mg (n=17), co 4 tygodnie oraz w tej samej dawce, co 12 tygodni (n=16) i otrzymujących bifosfoniany, co 4 tygodnie (n=17). Pierwszorzędnym punktem końcowym był wynik pomiaru kolagenopochodnego markera resorpcji kości w moczu – telopeptydu kolagenu typu I (NTx), wynoszący mniej niż 50 nM BCE/mM Cr w 13 tygodniu badania. Oznaczanie markerów biochemicznych umożliwia wczesne zdiagnozowanie zmian w metabolizmie tkanki kostnej. Po 13 tygodniach interwencji 22 z 32 (69%) pacjentów w ramieniu denosumabu uzyskało stężenie NTx mniejsze niż 50 nM BCE/mM Cr, w porównaniu z 3 na 16 (19%) pacjentami w ramieniu kwasu zoledronowego (bisfosfonian). Drugorzędowym punktem końcowym był wynik pomiaru NTx w 25 tygodniu badania. Po 25 tygodniach interwencji 22 z 32 (69%) pacjentów w ramieniu denosumabu nadal utrzymywało stężenie NTx w moczu poniżej 50 nM BCE/mM Cr, a wśród pacjentów leczonych kwasem zoledronowym 5 na 16 (31%) uzyskało wartość stężenia NTx poniżej 50 nM BCE/mM Cr. W przypadku zdarzeń niepożądanych, w ramieniu denosumabu zanotowano u jednego pacjenta bezobjawową, odwracalną hipofosfatemię 4. stopnia, prawdopodobnie związaną ze stosowaniem denosumabu.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Produkt leczniczy Xgeva (denosumab) 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 ze stosowaniem denosumabu 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 2020].

W niniejszym raporcie nie odniesiono się do pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.



### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na denosumab jako terapię zalecaną w leczeniu pacjentów z rozszewem do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można także zastosować kwas zoledronowy lub dichlorek radu-223.

U wnioskowanego pacjenta nie można zastosować terapii kwasem zoledronowym z uwagi na niepowodzenie wcześniejszej terapii, manifestowanej poprzez wzrost wartości kreatyniny (informacja z załącznika do przedmiotowego wniosku).

Dichlorek radu-223 jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. U wnioskowanego pacjenta nie można zastosować niniejszej technologii medycznej z racji, że pacjent nie spełnia kryteriów kwalifikacji do programu. W załączniku do wniosku MZ jako wcześniejsze leczenie podano następującą informację: „(...) 07.2019 – 02.2020 – Docetaksel + Encorton (zakończono z powodu polineuropatii G3)”, a wśród kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu leczenia raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu-223 należy: „wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii)”. Wyżej wymienione informacje świadczą o braku możliwości zastosowania w niniejszym przypadku finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego dichlorek radu-223.

Zgodnie z art. 47d ust 1 oraz 2 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie: ████████ PLN brutto. Koszt ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wyniesie 4 163,64 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych ceny leków (w tym RSS).

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem otrzymanym dnia 21.09.2020 r., znak PLD.4530.2760.2020.1.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 120 mg/1,7 ml we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „rak gruczołu krokowego rozpoznany w 2016 r., leczenie: MAD (kastracja farmakologiczna), 11.2017 – 06.2019 – Zytiga, 07.2019 – 02.2020 – Docetaksel + Encorton (zakończono z powodu polineuropatii G3).
- w leczeniu przerzutów do kości stosowano Zomikos w dawce 3 mg/wlew – leczenie zakończono ze względu na wzrost wartości kreatyniny”.

Na podstawie informacji zawartych we wniosku do zlecenia MZ o niepowodzeniu terapii hormonalnej (kastracja farmakologiczna) przyjęto, że podtypem raka gruczołu krokowego u wnioskowanego pacjenta jest rak oporny na kastrację (CRPC, ang. castration-resistant prostate cancer).

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 niezasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (SRP 61/2012, REK 51/2012).
- 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  $\leq 60$  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).
- w roku 2019: w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) (art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty raka piersi na obszar kośćca (ICD-10: C50.9). Zarówno Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (SRP 61/2019, REK 19/2019).

Lek Xgeva (denosumab) jest aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości, w ramach chemioterapii.

Dodatkowo w Agencji oceniano również lek Prolia zawierający ocenianą substancję czynną denosumab, jednak należy zwrócić uwagę, że zarejestrowane wskazania tego leku nie obejmują leczenia przerzutów nowotworów do kości:

- 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 (SRP 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 niezasadne objęcie refundacją powyższej technologii medycznej (SRP 43/2016, REK 28/2016).

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. Rak gruczołu krokowego (syn. rak stercza, rak prostaty) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $<50$  ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie: wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA (ang. *prostate-specific antigen*)) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)).

Rak gruczołu krokowego może rozprzestrzeniać się i dawać przerzuty do różnych narządów; ma tendencję do rozprzestrzeniania się do okolicznych węzłów chłonnych lub kości. Kręgosłup, miednica, żebra, kości ramion, kości udowe są głównymi miejscami przerzutów. Podstawowym objawem przerzutów raka prostaty do kości jest ból. Ból może być rezultatem ucisku guza na nerwy lub złamań prowadzących do niestabilności kości. Badanie scyntygraficzne (izotopowe) kości jest standardową metodą wykrywania przerzutów. Jest badaniem wysokoczułym i często wykrywa przerzuty kostne przed pojawieniem się objawów lub zmian w RTG. W niektórych przypadkach, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny i biopsja kości mogą być niezbędne do ustalenia diagnozy przerzutów do kości.

Źródło: <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 23.09.2020 r.), Szczeklik 2018.

### Epidemiologia

W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Natomiast w Polsce, stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

W 2015 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosił 43,8/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4 876 zgonów). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn  $>50$  r.ż.

Źródło: Szczeklik 2018

### Etiologia i patogeneza

Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie została jeszcze dobrze poznana. Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest predyspozycja dziedziczna. U mężczyzn, których krewni pierwszego stopnia (ojciec lub brat) zachorowali na ten nowotwór, ryzyko zachorowania jest dwukrotnie większe od ryzyka występującego u mężczyzn, których krewni nie byli dotknięci tym nowotworem. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest wiek – nowotwór ten najczęściej diagnozowany jest u osób po 65 r.ż. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na  $<10\%$ .

Źródło: Szczeklik 2018

### Rokowanie

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem –1-3 lat.

Źródło: Szczeklik 2018\

### Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości takie, jak w łagodnym rozroście gruczołu krokowego (częstomocz, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu), czasem spotyka się również krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą występować również objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny). U 90% chorych z CRPC stwierdza się obecność przerzutów do kości. Około 5-10% raków stercza wykrywanych jest w stadium zaawansowanym. Pierwszym objawem w tej grupie chorych są zwykle dolegliwości ze strony układu kostnego: ból, ucisk innych wrażliwych struktur, rzadziej złamania wywołane przez przerzuty.

Źródło: RDTL Xtandi (nr OT.422.65.2020), Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne 2004, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 23.09.2020 r.), Szczeklik 2018.

## 2.2. Oceniana technologia

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

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Xgeva; roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml; kod EAN: 59099908817891
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.</li> </ul>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym 1x na 4 tygodnie.
<b>Droga podania</b>	podskórna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Xgeva.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia denosumabem pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C61) dokonano przeszukiwania w bazie informacji medycznej: PubMed (via Medline). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23 września 2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazie 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości	Niezgodne z wskazanym w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	denosumab (DEN) po zastosowaniu bisfosfonianów	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne,</li> <li>• badania retrospektywne,</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: prace pogładowe, listy, przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w języku angielskim i polskim.</li> <li>• Publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/ posterów konferencyjnych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania),</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono 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.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono 2 przeglądy systematyczne – Seal 2013 oraz Mackiewicz-Wysocka 2012. Celem przeglądu systematycznego Seal 2013 było zestawienie najnowszych opcji terapeutycznych w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, także ze rozsiewem do kości, z uwzględnieniem ich wpływu na przeżycie pacjentów. Z kolei celem przeglądu systematycznego Mackiewicz-

Wysocka 2012 było podsumowanie wyników badań leków modulujących tkankę kostną stosowanych u pacjentów z nowotworem z przerzutami do kości. W badaniu włączonym do niniejszych przeglądów (Fizazi 2011) oceniano denosumab w porównaniu do kwasu zoledronowego w populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, w większości przypadków opornego na kastrację.

W wyniku przeglądu odnaleziono także jedno badanie randomizowane (II fazy) z grupą kontrolną: Fizazi 2009, które nie było włączone do wymienionych powyżej przeglądów systematycznych, a gdzie poddawano ocenie denosumab oraz kwas zoledronowy, m.in. w populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczeniem bisfosfonianami. Z tego względu zdecydowano o włączeniu do przeglądu niniejszego badania RCT.

**Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja
<b>Fizazi 2009</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Amgen Inc.</i>	<u>Rodzaj badania:</u> Wieloośrodkowe (26 ośrodków w Europie i w Ameryce Północnej) badanie randomizowane (II fazy) z grupą kontrolną, open-label, porównujące dwie różne dawki denosumabu z bisfosfonianami u pacjentów z różnymi nowotworami z przerzutami do kości. <u>Okres obserwacji:</u> Badanie było prowadzone w okresie: grudzień 2004 r. – styczeń 2008 r.	<u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DEN: 33, w tym:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 16 pacjentów otrzymujących DEN co 12 tyg.,</li> <li>○ 17 pacjentów otrzymujących DEN co 4 tyg.),</li> </ul> </li> <li>• bisfosfoniany: 17</li> </ul>

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w randomizowanym badaniu Fizazi 2009 wykorzystując standardowe narzędzie Cochrane Collaboration (zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook).

**Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB) wg Cochrane Handbook**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
<b>Fizazi 2009</b>	niejasne	niejasne	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niejasne

Wysokie ryzyko wystąpienia błędu wykonania związane było z faktem, że badanie Fizazi 2009 zaprojektowano jako *open-label*.

W publikacji nie opisano metody utajnienia kodu randomizacji oraz szczegółowej metody przydziału do grup, w związku z czym, ryzyko selekcji w obu zakresach zostało ocenione jako niejasne. Niejasne ryzyko związane było również z błędem detekcji – nie wskazano, czy ocena wyników dokonana została z zachowaniem zaślepienia. Ryzyko wystąpienia innych błędów jest niejasne z uwagi na fakt, że badanie Fizazi 2009 było finansowane przez firmę *Amgen Inc.* będącą podmiotem odpowiedzialnym produktu leczniczego zawierającego denosumab.

Ryzyko wystąpienia błędów w zakresie utraty oraz raportowania w badaniu RCT Fizazi 2009, zostało przez analityków Agencji ocenione jako niskie.

### **Ograniczenia badań i analizy**

- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu w populacji docelowej;
- Przeglądy systematyczne włączone do niniejszego opracowania oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR II – patrz. tabela 5. niniejszego raportu. Przegląd systematyczny Seal 2013 oceniono jako przegląd krytycznie niskiej jakości, podobnie jak przegląd systematyczny Mackiewicz-Wysocka 2012;
- W odnalezionych publikacjach nie oceniano jakości życia pacjentów;
- W odnalezionych przeglądach systematycznych nie odnaleziono badań odnoszących się bezpośrednio do przedmiotowej populacji (pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami);



### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 5. Wyniki przeglądów systematycznych dot. DEN w leczeniu rozsiewu do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego

Źródło	Metodyka	Wyniki						
<p><b>Seal 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer HealthCare Pharmaceuticals Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p> <p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd <b>krytycznie niskiej jakości</b></p>	<p><u>Cel:</u> Przegląd leków stosowanych w terapii opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego, ze zmianami w kościach, z uwzględnieniem ich wpływu na przeżycie pacjentów.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline przez PubMed (od 1 stycznia 2004 r. do 30 kwietnia 2011 r.), Embase, Cochrane Library (od stycznia 2004 r. do kwietnia 2011 r.), American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology (od 2007 r. do 2011 r.), ClinicalTrials.gov, National Research Register, przeglądy systematyczne, raporty HTA (od 2004 r. do 2011 r.), dodatkowo: AHRQ, COS, NICE (data przeszukania baz: b/d)</p> <p><u>Kryteria selekcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z przerzutami do kości;;</li> <li>Interwencja: leki stosowane w hormonoterapii, chemioterapii, immunoterapii, leki ukierunkowane na leczenie przerzutów kostnych (w tym denosumab);</li> <li>Komparator: nie wskazano</li> <li>Punkty końcowe: spośród 77 zidentyfikowanych badań 26 (34%) oceniło przeżycie jako punkt końcowy, a 14 (18%) PROs (wyniki zdrowotne zgłaszane przez pacjentów, ang. Patient-Reported Outcomes) oraz tolerancję.</li> </ul>	<p><u>Liczba badań włączonych w przeglądzie:</u> 36 publikacji, w tym 27 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 badania 1-ramienne (w tym 1 retrospektywne w fazie I/II oraz 1 badanie fazy II),</li> <li>25 badań 2-ramiennych (5 badań retrospektywnych w tym 3 badania fazy III, 1 badanie fazy I/II, 4 badania fazy II oraz 15 badań fazy III), oraz 9 przeglądów (w tym 2 systematyczne).</li> </ul> <p><u>Skuteczność:</u> Badanie Fizazi 2011 (RCT, fazy trzeciej, N=1 904), gdzie porównywano denosumab z kwasem zoledronowym.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana czasu wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego związanego z układem kostnym wyniosła 20,7 miesiąca dla grupy leczonych denosumabem (95%CI: 18,8-24,9) vs. 17,1 miesiąca dla pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (95%CI: 15,0-19,4), (HR 0,82, 95%CI: 0,71-0,95; p=0.0002 dla non-inferiority, p=0.008 dla superiority).</li> <li>Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy dwoma ramionami badania w zakresie poprawy OS (przeżycie całkowite, ang. overall survival) oraz TTP (czas do progresji, ang. time to progression).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Bezpieczeństwo stosowania DEN było przedmiotem oceny w badaniu Fizazi 2011. Bezpieczeństwo stosowania kwasu zoledronowego było również przedmiotem oceny innych badań włączonych do przeglądu.</p>						
		<p><b>Tabela 6. Zdarzenia niepożądane zareportowane w ramieniu DEN, Fizazi 2011</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nazwa substancji</th> <th>AEs wszystkich stopni (częstość ≥20%)</th> <th>AEs stopnia ≥ 3 (częstość ≥ 2%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Denosumab</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>niedokrwistość (36%),</li> <li>ból pleców (32%),</li> <li>nudności (29%),</li> <li>zmniejszenie apetytu (28%),</li> <li>zmęczenie (27%),</li> <li>zaparcia (25%),</li> <li>bóle kości (25%),</li> <li>osłabienie (25%),</li> <li>bóle stawów (21%),</li> <li>bóle kończyn (21%),</li> <li>obrzęk obwodowy (20%),</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipokalcemia (5%)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Nazwa substancji	AEs wszystkich stopni (częstość ≥20%)	AEs stopnia ≥ 3 (częstość ≥ 2%)	Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedokrwistość (36%),</li> <li>ból pleców (32%),</li> <li>nudności (29%),</li> <li>zmniejszenie apetytu (28%),</li> <li>zmęczenie (27%),</li> <li>zaparcia (25%),</li> <li>bóle kości (25%),</li> <li>osłabienie (25%),</li> <li>bóle stawów (21%),</li> <li>bóle kończyn (21%),</li> <li>obrzęk obwodowy (20%),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hipokalcemia (5%)</li> </ul>
Nazwa substancji	AEs wszystkich stopni (częstość ≥20%)	AEs stopnia ≥ 3 (częstość ≥ 2%)						
Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedokrwistość (36%),</li> <li>ból pleców (32%),</li> <li>nudności (29%),</li> <li>zmniejszenie apetytu (28%),</li> <li>zmęczenie (27%),</li> <li>zaparcia (25%),</li> <li>bóle kości (25%),</li> <li>osłabienie (25%),</li> <li>bóle stawów (21%),</li> <li>bóle kończyn (21%),</li> <li>obrzęk obwodowy (20%),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hipokalcemia (5%)</li> </ul>						
<p><b>Mackiewicz-Wysocka 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p> <p>Jeden z autorów otrzymał wynagrodzenie za bycie prelegentem i konsultantem dla podmiotów odpowiedzialnych: Novartis i Amgen. Pozostali autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Cel:</u> Podsumowanie wyników badań leków modulujących tkankę kostną stosowanych u pacjentów z przerzutami do kości.</p> <p><u>Kryteria selekcji:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, EMBASE i streszczenia pokongresowe: ASCO, AUA, ESMO, AACR dotyczące badań klinicznych oceniających środki w leczeniu pacjentów z przerzutami do kości.</p> <p><u>Inne informacje:</u> W publikacji nie wskazano, że jest to przegląd systematyczny,</p>	<p><u>Liczba badań włączonych w przeglądzie:</u> Brak informacji.</p> <p><u>Skuteczność:</u> Publikacje, w których oceniano denosumab w leczeniu przerzutów do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie Fizazi 2009 (wyniki przedstawiono w rozdziale 3.1.2 niniejszego opracowania).</li> <li>Badanie Fizazi 2011 (wyniki przedstawiono w powyższym przeglądzie systematycznym, Seal 2013).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Bezpieczeństwo stosowania denosumabu oceniano wspólnie dla wszystkich włączonych do przeglądu badań, nie tylko dotyczących raka gruczołu krokowego, ale także innych postaci raka z rozsiewem do kości.</p> <p>Zdarzenia niepożądane (AE) wszystkich stopni wystąpiły u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczonych DEN: 96,2%,</li> </ul>						

Źródło	Metodyka	Wyniki
Przeгляд systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przeгляд krytycznie niskiej jakości	niemniej jednak publikacja została wykonana na podstawie badań wyszukanych w internetowych bazach danych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczonych kwasem zoledronowym: 96,8%,</li> </ul> Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły odpowiednio u: <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczonych DEN: 70,4%,</li> <li>Leczonych kwasem zoledronowym: 70,8%,</li> </ul> Najczęstsze zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych denosumabem były podobne do tych związanych z bisfosfonianami – nudności, <ul style="list-style-type: none"> <li>niedokrwistość,</li> <li>zmęczenie,</li> <li>ból pleców,</li> <li>zmniejszony apetyt.</li> </ul> Pod względem toksycznego wpływu na nerki, stosowanie denosumabu wiąże się z mniejszym ryzykiem zaburzenia czynności nerek w porównaniu z kwasem zoledronowym. W przeglądzie wykazano, że żaden z pacjentów leczonych denosumabem nie wymagał zmniejszenia dawki leku, podczas gdy prawie 10% pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej kwas zoledronowy wymagało wstrzymania co najmniej jednej dawki ze względu na wzrost stężenia kreatyniny w surowicy. Hipokalcemia występowała z większą częstością wśród pacjentów leczonych denosumabem (9,6% vs. 5%) w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym.

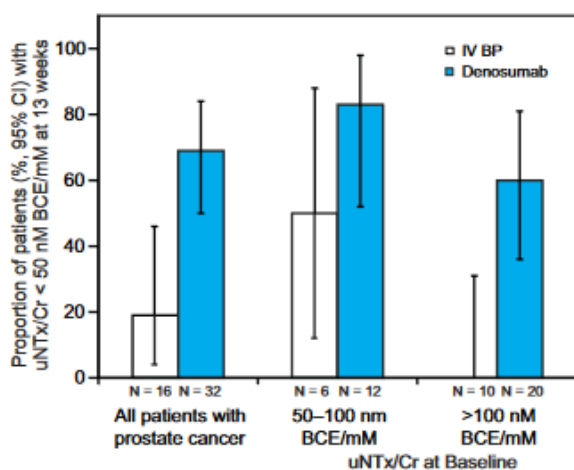
## Fizazi 2009

### Efektywność kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali NTx (n-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I, ang. Collagen Type I Crosslinked N-telopeptide) w moczu < 50 nM BCE/mM Cr<sup>1</sup> w 13 tygodniu badania.

Po 13 tygodniach interwencji 22 z 32 (69%) pacjentów w ramieniu denosumabu osiągnęło poziom NTx w moczu mniejszy niż 50 nM BCE/mM Cr w porównaniu do ramienia bisfosfonianów, gdzie taki wynik osiągnęło 3 z 16 (19%) pacjentów. Wyniki niniejszego pierwszorzędownego punktu końcowego przedstawia rysunek 1.

#### A 13 weeks



Rysunek 1. Odsetek pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, którzy uzyskali NTx < 50 nM BCE/mM Cr w moczu po 13 tygodniach leczenia [Fizazi 2009]

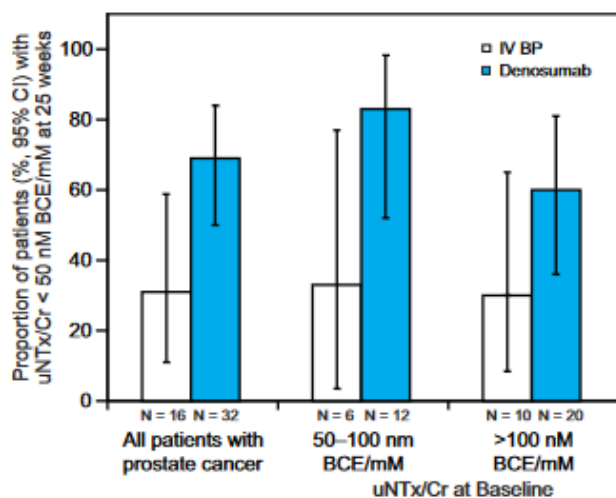
Drugorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali NTx w moczu < 50 nM BCE/mM Cr w 25 tygodniu badania. W 25 tygodniu obserwacji, NTx < 50 nM BCE/mM Cr uzyskało 69% pacjentów (u 22 z 32

<sup>1</sup> Wskazuje on na tempo syntezy lub resorpcji tkanki kostnej. Informacje te służą do oceny skuteczności leczenia oraz monitorowania rozwoju chorób nowotworowych, m.in. z przerzutami do kości.



osób) w grupie DEN oraz 31% pacjentów (5 z 16) w grupie stosującej bisfosfoniary. Wyniki przedstawia rysunek nr 2.

### C 25 weeks



**Rysunek 2. Odsetek pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, którzy uzyskali poziom NTx < 50 nM BCE/mM Cr w moczu po 25 tygodniach leczenia [Fizazi 2009]**

Mediana czasu do redukcji NTx w moczu poniżej 50 nM BCE/mM Cr wynosiła 10 dni w ramionach denosumabu ogółem i 88 dni u pacjentów leczonych bisfosfoniarami ( $p < 0.001$ ). Skutki działania denosumabu utrzymywały się przez cały okres leczenia. U większości pacjentów otrzymujących denosumab NTx w moczu nigdy nie wzrósł powyżej 50 nM BCE/mM Cr. Szacunkowy 25. percentyl czasu utrzymywania się NTx w moczu poniżej 50 nM BCE/mM Cr wynosił 160 dni (95% CI: 56– ) w grupie denosumabu i 28 dni (95% CI: 21–78) w grupie bisfosfoniarów ( $p = 0,016$ ).

W badaniu jako punkt końcowy brano pod uwagę także powikłania kostne. W ramieniu DEN mniejszy odsetek pacjentów doświadczył niepożądanych zdarzeń kostnych niż w ramieniu bisfosfoniarów (1 z 33 [3%] vs. 3 z 16 [19%]). W badaniu nie odnotowano przypadków hiperkalcemii.

27 z 33 (82%) pacjentów w grupie denosumabu oraz 10 z 17 (59%) w grupie bifosfoniarów uczestniczyło w 25-tygodniowej interwencji. Najczęstszym powodem przerwania leczenia była śmierć w wyniku choroby podstawowej lub progresja choroby.

### Bezpieczeństwo

Częstość występowania i typy zdarzeń niepożądanych były podobne w trzech grupach.

Wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego zdarzenia niepożądane zgłoszono u 31 z 33 pacjentów (94%) w grupie DEN ogółem i 16 z 16 pacjentów (100%) w grupie leczonych bisfosfoniarami. Zdarzenia niepożądane uznane za potencjalnie związane z leczeniem wystąpiły u 9 z 33 pacjentów (27%) otrzymujących denosumab i u 2 z 16 pacjentów (12%) otrzymujących dożylnie bisfosfoniary. Jedynie w grupie denosumabu 1 z raportowanych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem (była to bezobjawowa, odwracalna hipofosfatemia 4. stopnia).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego należały: ból kości (denosumab  $n = 14$ , 42%, BP  $n = 8$ , 50%), niedokrwistość (denosumab  $n = 12$ , 36%, BP  $n = 8$ , 50%), przewlekłe zmęczenie (denosumab  $n = 12$ , 36%, BP  $n = 5$ , 31%) oraz nudności (denosumab  $n = 11$ , 33%, BP  $n = 3$ , 19%).

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Xgeva do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą:

- ból mięśniowo-szkieletowy (raportowany najczęściej),
- hipokalcemia,
- duszność.

Ponadto do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą:

- martwica kości szczęki,
- hipofosfatemia,
- ekstrakcja zęba,
- 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.

**Komentarz analityka Agencji:** w przedmiotowym zleceniu, u pacjenta przerwano podawanie kwasu zoledronowego z powodu wzrostu wartości kreatyniny.

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

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xgeva (denosumab) 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 ze stosowaniem denosumabu 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 2020].

W niniejszym raporcie nie odniesiono się do pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 05.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna);
- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) <https://pturol.org.pl/>;
- European Association of Urology (EAU) <https://uroweb.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania. W niniejszym opracowaniu uwzględniono zagraniczne wytyczne i rekomendacje kliniczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. W przypadku rekomendacji krajowych nie zastosowano powyższego ograniczenia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną polską oraz dwie europejskie wytyczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym w przerzutowym raku gruczołu krokowego opornego na kastrację.</b></p> <p>W zapobieganiu powikłaniom kostnym rekomenduje się kwas zoledronowy stosowany w dawce 4 mg i.v. co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym HTH). Lek ten opóźnia wystąpienie niepożądanych zdarzeń kostnych (różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow). Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia kwasem zoledronowym występują u 33% chorych wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu. Leczenie bisfosfonianem nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego i na jakość życia chorych. Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek.</p> <p><b>Denosumab</b>, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora RANK, w porównaniu z kwasem zoledronowym wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana: 21 i 17 miesięcy), nie wpływając na parametry przeżycia lub jakość życia. U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13% wobec 6%). Lek stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie. Denosumab w porównaniu z placebo nieznacznie opóźnia wystąpienie przerzutów do kości (mediana: 29,5 i 25,2 miesiąca) u chorych na opornego na kastrację RGK bez obecności przerzutów, jednak nie wpływa na czas przeżycia całkowitego (mediana: 43,9 i 44,8 miesiąca). W przytoczonych przez autorów rekomendacji badaniach wykazano, iż u około 5% osób leczonych tym lekiem wystąpiła martwica kości szczęki.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i></p>
<p><b>EAU 2020 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące zapobieganiu zdarzeniom związanym z układem kostnym w przebiegu przerzutowego raka gruczołu krokowego.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Należy zaoferować środki chroniące kości (<b>komentarz analityka Agencji:</b> nie podano szczegółów) pacjentom z mCRPC (przerzutowy rak gruczołu krokowego z opornością na kastrację, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) i przerzutami do kości, aby zapobiec powikłaniom kostnym (siła rekomendacji: SILNA).</li> <li>2. Należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i podawać suplementację wapnia i witaminy D podczas stosowania <b>denosumabu</b> lub bisfosfonianów (siła rekomendacji: SILNA).</li> <li>3. Bolesne przerzuty do kości wcześniej należy leczyć środkami paliatywnymi, takimi jak EBRT (napromienianie wiązką zewnętrzną, ang. external beam radiotherapy) i odpowiednim zastosowaniem leków przeciwbólowych (siła rekomendacji: SILNA).</li> <li>4. U pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego należy natychmiast rozpocząć stosowanie dużych dawek kortykosteroidów i ocenić, czy istnieje wskazanie do operacji kręgosłupa, a następnie napromieniania. Należy zaproponować samą radioterapię, jeśli operacja nie jest odpowiednia w danym przypadku (siła rekomendacji: SILNA).</li> </ol> <p><i>Siła rekomendacji SILNA/SŁABA, brak informacji o poziomie dowodów naukowych</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EAU-ESTRO-SIOG 2017 (Europa)</b>  <b>Aktualizacja wytycznych z 2013 r.</b>  <u>Konflikt interesów:</u>            Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą stosowania środków ukierunkowanych na kości w przebiegu nawracającego, przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.</b></p> <p>1. Należy zaoferować środki ochraniające kości u pacjentów z przerzutami kostnymi, aby zapobiegać powikłaniom kostnym. Jednakże należy zrównoważyć korzyści w stosunku do toksyczności danych środków [1a, B].</p> <p>2. Należy przyjmować suplementację wapniem oraz witaminę D podczas stosowania terapii zarówno denosumabem, jak i bisfosfonianami [1b, A].</p> <p>3. Należy rozpocząć wczesne leczenie bolesnych przerzutów do kości środkami paliatywnymi, takimi jak: radioterapia wiązką zewnętrzną, radionuklidy i odpowiednie stosowanie leków przeciwbólowych [1a, B].</p> <p>Większość pacjentów z CRPC ma bolesne przerzuty do kości. Radioterapia wiązką zewnętrzną jest wysoce skuteczna, nawet jako pojedyncza frakcja. Oprócz Ra-223 (dichlorek radu-223), żaden lek celowany na kości nie był związany z poprawą przeżycia. W szczególności należy unikać martwicy kości szczęki.</p> <p>Kwas zoledronowy jest stosowany w mCRPC (rak gruczołu krokowego z opornością na kastrację, ang. metastatic castration-resistant prostate cancer) w celu zmniejszenia liczby zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym (SRE, ang. skeletal-related events).</p> <p>Należy zawsze pamiętać o toksyczności (np. martwicy szczęki) bisfosfonianów. Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami pacjenci powinni przejść badanie stomatologiczne. Ryzyko martwicy szczęki zwiększa przebyty uraz, zabieg stomatologiczny lub infekcja zębów, a także długotrwałe dożylne stosowanie bisfosfonianów.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>1a – dowody uzyskane z metaanalizy randomizowanych badań, 1b – dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania, 2a – dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego kontrolowanego badania bez randomizacji, 2b – dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych, 3 – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków, 4 – dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – na podstawie badań klinicznych o dobrej jakości i spójności, uwzględniających określone zalecenia i obejmujących co najmniej jedno badanie z randomizacją, B – oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale bez randomizowanych badań klinicznych, C – wykonane pomimo braku odpowiednich badań klinicznych dobrej jakości.</i></p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować denosumab, kwas zoledronowy lub dichlorek radu-223. W niniejszym wskazaniu finansowane ze środków publicznych są: kwas zoledronowy oraz dichlorek radu-223.

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

U wnioskowanego pacjenta nie można zastosować terapii kwasem zoledronowym z uwagi na niepowodzenie wcześniejszej terapii bisfosfonianami, manifestowanej poprzez wzrost wartości kreatyniny (według załącznika do przedmiotowego wniosku).

Ponadto u wnioskowanego pacjenta nie można zastosować terapii dichlorkiem radu-223 z racji, że pacjent nie spełnia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego. W załączniku do wniosku MZ jako wcześniejsze leczenie podano następującą informację: „(...) 07.2019 – 02.2020 – Docetaxel + Encorton (zakończono z powodu polineuropatii G3)”, a wśród kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu leczenia raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu-223 należy: „wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii)”. Wyżej wymienione informacje świadczą o braku możliwości zastosowania w niniejszym przypadku finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego dichlorek radu-223.

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego. Jako wcześniejsze leczenie wskazano: docetaxel (produkt leczniczy Docetaxel), abirateron

(produkt leczniczy Zytiga), prednizon (produkt leczniczy Encorton), a także kwas zoledronowy (produkt leczniczy Zomikos).

Zgodnie z art. 47d ust 1 oraz 2 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie..

## 6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Biorąc pod uwagę powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie otrzymanego zlecenia od MZ oraz na podstawie obwieszczenia MZ (Xgeva, jest aktualnie refundowana w ramach programu lekowego: „guz olbrzymiokomórkowy kości, w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D48)”, PL: C.75).

Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania. Biorąc pod uwagę dawkowanie i planowany okres terapii odpowiadający zleceniu MZ (3 miesiące) do obliczeń przyjęto zużycie trzech fiolek leku o mocy 120 mg/1,7 ml.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

**Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Xgeva**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ <sup>A</sup>	██████ (netto) / ██████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ (z dnia 24.08.2020 r.)	1 387,88 <sup>B</sup>	4 163,64 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii wyniesie: ██████ PLN brutto. Koszt ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wyniesie 4 163,64 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).



## **7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Fizazi 2009 Fizazi, K., Bosserman, L., Gao, G., Skacel, T., & Markus, R. (2009). Denosumab Treatment of Prostate Cancer With Bone Metastases and Increased Urine N-Telopeptide Levels After Therapy With Intravenous Bisphosphonates: Results of a Randomized Phase II Trial. *The Journal of Urology*, 182(2), 509–516.
- Mackiewicz-Wysocka, 2012 Mackiewicz-Wysocka M., Pankowska M., Wysocki P. J. Progress in the treatment of bone metastases in cancer patients. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Jun;21(6):785-95.
- Seal 2013 Seal B.S., Asche C.V., Puto K., Allen P.D., Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): A systematic literature review, *Value in Health* 2013, 16 (5): 872-890

### Rekomendacje kliniczne

- EAU 2020 Mottet N., Cornford P. i wsp. Prostate Cancer. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>
- EAU-ESTRO-SIOG 2017 Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T., Henry A. M., Joniau S., Lam T. B., Mason M. D., van der Poel H. G., van der Kwast T. H., Rouvière O., Wiegel T., Mottet N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017; 71(4):630-642.
- PTOK 2013 Stelmach A., Potemski P., Borówka A., Chłosta P. L., Demkow T., Fijuth J., Jaszczyński J, Wysocki P. J. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.

### Pozostałe publikacje

- 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 (deosumab), Amgen Biotechnologia Sp. z o.o. 16.05.2018 r.
- AR EMA 2020 Assessment report Xgeva International non-proprietary name: denosumab, 24.03.2020, EMA/615456/2019.
- ChPL Xgeva Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_pl.pdf) (ostatniej aktualizacja przez EMA: 07.08.2020)
- 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: 30.09.2020 r.)
- 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 24 sierpnia 2019 r.
- OT.422.16.2019 Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu (ICD-10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5921-34-2019-zlc>)
- OT.422.65.2020 Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C.61) w ramach V linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6792-132-2020-zlc>)
- REK 122/2014 Rekomendacja nr 122/2014z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prolia, denosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz.a 1 ml, we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, poniepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania z T score ≤ -2,5 mierzone metodą DXA (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2449-044-2014-zlc>)

- REK 16/2015 Rekomendacja nr 16/2015 z dnia 17 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva, denosumab; roztwór do wstrzykiwań; 120 mg/1,7 ml; 1 fiol., we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3332-204-2014-zlc>)
- REK 19/2019 Opinia nr 19/2019 z dnia 15 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab), we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu –przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9),w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5921-34-2019-zlc>)
- REK 28/2016 Rekomendacja nr 28/2016 z dnia 9 maja 2016r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prolia, denosumabum; roztwór do wstrzykiwań; 60 mg/1 ml; 1 amp.-strz.a1ml 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.” (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4491-072-2016-zlc>)
- REK 45/2015 Rekomendacja nr 45/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml, 1 fiol., 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 (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3996-047-2015-zlc>)
- REK 51/2012 Rekomendacja 51/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r.w XGEVA (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym(SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości" (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/85-029-2012-zlc>)
- SRP 138/2014 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Prolia (denosumab) (kod EAN: 5909990761647) we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2449-044-2014-zlc>)
- SRP 25/2015 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2015 z dnia 17 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab), EAN 5909990881789, we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie  $\leq 60$  ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3332-204-2014-zlc>)
- SRP 42/2016 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2016 z dnia 9 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Prolia (denosumabum) kod EAN: 5909990761647, 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 (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4491-072-2016-zlc>)
- SRP 61/2012 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym(SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/85-029-2012-zlc>)
- SRP 61/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 61/2019 z dnia 11 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5921-34-2019-zlc>)
- SRP 71/2015 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab), EAN 5909990881789, 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” (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3996-047-2015-zlc>)

- SRP 72/2015 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab), EAN 5909990881789, 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” (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3996-047-2015-zlc>)
- Szczeklik 2018 Krzakowski M., Krzemieniecki K. Rak gruczołu krokowego. Interna Szczeklika 2018, Kraków, Medycyna Praktyczna; 2018, pp. 2339-2341.



---

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
2	Search Denosuma*[Title/Abstract]	2938
1	Search "Denosumab"[Mesh]	1669