

Analiza Problemu Decyzyjnego

Xgeva[®] (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych
z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Amgen Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 kwietnia 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	11
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.1 Guzy lite (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5) z przerzutami do kości	17
2.1.1 Etiologia i patofizjologia	18
2.1.2 Rozpoznanie	18
2.1.3 Przebieg naturalny i rokowanie	22
2.1.4 Obraz kliniczny	25
2.1.5 Epidemiologia.....	26
2.1.6 Zapobieganie zdarzeniom kostnym spowodowanym przez przerzuty guzów litych do kości	
33	
2.1.6.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	35
2.1.6.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	35
2.1.6.1.2 Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi.....	36
2.1.6.1.3 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)	36
2.1.6.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	37
2.1.6.2.1 Przerzuty nowotworów litych do kości	37
2.1.6.2.1.1 <i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO)	37
2.1.6.2.1.2 <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)</i>	37
2.1.6.2.1.3 <i>Musculoskeletal Tumor Society</i> (MSTS), <i>American Society for Radiation Oncology</i> (ASTRO) i <i>American Society of Clinical Oncology</i> (ASCO)	38
2.1.6.2.1.4 <i>Netherlands Comprehensive Cancer Organization</i> (NCCO).....	38
2.1.6.2.1.5 <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> (SEOM).....	39
2.1.6.2.1.6 <i>Japanese Society of Medical Oncology</i> (JSMO), <i>Japanese Orthopedic Association</i> (JOA), <i>Japanese Urological Association</i> (JUA) i <i>Japanese Society for Radiation Oncology</i> (JSRO)	

40

2.1.6.2.2	Rak gruczołu krokowego.....	40
2.1.6.2.2.1	<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	40
2.1.6.2.2.2	<i>European Association of Urology (EAU)</i>	41
2.1.6.2.2.3	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)</i>	41
2.1.6.2.2.4	<i>Canadian Urological Association (CUA) i Canadian Urologic Oncology Group (CUOG)</i>	42
2.1.6.2.2.5	<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO)</i>	42
2.1.6.2.2.6	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	43
2.1.6.2.2.7	<i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	43
2.1.6.2.2.8	<i>American Urological Association (AUA)</i>	43
2.1.6.2.2.9	<i>Alberta Health Services (AHS)</i>	44
2.1.6.2.2.10	<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) i Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG)</i>	44
2.1.6.2.2.11	<i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)</i>	45
2.1.6.2.2.12	<i>Japanese Urological Association (JUA)</i>	45
2.1.6.2.3	Rak piersi	45
2.1.6.2.3.1	<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	45
2.1.6.2.3.2	<i>Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO)</i>	46
2.1.6.2.3.3	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	47
2.1.6.2.3.4	<i>European School of Oncology (ESO) i European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	47
2.1.6.2.3.5	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)</i>	47
2.1.6.2.3.6	<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)</i>	48
2.1.6.2.3.7	<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO)</i>	48
2.1.6.2.3.8	<i>London Cancer Alliance (LCA)</i>	49
2.1.6.2.3.9	<i>Saskatchewan Cancer Agency (SCA)</i>	49
2.1.6.2.4	Rak płuca	49
2.1.6.2.4.1	<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	49
2.1.6.2.4.2	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	50

2.1.6.2.4.3	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)</i>	50
2.1.6.2.4.4	<i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	50
2.1.6.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	51
2.2	Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)	58
2.2.1	Etiologia i patofizjologia	59
2.2.2	Obraz kliniczny	60
2.2.3	Rozpoznanie	61
2.2.4	Przebieg naturalny i rokowanie	64
2.2.5	Epidemiologia.....	67
2.2.6	Leczenie szpiczaka plazmocytowego.....	68
2.2.6.1	Wytyczne kliniczne	72
2.2.6.1.1	Wytyczne kliniczne krajowe	73
2.2.6.1.1.1	Polska Grupa Szpiczakowa.....	74
2.2.6.1.1.2	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.....	75
2.2.6.1.2	Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	76
2.2.6.1.2.1	Bone Working Group of the International Myeloma Working Group	76
2.2.6.1.2.2	National Comprehensive Cancer Network	77
2.2.6.1.2.3	European Hematology Association i European Society for Medical Oncology .	77
2.2.6.1.2.4	National Institute for Health and Care Excellence	78
2.2.6.1.2.5	European Society of Medical Oncology	78
2.2.6.1.2.6	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V. i Deutschen Krebshilfe</i>	78
2.2.6.1.2.7	Musculoskeletal Tumor Society, American Society for Radiation Oncology i American Society of Clinical Oncology	79
2.2.6.1.2.8	American Society of Clinical Oncology.....	79
2.2.6.1.3	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	80
2.3	Sposób refundacji leczenia profilaktycznego SRE w Polsce	86
2.4	Wpływ powikłań kostnych na jakość życia.....	90
2.5	Obciążenie społeczne i ekonomiczne	91
2.6	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	92
3	Wybór populacji docelowej.....	95

4	Liczebność populacji docelowej	98
5	Opis ocenianej interwencji – Xgeva® (denosumab).....	102
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	103
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	109
6	Rekomendacje agencji HTA	110
6.1	Rekomendacje AOTMiT	110
6.2	Rekomendacje zagraniczne	113
7	Dobór komparatorów.....	121
8	Dobór punktów końcowych	126
9	Zakres analiz	127
9.1	Analiza kliniczna.....	127
9.2	Analiza ekonomiczna	128
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	130
10	Załączniki.....	131
10.1	Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	131
10.2	Opis komparatora – kwas zoledronowy	140
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	150
10.3	Sposób finansowania komparatora – kwas zoledronowy.....	151
10.4	Wnioskowany program lekowy	154
10.5	Wkład autorów w opracowanie raportu	157
	Spis Tabel	158
	Spis Wykresów	160
	Piśmiennictwo	161

Wykaz skrótów

ACCP	<i>American College of Chest Physicians Guideline</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AGO	<i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.</i>
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
allo-HSCT	Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AMM	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (z ang. <i>asymtomatic mutiple myeloma</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APCCC	<i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
AUAER	<i>American Urological Association Education and Research, Inc.</i>
auto-HSCT	Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCA	<i>Cancer Council Australia</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CL _{cr}	Klirens kreatyniny
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>computed tomography</i>)
CUA	<i>Canadian Urological Association</i>
CUOG	<i>Canadian Urologic Oncology Group</i>
DKG	<i>Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i>
DKH	<i>Deutschen Krebshilfe</i>

DW-MRI	Obrazowanie rezonansu magnetycznego zależne od dyfuzji (z ang. <i>diffusion-weighted magnetic resonance imaging</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMN	Europejska Sieć Szpiczaka (z ang. <i>European Myeloma Network</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESO	<i>European School of Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HDMel	Terapia dużymi dawkami melfalanu (z ang. <i>high-dose melphalan</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa ds. Szpiczaka (z ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISS	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (z ang. <i>International Staging System</i>)
JOA	<i>Japanese Orthopedic Association</i>
JSMO	<i>Japanese Society of Medical Oncology</i>
JSRO	<i>Japanese Society for Radiation Oncology</i>
JUA	<i>Japanese Urological Association</i>
LCA	<i>London Cancer Alliance</i>
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (z ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MRI	Obrazowanie rezonansu magnetycznego (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MSTS	<i>Musculoskeletal Tumor Society</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NCCO	<i>Netherlands Comprehensive Cancer Organization</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSMM	Szpiczak niewydzielający (z ang. <i>non-secretory multiple myeloma</i>)
NZPCT	<i>Prostate Cancer Taskforce w Nowej Zelandii</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCL	Białaczka plazmatyczno-komórkowa (z ang. <i>plasma cell leukemia</i>)
PCM	Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; z ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
PET-CT	Pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (z ang. <i>positron emission tomography–computed tomography</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
POEMS	<i>Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes</i>
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RANK	Aktywator receptora jądrowego czynnika κ B (z ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor κ B</i>)
RANKL	Ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (z ang. <i>Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
R-ISS	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego (z ang. <i>Revised International Staging System</i>)
RTG	Badanie radiologiczne
RTG	Obrazowanie rentgenowskie
SCA	<i>Saskatchewan Cancer Agency</i>
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SIOG	<i>International Society of Geriatric Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMM	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (z ang. <i>smouldering multiple myeloma</i>)

SNDMI	<i>Société nationale française de médecine interne</i>
SOGUG	<i>Spanish Oncology Genitourinary Group</i>
SPECT	Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (z ang. <i>single-photon emission computed tomography</i>)
SRE	Zdarzenie kostne (z ang. <i>skeletal-related event</i>)
TK	Tomografia komputerowa
VGPR	Bardzo dobra częściowa remisja (z ang. <i>very good partial remission</i>)
WBLD-CT	Niskodawkowana tomografia komputerowa całego ciała (z ang. <i>whole body low dose computed tomography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z radiograficznie potwierdzonymi przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości, finansowanego w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Przerzuty kostne to częsta, odległa manifestacja wielu rodzajów nowotworów litych np. raka płuca, piersi i gruczołu krokowego. Podobnie, dla szpiczaka plazmocytowego najbardziej typowym objawem jest wystąpienie zmian osteolitycznych. Zgodnie z opiniami ekspertów najważniejszą rolę w diagnostyce zmian kostnych odgrywają badania obrazowe.

Obecność zmian w kościach w przebiegu choroby nowotworowej może prowadzić do występowania zdarzeń kostnych (SRE, z ang. *skeletal-related event*), do których zaliczamy między innymi nasilony ból kostny, złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego oraz nerwów,

konieczność napromieniania kości lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości, a także zaburzenia gospodarki wapnia i fosforu, mogące prowadzić do hiperkalcemii zagrażającej życiu. Szerokie spektrum objawów i ich uciążliwość jest bezpośrednio związana ze znacznym spadkiem jakości życia pacjentów oraz często prowadzi do niepełnosprawności. Wystąpienie SRE jest również istotną składową kosztów leczenia, które znacznie przewyższają koszty terapii chorych bez SRE.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Obecnie powszechnie zaleca się stosowanie bisfosfonianów (np. kwasu zoledronowego) oraz denosumabu w celu zapobiegania rozwojowi SRE. Należy jednak podkreślić, że nie wszyscy pacjenci mogą otrzymać refundowany w tym wskazaniu kwas zoledronowy, przeciwwskazaniem do zastosowania bisfosfonianów są m.in. zaburzenia czynności nerek. Dlatego ze względu na zdecydowanie niższą nefrotoksyczność denosumab jest aktualnie lekiem z wyboru w tej grupie chorych. Ponadto u części chorych dochodzi do nietolerancji bisfosfonianów prowadzącej do przedwczesnego zakończenia leczenia. Z uwagi na aktualny stan refundacji leczenia bisfosfonianami w Polsce oraz brak finansowania denosumabu należy podkreślić, że zapobieganiem i leczeniem powikłań kostnych nie są objęci chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami (np. w przypadku niewydolności nerek). Dodatkowo łatwiejsza droga podania (podskórnie vs dożylnie) przyczynia się do dalszego spadku kosztów leczenia.

Z uwagi na powyższe w zależności od populacji docelowej jako komparatory dla denosumabu w przedłożonych analizach można wskazać:

- w populacji pacjentów z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie nowotworem litym, z co najmniej jedną potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów – **najlepszą opiekę medyczną (+/- placebo/PBO)**,
- w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości:
 - w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami komparatorem są bisfosfoniany (**kwasy zoledronowy**);
 - w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfonianów komparatorem jest **najlepszą opiekę medyczną (+/- placebo/PBO)**.

W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem) pozwalających na bezpośrednie porównanie denosumabu i najlepszej opieki medycznej (+/- placebo/PBO) w populacji chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją bisfosfonianów planowane jest porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających denosumab w porównaniu do kwasu zoledronowego (+placebo) oraz kwas

zoledronowy w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (+placebo/PBO).

Dobór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva® wskazania do zastosowania denosumabu (DEN) obejmują zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości – SRE, ang. *skeletal-related events*) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.

Zgodnie z założeniami do wnioskowanego programu lekowego do leczenia będą mogli zostać zakwalifikowani dorośli pacjenci, w stanie sprawności ECOG 0-2, z rozpoznaniem:

- uogólnionego procesu nowotworowego (IV stopień zaawansowania) – potwierdzone histologicznie lub cytologicznie nowotwory lite z co najmniej jedną potwierdzoną radiograficznie zmianą przerzutową do kości, w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów; lub
- szpiczaka plazmocytozy, w przypadku co najmniej jednej potwierdzonej radiograficznie zmiany osteolitycznej lub zmiany ogniskowej kości.

Zatem w przypadku szpiczaka plazmocytozy docelowa populacja obejmie zarówno pacjentów obecnie leczonych kwasem zoledronowym, jak również tych nie mogących otrzymywać bisfosfonianów, ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazań do ich stosowania. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego kwas zoledronowy nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności

nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość $CL_{cr} < 30$ ml/min, z nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz w trakcie karmienia piersią.

Oceniana interwencja

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2, skierowanym przeciwko białku RANKL. Lek ten wiąże się do RANKL z dużym powinowactwem i swoistością, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. Hamuje to powstawanie i czynność osteoklastów, których aktywność, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości u pacjentów z przerzutami do kości do kości oraz chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. W efekcie zastosowanie denosumabu zmniejsza resorpcję i niszczenie kości przez nowotwór.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xgeva® (denosumab). Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (Higgins 2020).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - dorośli chorzy z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów;
 - dorośli chorzy na szpiczaka plazmocytowego (PCM) z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** –denosumab (DEN) dawkowany zgodnie z ChPL
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - chorzy z przerzutami do kości z guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów: najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO); porównanie pośrednie: badania porównujące kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo;
 - chorzy na szpiczaka plazmocyto-owego – bisfosfoniany (kwas

zoledronowy/ZOL) dawkowany zgodnie z ChPL; w przypadku przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów: najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO), porównanie pośrednie: badania porównujące kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo.

- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):** przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem; liczba chorych wymagających napromieniania kości; współczynnik częstości występowania powikłań kostnych; jakość życia; bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - denosumab – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej
 - Porównanie pośrednie (ZEN vs BSC+PBO) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych

Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania denosumabu w populacji docelowej określonej we wniosku.

Analiza ekonomiczna produktu Xgeva® zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy. W modelu zostaną uwzględnione koszty i wyniki zdrowotne (wizyty, hospitalizacje, zgony, utracone lata życia i QALY) w horyzoncie rocznym. Model będzie adaptowany do polskich warunków w oparciu o polskie dane kosztowe, epidemiologiczne i demograficzne oraz użyteczności w populacji polskiej oraz parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania przyszłych utraconych lat życia, próg kosztowej efektywności technologii medycznych). W analizie ekonomicznej zostaną porównane dwa scenariusze – istniejący, odzwierciedlający aktualną strukturę leczenia w populacji polskiej, oraz nowy – po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Xgeva®. Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej będą lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora.

Zgodnie z wytycznymi analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywy wyłącznie podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ze względu na wysokie koszty pośrednie zachorowania, wielokrotnie przekraczające koszty bezpośrednie – zasadne jest także wykonanie analizy z perspektywy społecznej. Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności zostanie przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości.

Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, będą uwzględnione zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva®, w ramach wnioskowanego programu lekowego. Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona w następujących etapach: (i) oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach rozważanego

horyzontu czasowego; (ii) określenie aktualnych (scenariusz istniejący) i przyszłych (scenariusz nowy) udziałów opcjonalnych strategii leczenia, stosowanych w populacji docelowej; (iii) określenie kosztów jednostkowych; (iv) obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Oszacowania zmiany wydatków płatnika zostaną przedstawione w wariantach podstawowym, w dwóch wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) oraz w wariantach analizy wrażliwości. W związku ze współpłataniem pacjentów za ocenianą interwencję, w analizie zostanie wzięta pod uwagę zarówno perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jak i perspektywa pacjenta (PP), uwzględniając koszty bezpośrednie. Analiza będzie przeprowadzona w horyzoncie pierwszych dwóch lat finansowania wnioskowanej technologii, z uwzględnieniem obecnego poziomu jej finansowania i jego ewentualnych zmian po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Xgeva.

Analiza odnosiła się będzie również do zagadnień związanych z wpływem refundacji produktu leczniczego Xgeva® na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**



1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z radiograficznie potwierdzonymi przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości, finansowanego w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Guzy lite (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5) z przerzutami do kości

Kości są trzecim najczęstszym miejscem przerzutowania. Przerzuty kostne to częsta odległa manifestacja wielu rodzajów nowotworów litych, szczególnie często raka płuca, piersi i gruczołu krokowego (Yu 2020). Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, do terapii denosumabem mogą być kwalifikowani chorzy z dowolną pierwotną lokalizacją nowotworu oraz ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stwierdzono zmiany kostne, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku Xgeva. W tytule programu lekowego wskazano kody ICD-10 właściwe dla nowotworów, w przebiegu których dochodzi najczęściej do przerzutów do kości: C18 – jelito grube, C19 – zgięcie esiczo-odbytniczego, C20 – odbytnica, C34 – oskrzele i płuca, C50 – gruczoł sutkowy, C61 – gruczoł krokowy, C64 – nerki, C67 – pęcherz moczowy, C79.5 – kości i szpik kostny. Chorzy z przerzutami do kości z innych niż wymienione w postaci kodów ICD-10 nowotworów litych, będą mogli być włączani na podstawie kodu ICD-10 C79.5, który zgodnie z klasyfikacją ICD-10 umożliwia opisanie przerzutów do kości (ICD-10 2019). Kod ten był używany przez lekarzy prowadzących we wnioskach o pokrycie kosztów leku Xgeva w ramach procedury RDTL, dla których Minister Zdrowia wydał zgody (zgodnie z informacją przekazaną przez Ministerstwo Zdrowia w odpowiedzi na wniosek o udostępnienie informacji publicznej, pismo znak PLD.0629.19.2019.AK). Według klasyfikacji ICD-11 przerzuty nowotworów złośliwych do kości opisywane są kodem 2E03 (ICD-11 2020).

Tabela 1. Klasyfikacja przerzutów nowotworów litych do kości (ICD-10 2019, ICD-11 2020).

Klasyfikacja	Rozpoznanie
ICD-10	C79.5- Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku kostnego
ICD-11	2E03 – Przerzut nowotworu złośliwego do kości lub szpiku kostnego

2.1.1 Etiologia i patofizjologia

Proces przerzutowania nowotworów jest złożony i jedynie częściowo poznany. Przed odłączeniem się komórek od pierwotnego guza muszą zadziałać czynniki miejscowe, takie jak pochodzące z nowotworu egzosomy, mikroRNA i czynniki wzrostu. Po odłączeniu większość rozsianych komórek nowotworowych we krwi obumiera, lecz ta część, która przeżyje, może skolonizować mikrośrodowisko szpiku kostnego. Nisze komórek hematopoietycznych, osteoblastycznych i naczyniowe mogą służyć za przyjazne środowisko dla komórek przerzutowych. Po zasiedleniu, czasami nowotwór przechodzi do stanu spoczynkowego, gdy jego komórki nie proliferują; tyczy się to szczególnie raków piersi i prostaty, dla których stan też może trwać wiele lat. Proces rozpoczęcia rozwoju przerzutów kostnych nie jest do końca poznany (*ESMO Bone Health 2020*).

Proliferyjące komórki nowotworowe w nowym mikrośrodowisku produkują różne cytokiny i czynniki wzrostu, które stymulują tworzenie receptora RANKL osteoblastów, co z kolei aktywuje osteoklasty i zaburza naturalną równowagę między kościotworzeniem i resorpcją kości. Czynniki wzrostu pochodzące od kości uwalniane podczas jej resorpcji mogą powodować wzrost przerzutów nowotworowych, co tworzy błędne koło oddziaływań między komórkami nowotworowymi i mikrośrodowiskiem kości (*ESMO Bone Health 2020*).

Zmiany przerzutowe dzielimy ze względu na obraz radiologiczny na osteolityczne i osteoblastyczne, charakteryzujące się odpowiednio dominującą destrukcją i odkładaniem tkanki kostnej. Typ zmian jest charakterystyczny dla poszczególnych nowotworów, choć wiele pacjentów może wykazywać obecność obu fenotypów zmian przerzutowych (*Roodman 2021*).

2.1.2 Rozpoznanie

Obecnie nie ma jednoznacznego konsensusu co do metodyki i kolejności badań stosowanych w celu diagnozowania przerzutów guzów litych do kości. Wybór badań powinien być podyktowany prezentacją kliniczną oraz typem histologicznym pierwotnego nowotworu, gdyż dla poszczególnych nowotworu charakterystyczne są określone rodzaje zmian przerzutowych (osteolityczne, osteoblastyczne lub mieszane)

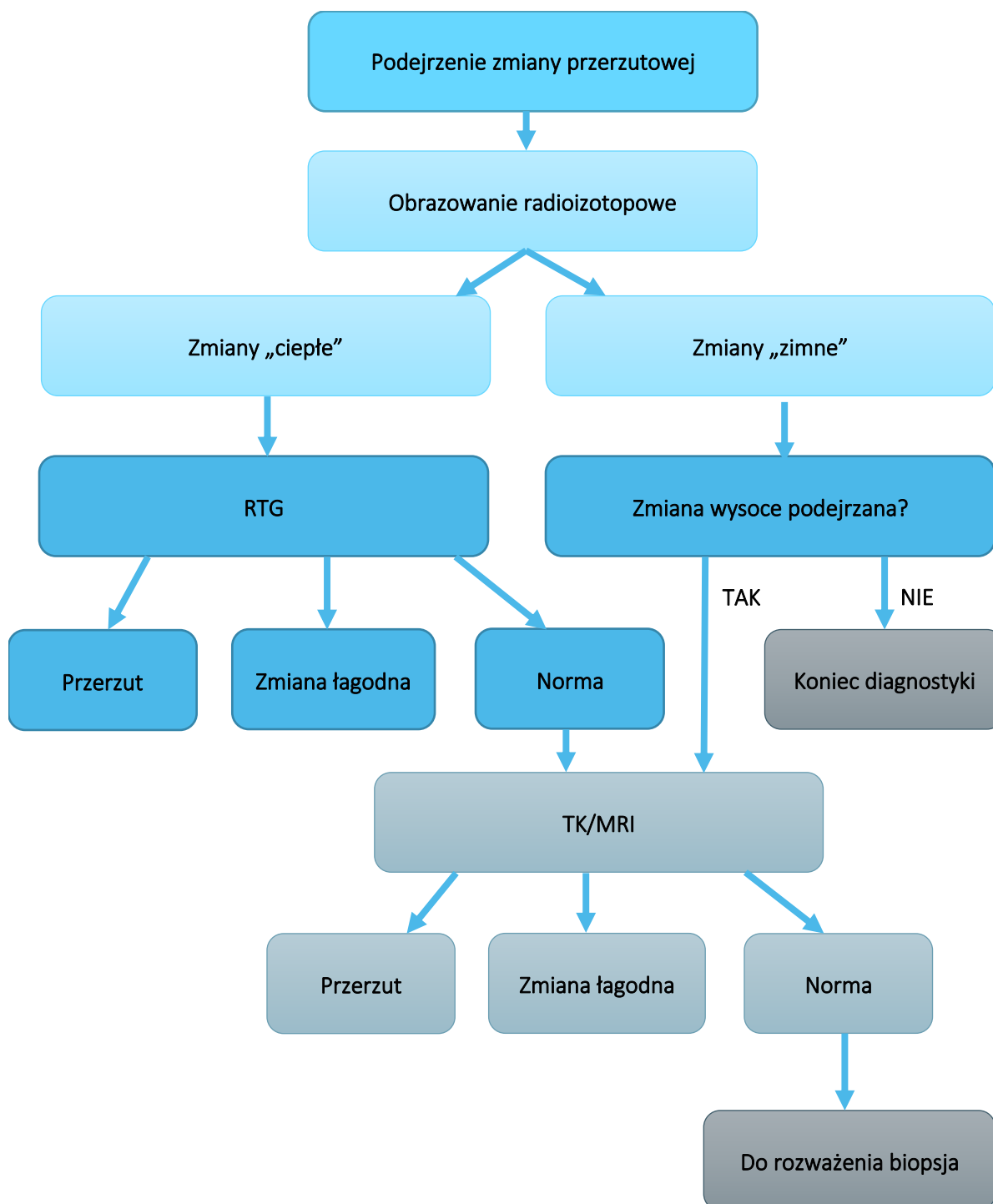
(Yu 2020). Typowe rodzaje zmian kostnych dla poszczególnych nowotworów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2 Typowa prezentacja radiograficzna dla poszczególnych guzów kości (Yu 2020).

Dominujący rodzaj zmian	Typ guza
Osteoblastyczne	Rak prostaty
	Rakowiak
	Drobnokomórkowy rak płuca
	Chłoniak Hodgkina
	Rdzeniak zarodkowy
	Zespół POEMS
Osteolityczne	Rak nerkowokomórkowy
	Czerniak
	Szpiczak mnogi
	Niedrobnokomórkowy rak płuca
	Rak tarczycy
	Chłoniak nieziarniczny
Mieszane	Histiocytoza z komórek Langerhansa
	Rak piersi
	Nowotwory układu pokarmowego
	Raki kolczystokomórkowe z większością lokalizacji

Najważniejszą rolę w diagnostyce przerzutów do kości odgrywa diagnostyka obrazowa. Stosowane metody można podzielić na obrazujące strukturalnie (np. RTG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) oraz metody obrazowania metabolicznego/komórkowego, w tym obrazowanie rezonansu magnetycznego zależne od dyfuzji (DW-MRI, z ang. *diffusion-weighted magnetic resonance imaging*) pozytonowa tomografia emisyjna i tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ESMO Bone Health 2020). Proponowany przez ESMO algorytm diagnostyki przedstawiono na schemacie poniżej.

Schemat 1 Algorytm diagnostyki możliwych przerzutów kostnych nowotworów litych (ESMO Bone Health 2020).



Zwykłe zdjęcia RTG wykazują niską czułość w wykrywaniu przerzutów do kości. Szacuje się, że do wykrycia zmiany litycznej w kości beleczkowej jej średnica musi być > 1 cm, przy utracie ok. 50% gęstości mineralnej. Tomografia komputerowa zapewnia dobrą jakość obrazowania i jest użyteczna do

lokalizowania zmian do późniejszej biopsji, jednak nie zapewnia rozróżnienia między zmianami aktywnymi i nieczynnymi metabolicznie. Badanie MRI, podobnie jak TK, jest przydatne w diagnostyce przyczyn złamań kompresyjnych kręgow oraz oceny zmian podejrzanych w scyntygrafii, których nie widać na zdjęciu RTG. Ponadto rezonans magnetyczny jest czulszy od scyntygrafii w wykrywaniu przerzutów do kręgosłupa oraz jest niezbędny przy decyzjach terapeutycznych u pacjentów z rakiem kolczystokomórkowym (*ESMO Bone Health 2020*).

Techniki obrazowania metabolicznego/komórkowego wykorzystują znaczone radioaktywnie wskaźniki do obrazowania tkanek nowotworowych. Znaczniki można podzielić na osteotropowe (znakujące tkanki kostne w zmianach osteoblastycznych) oraz onkotropowe, obrazujące charakterystyczne zmiany metaboliczne nowotworu. Do scyntygrafii kości używa się najczęściej bisfosfonianu (znacznik osteotropowy) znakowanego technetem-99, gromadzącego się w miejscach aktywnego kościotworzenia. Zmiany można zwykle obrazować zanim staną się widoczne w badaniu RTG (*ESMO Bone Health 2020*).

Pozytonowa tomografia emisyjna wykazuje się wyższą dokładnością od scyntygrafii, a także wyższą rozdzielczością i szybszym obrazowaniem. Badanie to nie jest jednak w pełni swoiste dla zmian kostnych, przez co wymaga ostrożnej interpretacji, wykorzystującej także wyniki obrazowania strukturalnego. Najczęściej stosowanym w PET znacznikiem jest fluorodeoksyglukoza znakowana fluorem-18, obrazująca wzmożoną glikolizę tlenową większości umiarkowane i wysoko złośliwych zmian nowotworowych. Zwykle zmiany lityczne wychwytyją więcej znacznika niż osteosklerotyczne. Najdokładniejszym znacznikiem, lepszym od scyntygrafii kości i SPECT, a porównywalnym do badania DW-MRI, jest fluorek-18 sodu. Jest jednak rzadko stosowany ze względu na wysoką cenę i małą dostępność. Czasami wykorzystuje się znaczniki specyficzne dla danego nowotworu, jak np. antygen błonowy specyficzny dla prostaty znakowany galem-68 (*ESMO Bone Health 2020*).

Poza badaniami obrazowymi, ważną rolę w diagnostyce zmian przerzutowych w kościach odgrywa biopsja zmiany z późniejszym badaniem histopatologicznym. Zalecana jest szczególnie w przypadku zmian zlokalizowanych jedynie w układzie kostnym, gdy jest ich niewiele, a badania obrazowe nie dają jednoznacznej diagnozy (*ESMO Bone Health 2020*).

Diagnostykę różnicową poszczególnych rodzajów zmian przerzutowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3 Diagnostyka różnicowa kostnych zmian przerzutowych nowotworów litych (Yu 2020).

	Zmiana osteolityczna	Zmiana osteoblastyczna
	Pierwotny złośliwy guz kości:	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kostniakomięsak, ▪ chrzęstniakomięsak, ▪ włókniakomięsak, ▪ guz Ewinga ▪ odosobniony szpiczak plazmocytowy ▪ pierwotny chłoniak kości 	
Możliwe rozpoznania inne niż przerzut nowotworowy	Zmiany łagodne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ krwaki ▪ torbiele ▪ tłuszczak ▪ ziarniniak kwasochłonny ▪ chrzęstniak śródkostny ▪ kostniak kostnawy ▪ włókniak niekostniejący ▪ guz olbrzymiokomórkowy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ enostoza ▪ chrzęstniak śródkostny kostniejący ▪ kostniak kostnawy ▪ zawał kości ▪ dysplazja włóknista ▪ choroba Pageta kości ▪ przekrwienie żyłne kręgu

2.1.3 Przebieg naturalny i rokowanie

Wiele zmian przerzutowych w kościach przez długi czas może nie dawać żadnych lub tylko mało nasilone objawy (Roodman 2021). Obecność przerzutów w kościach może prowadzić do występowania zdarzeń kostnych (SRE, z ang. *skeletal-related event*), do których zaliczamy między innymi nasilony ból kostny, złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego oraz nerwów, a także zaburzenia gospodarki wapnia i fosforu, mogące prowadzić do hiperkalcemii zagrażającej życiu (Roodman 2021).

Występowanie SREs jest zależne od typu nowotworu, złamania patologiczne są częste w przypadku przerzutującego do kości raka piersi (35% pacjentów), a rzadsze dla przerzutowego raka gruczołu krokowego (19% chorych) i niedrobnokomórkowego raka płuca i innych guzów litych (17% chorych). Wystąpienie złamania patologicznego ma także wpływ na przeżycie chorych, istotnie statystycznie pogorszenie przeżycia całkowitego stwierdzono u pacjentek z rakiem piersi (Saad 2007). Wpływ złamań patologicznych na przeżycie w zależności od miejsca złamania i lokalizacji nowotworu litego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Przeżycie całkowite w zależności od lokalizacji złamania oraz lokalizacji nowotworu litego (Saad 2007).

Miejsce złamania	HR (95% CI) – <i>adjusted</i>	p	HR (95% CI) – <i>unadjusted</i>	p
Rak piersi				
Dowolna	1,52 (1,27, 1,81)	<0,01	1,32 (1,10, 1,59)	<0,01
Kręgosłup	1,42 (1,13, 1,78)	<0,01	1,19 (0,94, 1,51)	0,15
Inna niż kręgosłup	1,35 (1,12, 1,64)	<0,01	1,24 (1,02, 1,51)	0,03
Rak gruczołu krokowego				
Dowolna	1,29 (1,01, 1,65)	0,04	1,23 (0,96, 1,57)	0,10
Kręgosłup	1,29 (0,87, 1,91)	0,20	1,11 (0,75, 1,66)	0,60
Inna niż kręgosłup	1,27 (0,96, 1,68)	0,09	1,28 (0,97, 1,69)	0,08
Rak płuca i inne nowotwory lite				
Dowolna	1,08 (0,87, 1,34)	0,49	1,06 (0,85, 1,32)	0,60
Kręgosłup	1,26 (0,94, 1,70)	0,13	1,20 (0,89, 1,62)	0,24
Inna niż kręgosłup	0,96 (0,73, 1,28)	0,79	0,97 (0,73, 1,29)	0,86

Poza zdarzeniami kostnymi, pacjenci z przerzutami kostnymi często doświadczają uogólnionego osłabienia mięśni, co zwiększa ryzyko upadków i złamań, co także może mieć wpływ na ich przeżycie (Roodman 2021).

Samo wystąpienie przerzutu do kości powoduje pogorszenie rokowania pacjenta. Ogółem rokowanie pacjentów z przerzutami kostnymi jest złe, a przeżycia 5-letnie w większości przypadków nie przekracza kilku procent. Najlepsze rokowanie co do przeżycia spośród wszystkich chorych z przerzutami do kości z guzów litych mają pacjentki z rakiem piersi, spośród których niewiele ponad 10% przeżywa 5 lat, z kolei w przypadku pacjentów z rakiem płuca zaledwie co dziesiąty chory przeżywa rok (Svensson 2017). Przeżycia roczne, 3-letnie i 5-letnie po diagnozie przerzutu kostnego w zależności od lokalizacji pierwotnego nowotworu litego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przeżycie pacjentów z przerzutami do kości nowotworów litych o poszczególnej lokalizacji (Svensson 2017).

Nowotwór	Przeżycie 1-roczone, % (95% CI)	Przeżycie 3-letnie, % (95% CI)	Przeżycie 5-letnie, % (95% CI)
Jelite grube (ze zgięciem esiczo-odbytniczym)	21% (18%; 25%)	7% (5%; 10%)	3% (2%; 5%)
Odbytnica	22% (18%; 26%)	3% (2%; 5%)	2% (1%; 3%)
Płuca	10% (9%; 11%)	2% (1%; 2%)	1% (0,5%; 1%)
Czerniak	17% (12%; 22%)	6% (4%; 10%)	5% (3%; 8%)

Nowotwór	Przeżycie 1-roczone, % (95% CI)	Przeżycie 3-letnie, % (95% CI)	Przeżycie 5-letnie, % (95% CI)
Pierś	51% (50%; 53%)	25% (23%; 26%)	13% (11%; 14%)
Szyjka macicy	18% (11%; 28%)	6% (2%; 14%)	2% (0%; 7%)
Jajnik	33% (21%; 44%)	15% (7%; 25%)	8% (3%; 18%)
Gruzoł krokowy	35% (34%; 37%)	12% (11%; 13%)	6% (5%; 7%)
Nerka	29% (26%; 33%)	10% (8%; 12%)	5% (4%; 7%)
Pęcherz moczowy	13% (11%; 17%)	5% (3%; 7%)	3% (1%; 5%)

Rokowanie dodatkowo pogarsza się, jeśli poza przerzutami do kości stwierdza się także obecność przerzutów synchronicznych w innych lokalizacjach (Svensson 2017). Przeżycia chorych z przerzutami kostnymi i synchronicznymi w innej lokalizacji w porównaniu do chorych z przerzutami jedynie kostnymi, w zależności od lokalizacji pierwotnego nowotworu litego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6 Przeżycia chorych z przerzutami kostnymi i synchronicznymi w innej lokalizacji w porównaniu do chorych z przerzutami jedynie kostnymi, w zależności od lokalizacji pierwotnego nowotworu litego (Svensson 2017).

Nowotwór	Lokalizacja przerzutów	Mediana przeżycia [dni]	HR (95% CI)	HR (95% CI) <i>adjusted</i> ^A
Jelite grube (ze zgięciem esiczo-odbytniczym)	jedynie kości	105	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	95	1,38 (1,02; 1,87)	1,48 (1,09; 2,03)
Odrybnica	jedynie kości	114	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	79	1,47 (1,06; 2,05)	1,44 (1,33; 2,03)
Płuco	jedynie kości	74	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	61	1,20 (1,10; 1,32)	1,27 (1,16; 1,40)
Czerniak	jedynie kości	95	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	75	1,26 (0,97; 1,63)	1,29 (0,99; 1,69)
Pierś	jedynie kości	377	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	170	1,42 (1,28; 1,57)	1,47 (1,33; 1,63)
Szyjka macicy	jedynie kości	98	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	46	1,06 (0,48; 2,33)	1,00 (0,42; 2,38)
Jajnik	jedynie kości	170	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	129	1,12 (0,56; 2,23)	1,08 (0,51; 2,29)
Gruzoł krokowy	jedynie kości	210	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	109	1,55 (1,35; 1,78)	1,57 (1,36; 1,80)
Nerka	jedynie kości	182	1,0	1,0
	kości + inna lokalizacja	105	1,33 (1,12; 1,58)	1,41 (1,18; 1,69)
Pęcherz moczowy	jedynie kości	68	1,0	1,0

Nowotwór	Lokalizacja przerzutów	Mediana przeżycia [dni]	HR (95% CI)	HR (95% CI) <i>adjusted</i> [^]
	kości + inna lokalizacja	56	1,14 (0,79; 1,65)	1,22 (0,84; 1,77)

[^] poprawka ze względu na płeć, wiek, indeks współchorobowości Charlsona (*Charlson Comorbidity Index Score*) i okres diagnozy.

2.1.4 Obraz kliniczny

Wiele przerzutowych zmian kostnych nie daje żadnych lub tylko łagodne objawy i są stwierdzane przypadkowo podczas diagnostyki pierwotnego nowotworu. Poza badaniami klinicznymi nie ma zwykle wskazań do poszukiwania zmian przerzutowych w kościach przy braku objawów. Podejrzenie obecności przerzutów w kościach mogą nasuwać nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, jak np. podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej czy hiperkalcemia (Yu 2020).

Najczęstszym objawem przerzutów do kości jest ból, większość pacjentów ma w którymś momencie choroby nasilone dolegliwości bólowe. Charakterystyka bólu zależy m.in. od obecności nerwiaków powstałych w trakcie patologicznej przebudowy kości, ucisku nerwów przez guz, uszkodzenia nerwu wskutek rozrostu guza poza kość i od samej lokalizacji przerzutu. Ból może być somatyczny (dobrze zlokalizowany, ostry) lub neuropatyczny (pieczenie, ból promieniujący, często intensywniejszy w nocy); w niektórych przypadkach mogą być obecne obie komponenty. Szczególnie trudne w leczeniu są ból pojawiające się incydentalnie, gdyż gwałtownie nawracają i mogą być bardzo silne. Objawy mogą wynikać z niepożądanych zdarzeń kostnych, jak np. ucisk rdzenia kręgowego przez inwazję przyległych struktur przez komórki nowotworowe lub złamania patologiczne, które są częstsze w przypadku zmian osteolitycznych (Yu 2020).

Najczęstszą lokalizacją przerzutów do kości są kręgi (Portenoy 2021), co związane jest z występowaniem objawów neurologicznych; zmiany te mogą powodować ucisk rdzenia kręgowego lub niestabilność kręgow. Objawami mogą być ból, jak i deficyty neurologiczne: niedowład i porażenie, niedoczulica, zaburzenia funkcji zwieraczy czy ataksja. Deficyty te wynikają zwykle z ucisku struktur przez tkanki miękkie, rzadziej ze złamań patologicznych. Czasami przyczyną objawów może być ucisk korzenia nerwu, prowadzący do radikulopatii i bólu (Yu 2020). Szacuje się, że 72%-81,4% chorych na nowotwory w stadium przerzutowym odczuwa ból kostny (Ribi 2021, van Moos 2017). Zwiększenie nasilenia objawów chorobowych przekłada się na zauważalny ogólny spadek jakości życia pacjentów, zwłaszcza jeśli towarzyszy im nasilający się ból (Jordan 2014). Ponadto wystąpienie bólu kostnego stwarza konieczność leczenia np. z zastosowaniem opioidów, które nie jest skuteczne u wszystkich pacjentów, jak również obarczone jest występowaniem wielu działań niepożądanych (van Moos 2017).

2.1.5 Epidemiologia

Kości są trzecim (po wątrobie i płucach) najczęstszą lokalizacją przerzutów nowotworowych (Yu 2020). Częstość występowania przerzutów kostnych jest zróżnicowana w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego (Hernandez 2018). Częstość przerzutów dla poszczególnych nowotworów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7 Częstość występowania przerzutów kostnych w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego (Hernandez 2018).

Lokalizacja nowotworu pierwotnego	Częstość występowania przerzutów kostnych, % (95% CI)			
	Roczna	2-letnia	5-letnia	10-letnia
Ogółem	4,8% (4,7%; 4,8%)	5,6% (5,5%; 5,6%)	6,9% (6,8%; 7,0%)	8,4% (8,3%; 8,5%)
Pierś	3,4% (3,3%; 3,5%)	4,2% (4,1%; 4,3%)	6,0% (5,8%; 6,1%)	8,1% (7,9%; 8,3%)
Gruczoł krokowy	18,0% (17,5%; 18,5%)	20,4% (19,9%; 20,9%)	24,5% (23,9%; 25,1%)	29,2% (28,3%; 30,1%)
Płuco	10,4% (10,2%; 10,7%)	11,5% (11,3%; 11,8%)	12,4% (12,1%; 12,7%)	12,9% (12,6%; 13,2%)
Okreźnica i odbytnica	1,0% (0,9%; 1,1%)	1,4% (1,3%; 1,5%)	2,1% (2,0%; 2,3%)	2,7% (2,5%; 2,9%)
Żołądkowo-jelitowa	2,3% (2,1%; 2,5%)	2,7% (2,6%; 2,9%)	3,2% (3,0%; 3,4%)	3,6% (3,3%; 3,8%)
Nowotwory ginekologiczne	1,1% (0,9%; 1,2%)	1,3% (1,2%; 1,5%)	1,9% (1,7%; 2,1%)	2,4% (2,1%; 2,7%)
Czerniak złośliwy	1,6% (1,4%; 1,8%)	2,0% (1,7%; 2,2%)	2,5% (2,2%; 2,8%)	3,0% (2,6%; 2,4%)
Nerka	5,8% (5,5%; 6,2%)	6,9% (6,6%; 7,3%)	8,4% (8,0%; 8,9%)	9,9% (9,3%; 10,5%)
Inne	2,0% (1,8%; 2,1%)	2,5% (2,3%; 2,7%)	3,2% (3,0%; 3,4%)	3,9% (3,5%; 4,2%)

W badaniu u pacjentów z USA najczęstsze występowanie przerzutów do kości zaobserwowano w przypadku nowotworów gruczołu krokowego i płuca, dla których przerzuty kostne po 5 latach występowały odpowiednio u ok. 1/4 i 1/8 pacjentów. Dość często przerzuty występowały też u pacjentek z rakiem piersi, w ciągu 5 lat zdiagnozowano je u 6,0% kobiet. Ogółem roczna częstość przerzutów do kości dla wszystkich nowotworów litych wyniosła po roku 4,8%, po 5 latach 6,9%, a po 10 latach 8,4%. W badaniu stwierdzono też, że przerzuty kostne częściej diagnozowano u pacjentów z nowotworem pierwotnym w wyższych stopniach zaawansowania klinicznego (Hernandez 2018). Częstość przerzutów do kości w zależności od stadium zaawansowania i lokalizacji guza pierwotnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Częstość przerzutów do kości w zależności od stadium zaawansowania i lokalizacji guza pierwotnego (Hernandez 2018).

Lokalizacja nowotworu pierwotnego	Stadium zaawansowania	Częstość występowania przerzutów kostnych, % (95% CI)			
		Roczna	2-letnia	5-letnia	10-letnia
Ogółem	I	0,5% (0,4%; 0,5)	0,7% (0,7%; 0,8%)	1,5% (1,4%; 1,6%)	2,7% (2,4%; 2,9%)
	II	1,1% (1,0%; 1,2)	1,8% (1,7%; 1,9%)	3,6% (3,4%; 3,8%)	5,9% (5,6%; 6,3%)
	III	2,2% (2,0%; 2,3)	3,3% (3,1%; 3,5%)	5,4% (5,1%; 5,6%)	7,5% (7,1%; 8,0%)
	IV	18,0% (17,7%; 18,4)	20,3% (19,9%; 20,7%)	23,7% (23,3%; 24,1%)	27,6% (27,0%; 28,2%)
Pierś	I	0,3% (0,3%; 0,4)	0,5% (0,5%; 0,6%)	1,2% (1,1%; 1,4%)	2,4% (2,1%; 2,7%)
	II	1,0% (0,9%; 1,2)	1,8% (1,6%; 1,9%)	3,9% (3,7%; 4,2%)	6,5% (6,0%; 6,9%)
	III	2,9% (2,6%; 3,3)	4,9% (4,4%; 5,3%)	10,1% (9,4%; 10,8%)	15,3% (14,1%; 16,5%)
	IV	36,4% (35,2%; 37,7)	41,4% (40,2%; 42,7%)	50,6% (49,3%; 52,0%)	61,4% (59,5%; 63,2%)
Gruzoł krokowy	I	3,0% (1,8%; 4,9)	4,4% (2,9%; 6,5%)	7,7% (5,4%; 10,8%)	12,1% (8,3%; 17,4%)
	II	3,3% (2,6%; 4,0)	4,1% (3,4%; 4,9%)	7,3% (6,3%; 8,4%)	15,8% (12,0%; 20,6%)
	III	9,0% (6,9%; 11,6)	11,5% (9,2%; 14,4%)	16,4% (13,4%; 19,9%)	23,4% (18,7%; 29,0%)
	IV	45,3% (43,8%; 46,9)	51,4% (49,9%; 53,0%)	61,1% (59,5%; 62,8%)	70,7% (68,4%; 72,9%)
Płuco	I	1,4% (1,1%; 1,8)	2,3% (1,9%; 2,7%)	3,6% (3,0%; 4,2%)	5,1% (4,1%; 6,4%)
	II	2,7% (2,2%; 3,4)	4,2% (3,4%; 5,0%)	5,6% (4,7%; 6,7%)	8,4% (6,9%; 10,4%)
	III	4,4% (4,0%; 4,9)	5,8% (5,3%; 6,4%)	6,7% (6,2%; 7,3%)	7,4% (6,7%; 8,2%)
	IV	22,9% (22,2%; 23,6)	24,5% (23,8%; 25,3%)	25,8% (25,1%; 26,6%)	26,2% (25,4%; 27,0%)
Określona i odbytnica	I	0,2% (0,1%; 0,5)	0,4% (0,2%; 0,7%)	1,0% (0,7%; 1,5%)	1,6% (1,0%; 2,6%)
	II	0,2% (0,1%; 0,3)	0,5% (0,3%; 0,7%)	1,0% (0,7%; 1,3%)	1,6% (1,1%; 2,2%)
	III	0,4% (0,3%; 0,5)	0,7% (0,6%; 0,9%)	1,5% (1,2%; 1,8%)	1,9% (1,6%; 2,3%)
	IV	3,0% (2,7%; 3,5)	4,1% (3,7%; 4,6%)	5,8% (5,2%; 6,4%)	6,6% (5,9%; 7,4%)
Żołądkowo-jelitowa	I	0,4% (0,2%; 0,9)	0,7% (0,3%; 1,3%)	1,5% (0,9%; 2,5%)	2,2% (1,2%; 3,9%)
	II	0,7% (0,5%; 1,1)	1,3% (0,9%; 1,7%)	2,2% (1,7%; 2,9%)	2,9% (2,0%; 4,1%)
	III	1,2% (0,9%; 1,7)	1,9% (1,4%; 2,5%)	2,7% (2,1%; 3,4%)	2,9% (2,2%; 3,7%)
	IV	5,3% (4,7%; 5,9)	6,1% (5,5%; 6,8%)	6,8% (6,2%; 7,5%)	7,4% (6,5%; 8,4%)
Nowotwory ginekologiczne	I	0,2% (0,1%; 0,4)	0,5% (0,3%; 0,8%)	0,9% (0,6%; 1,3%)	1,9% (1,1%; 3,2%)
	II	0,6% (0,3%; 1,3)	1,0% (0,5%; 1,9%)	1,8% (1,1%; 3,0%)	2,0% (1,3%; 3,3%)
	III	0,7% (0,4%; 1,0)	1,2% (0,9%; 1,7%)	2,1% (1,6%; 2,8%)	3,1% (1,9%; 5,1%)
	IV	4,0% (3,3%; 5,0)	4,7% (3,8%; 5,7%)	6,2% (5,2%; 7,5%)	7,5% (5,9%; 9,6%)
Czerniak złośliwy	I	0,2% (0,1%; 0,6)	0,3% (0,1%; 0,7%)	0,6% (0,3%; 1,3%)	0,9% (0,4%; 1,7%)
	II	0,7% (0,3%; 1,6)	1,1% (0,6%; 2,1%)	1,9% (1,1%; 3,3%)	1,9% (1,1%; 3,3%)
	III	0,6% (0,2%; 1,4)	1,2% (0,6%; 2,1%)	1,2% (0,6%; 2,1%)	1,2% (0,6%; 2,1%)
	IV	6,1% (4,6%; 8,1)	7,4% (5,7%; 9,5%)	9,0% (7,1%; 11,5%)	10,4% (8,0%; 13,5%)

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Lokalizacja nowotworu pierwotnego	Stadium zaawansowania	Częstość występowania przerzutów kostnych, % (95% CI)			
		Roczna	2-letnia	5-letnia	10-letnia
Nerka	I	0,8% (0,5%; 1,4)	1,1% (0,7%; 1,8%)	2,4% (1,7%; 3,4%)	5,1% (3,4%; 7,6%)
	II	1,5% (1,0%; 2,4)	2,4% (1,7%; 3,4%)	3,9% (2,9%; 5,3%)	5,0% (3,5%; 7,1%)
	III	2,1% (1,5%; 3,1)	3,3% (2,4%; 4,5%)	5,0% (3,8%; 6,5%)	6,8% (5,1%; 9,1%)
	IV	15,5% (14,2%; 16,9)	18,3% (16,9%; 19,8%)	22,3% (20,7%; 24,1%)	26,2% (23,6%; 29,0%)
Inne	I	0,8% (0,3%; 2,6)	1,7% (0,8%; 3,7%)	2,1% (1,0%; 4,4%)	5,2% (1,6%; 16,3%)
	II	0,8% (0,3%; 1,9)	1,3% (0,7%; 2,6%)	3,2% (2,0%; 5,3%)	4,8% (2,9%; 7,8%)
	III	0,8% (0,4%; 1,4)	1,5% (1,0%; 2,3%)	1,9% (1,3%; 2,8%)	3,5% (2,1%; 5,7%)
	IV	2,7% (2,2%; 3,3)	3,8% (3,2%; 4,5%)	4,6% (4,0%; 5,4%)	5,3% (4,3%; 6,4%)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby rozpoznań oraz zgonów wybranych (często przerzutuujących do kości) nowotworów złośliwych w Polsce w 2018 r.

Tabela 9. Liczba rozpoznań poszczególnych nowotworów złośliwych w 2018 r. w Polsce z podziałem ze względu na płeć (KRN 2021).

Nowotwór	Płeć	Liczba bezwzględna rozpoznań	Współczynnik surowy, n/100 000	Współczynnik® standaryzowany (AWS [^]), n/100 000	Współczynnik® standaryzowany (ESP2013 [®]), n/100 000
Rak piersi	Kobiety	18 869	95,2	53,3	92,4
	Mężczyźni	154	0,8	0,4	1,0
	Suma	19 023	49,52	28,48	39,17
Rak gruczołu krokowego	Mężczyźni	16 414	88,3	46,8	112,4
Rak płuca	Kobiety	7 801	39,3	18,2	37,5
	Mężczyźni	13 425	72,2	39,2	88,6
	Suma	21 226	55,26	27,21	39,48
Rak nerki	Kobiety	2 072	10,4	5,3	10,2
	Mężczyźni	3 157	17,0	10,0	20,0
	Suma	5 229	13,61	7,43	10,32
Rak pęcherza moczowego	Kobiety	1 882	9,5	4,1	9,1
	Mężczyźni	5 612	30,2	15,8	39,7
	Suma	7 494	19,51	9,06	13,50
Rak jelita grubego	Kobiety	5 029	25,4	10,8	24,6
	Mężczyźni	5 983	32,2	17,3	41,9
	Suma	10 992	28,67	13,49	20,09
	Kobiety	665	3,4	1,6	3,3

Nowotwór	Płeć	Liczba bezwzględna rozpoznai	Współczynnik surowy, n/100 000	Współczynnik® standaryzowany (AWS [^]), n/100 000	Współczynnik® standaryzowany (ESP2013 ^{&}), n/100 000
Rak zgięcia esiczo-odbytniczego	Mężczyźni	907	4,9	2,7	6,1
	Suma	1 572	4,09	2,02	2,95
Rak odbytnicy	Kobiety	2 264	11,4	5,1	11,1
	Mężczyźni	3 557	19,1	10,5	23,9
	Suma	5 821	15,15	7,47	10,92
Rak okrężnicy i odbytnicy [#]	Kobiety*	7 958	-	-	-
	Mężczyźni*	10 447	-	-	-
	Suma*	18 405	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] współczynnik standaryzowany na populację światową;

[&] współczynnik standaryzowany na populację europejską;

[§] w odniesieniu do łącznej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych;

[#] suma rozpoznai raka jelita grubego, raka zgięcia esiczo-odbytniczego oraz raka odbytnicy.

Tabela 10. Liczba zgonów z powodu poszczególnych nowotworów złośliwych w 2018 r. w Polsce z podziałem ze względu na płeć (KRN 2021).

Nowotwór	Płeć	Liczba bezwzględna zgonów	Współczynnik surowy, n/100 000	Współczynnik® standaryzowany (AWS [^]), n/100 000	Współczynnik® standaryzowany (ESP2013 ^{&}), n/100 000
Rak piersi	Kobiety	6 895	34,77	14,70	21,70
	Mężczyźni	75	0,40	0,21	0,33
	Suma	6 970	18,14	8,30	12,50
Rak gruczołu krokowego	Mężczyźni	5 574	29,99	13,93	23,92
Rak płuca	Kobiety	8 076	40,73	17,58	25,66
	Mężczyźni	15 619	84,05	44,21	67,00
	Suma	23 695	61,68	28,82	42,73
Rak nerki	Kobiety	977	4,93	1,79	2,77
	Mężczyźni	1 602	8,62	4,54	7,00
	Suma	2 579	6,71	2,97	4,55
Rak pęcherza moczowego	Kobiety	900	4,54	1,53	2,43
	Mężczyźni	3 073	16,54	8,00	13,17
	Suma	3 973	10,34	4,08	6,54
Rak jelita grubego	Kobiety	3 664	18,48	6,56	10,28
	Mężczyźni	4 195	22,57	11,32	18,16
	Suma	7 859	20,46	8,45	13,33
	Kobiety	276	1,39	0,52	0,80

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Nowotwór	Płeć	Liczba bezwzględna zgonów	Współczynnik surowy, n/100 000	Współczynnik® standaryzowany (AWS [^]), n/100 000	Współczynnik® standaryzowany (ESP2013 ^{&}), n/100 000
Rak zgięcia esiczo-odbytniczego	Mężczyźni	442	2,38	1,21	1,91
	Suma	718	1,87	0,80	1,24
Rak odbytnicy	Kobiety	1 371	6,91	2,52	3,92
	Mężczyźni	2 219	11,94	6,18	9,67
	Suma	3 590	9,35	4,05	6,26
Rak okrężnicy i odbytnicy [#]	Kobiety*	5 311	-	-	-
	Mężczyźni*	6 856	-	-	-
	Suma*	12 167	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] współczynnik standaryzowany na populację światową;

[&] współczynnik standaryzowany na populację europejską;

[§] w odniesieniu do łącznej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych;

[#] suma rozpoznań raka jelita grubego, raka zgięcia esiczo-odbytniczego oraz raka odbytnicy.

Według raportu Krajowego Rejestru Nowotworów rak piersi był w 2018 r. najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce oraz drugą po raku płuca nowotworową przyczyną ich zgonów (6895 zgonów, współczynnik standaryzowany na populację europejską ESP2013 = 21,70/100 000 kobiet). W tamtym roku stwierdzono łącznie 18869 przypadków raka piersi u kobiet (ESP2013 = 92,4/100 000 kobiet), co stanowiło 22,5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych. U mężczyzn rak ten jest rzadszy, w 2018 r. stwierdzono jedynie 154 przypadki (*KRN 2018, KRN 2021*).

Rak gruczołu krokowego był w 2018 r. najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u mężczyzn oraz drugą nowotworową przyczyną ich zgonów. Stwierdzono wtedy 16 416 przypadków raka prostaty (współczynnik standaryzowany na populację europejską ESP2013 = 112,4/100 000 mężczyzn), co stanowiło 19,6% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych. Nowotwór ten w 2018 r. był przyczyną 5574 zgonów (ESP2013 = 23,92/100 000 mężczyzn) (*KRN 2018*).

Rak płuca u obu płci był w 2018 r. najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworu złośliwego oraz drugim pod względem częstości zachorowań nowotworem złośliwym. Stwierdzono go u 13425 mężczyzn (ESP2013 = 88,6/100 000) i u 7801 kobiet (ESP2013 = 37,5/100 000), a doprowadził do zgonu łącznie 23695 chorych (ESP2013 = 42,73/100 000) (*KRN 2018, KRN 2021*).

Raki nerki i pęcherza moczowego występują stosunkowo rzadziej w porównaniu do wyżej opisanych nowotworów. Rozpoznania raka nerki stanowiły 3,8% rozpoznań nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,8% u kobiet, a raka pęcherza moczowego stwierdzono u 5612 mężczyzn i 1882 kobiet (*KRN 2018, KRN 2021*).

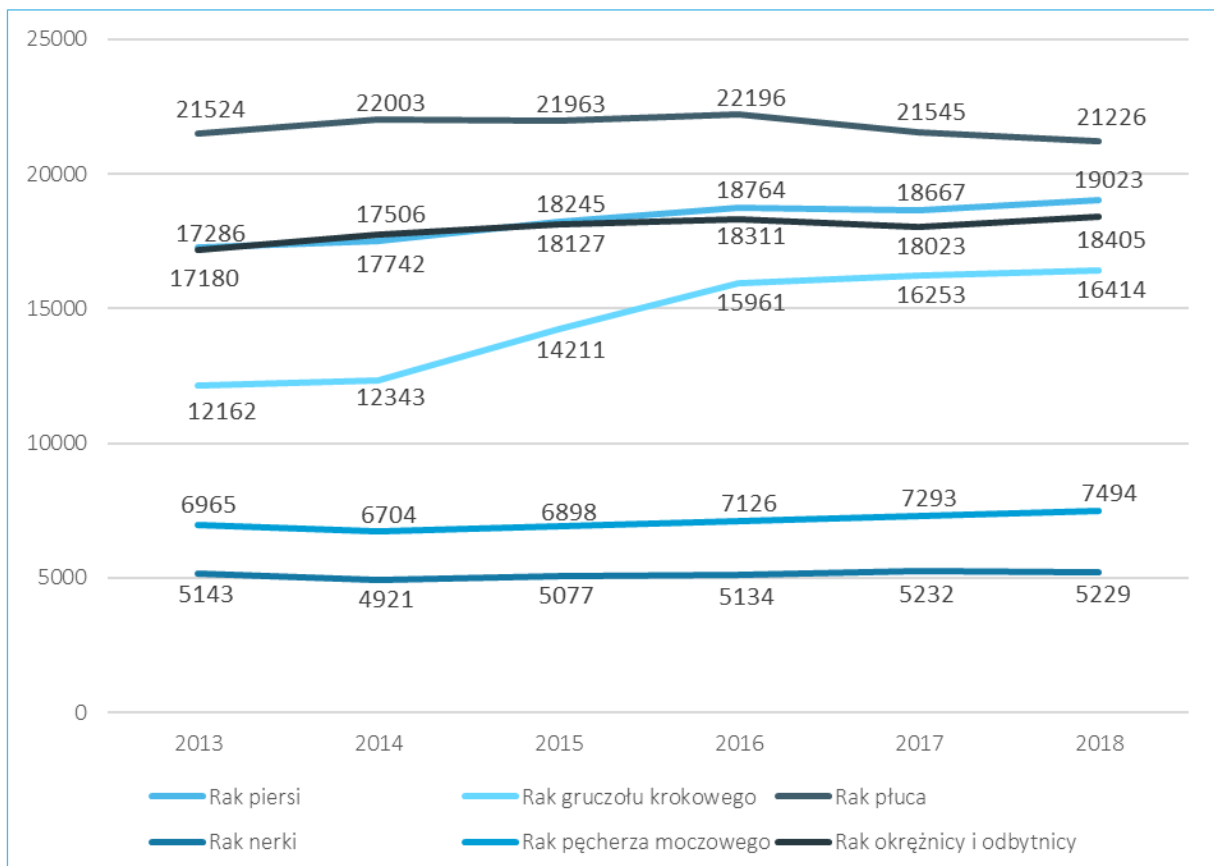
Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Raka okrężnicy i odbytnicy (rozpoznanie obejmujące raka jelita grubego, raka zgięcia esiczo-odbytniczego oraz raka odbytnicy) w 2018 r. stwierdzono łącznie u 10447 mężczyzn i 7958 kobiet. Najczęstszą składową tego rozpoznania był rak jelita grubego, rozpoznany sumarycznie u 10992 pacjentów (odpowiednio 7,2% i 6,0% rozpoznań nowotworów złośliwych u mężczyzn i kobiet oraz odpowiednio 7,6% oraz 8,0% zgonów z powodu nowotworów złośliwych w 2018 r. (KRN 2018, KRN 2021).

Należy zauważyć, że dla wszystkich wyżej wymienionych nowotworów poza rakiem płuca (dla którego w ostatnich latach zauważalna jest niewielka tendencja spadkowa liczby rozpoznań) liczba rozpoznanych przypadków w 2018 r. jest większa niż w poprzedzających latach. Tendencja wzrostowa jest szczególnie wyraźnie widoczna dla raka gruczołu krokowego, raka piersi oraz raka okrężnicy i odbytnicy. Dla raka nerki i pęcherza moczowego można zaobserwować niewielki, choć stabilny przyrost liczby przypadków w latach 2014-2018. Szczegółowe informacje dotyczące liczby rozpoznań poszczególnych nowotworów w latach 2013-2018 umieszczono na wykresie poniżej (KRN 2021).

Wykres 1 Liczba* rozpoznanych przypadków poszczególnych nowotworów w Polsce w latach 2013-2018 (KRN 2021).



* obliczono na podstawie dostępnych danych; dla poszczególnych nowotworów (w przypadku raka okrężnicy i odbytnicy zsumowano dane dla raka jelita grubego, raka zgięcia esiczo-odbytniczego i raka odbytnicy) zsumowano liczbę rozpoznań dla kobiet i mężczyzn (poza rakiem gruczołu krokowego, który nie występuje u kobiet).

Nie odnaleziono szczegółowych danych ani badań naukowych dotyczących częstości przerzutowania poszczególnych nowotworów złośliwych do kości odnoszących się do populacji polskiej.

W raporcie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2011 r. przytoczono opinię eksperta klinicznego, według którego u co najmniej 50% chorych z nowotworami złośliwymi dochodzi do zajęcia układu kostnego. Według eksperta przerzuty do kości występują najczęściej w przebiegu raka gruczołu krokowego (70-75% chorych), raka piersi (65-75%), raka tarczycy (50%), raka płuca (30-40%), czerniaka (15-40%) i raka nerki (20-25%) (*AOTM 104/2011*).

Z kolei w raporcie AOTMiT z 2019 r. przytoczono dane dotyczące raka piersi, według których u ok. 0,5% chorych już przy rozpoznaniu obecne są przerzuty kostne, a u 4,7% pacjentów rozwijają się one w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania (*AOTMiT 34/2019*).

Według raportu AOTMiT z 2020 r. u ponad 90% chorych z zaawansowanym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego stwierdza się obecność przerzutów do kości, a około 5-10% raków stercza wykrywanych jest w stadium zaawansowanym (*AOTMiT 226/2020*). Na podobną częstość przerzutów do kości wskazują dane przytoczone w wytycznych postępowania u chorych na raka stercza opracowanych przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, według których przerzuty kostne wykrywa się u 85% zmarłych z powodu raka prostaty (*PTU Gruczoł Krokowy 2011*). W analizie weryfikacyjnej Agencji z 2015 r. dotyczącej refundacji preparatu Xofigo u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości zawarto opinię przedstawiciela organizacji reprezentującej pacjentów, według której „roczna zapadalność na opornego na kastrację nowotworu stercza (mCRPC) z obecnymi przerzutami na kości wynosi 1 500 przypadków wg stanu z 2011 roku”. Autor opinii zwrócił również uwagę na prognozowany wzrost liczby rozpoznań raka gruczoły krokowego (*AOTMiT 15/2015*).

Według polskich wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów z rakiem płuca, przerzuty kostne występują u 30-40% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*PTOK Płuca, Opłucna, Śródpiersie 2019*).

2.1.6 Zapobieganie zdarzeniom kostnym spowodowanym przez przerzuty guzów litych do kości

Na potrzeby niniejszego dokumentu przeprowadzono przegląd dostępnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania z celu zapobiegania wstąpienia zdarzeń kostnych u chorych z nowotworami litymi z przerzutami do kości. Wyszukiwanie wytycznych zagranicznych ograniczono do tych skupiających się ogółem na przerzutach do kości niezależnie od typu nowotworu oraz do rekomendacji dla 3 często przerzutujących do kości nowotworów: raka gruczołu krokowego, sutka i płuca. W celu odnalezienia najnowszych zaleceń ograniczono opis do dokumentów wydanych po zarejestrowaniu produktu leczniczego Xgeva (tj. po 2011 r.).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dokumenty opisujące profilaktykę zdarzeń kostnych następujących towarzystw/organizacji:

- krajowe wytyczne kliniczne:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
 - Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi;
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU);
- zagraniczne wytyczne kliniczne:
 - przerzuty do kości ogółem:
 - *European Society for Medical Oncology (ESMO)*;
 - *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)*, *Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)* i *Deutschen Krebshilfe (DKH)*;
 - *Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)*, *American Society for Radiation Oncology (ASTRO)* i *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*;
 - *Netherlands Comprehensive Cancer Organization (NCCO)*;
 - *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*;
 - *Japanese Society of Medical Oncology (JSMO)*, *Japanese Orthopedic Association (JOA)*, *Japanese Urological Association (JUA)* i *Japanese Society for Radiation Oncology (JSRO)*;
 - rak gruczołu krokowego:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN);*
- *European Association of Urology (EAU);*
- *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH);*
- *Canadian Urological Association (CUA) i Canadian Urologic Oncology Group (CUOG);*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO);*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO);*
- *American Urological Association Education and Research, Inc. (AUA);*
- *Alberta Health Services (AHS);*
- *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) i Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG);*
- *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC);*
- *Japanese Urological Association (JUA);*
- rak piersi:
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN);*
 - *Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO);*
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
 - *European School of Oncology (ESO) i European Society for Medical Oncology (ESMO);*
 - *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH);*
 - *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM);*
 - *American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO);*
 - *London Cancer Alliance (LCA);*
 - *Saskatchewan Cancer Agency (SCA);*
- rak płuca:
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN);*
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*

- *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH);*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO).*

Data ostatniego wyszukiwania: 28.03.2021 r.

2.1.6.1 Wytoczne kliniczne krajowe

Rozpatrując dokumenty krajowe należy mieć na uwadze, że często skupiają się one na wyznaczeniu optymalnej ścieżki terapii w ramach refundowanych w warunkach polskich opcji terapeutycznych. Z tego względu w części z nich leczenie nierefundowanym denosumabem mogło zostać pominięte lub nie zostać szczegółowo opisane.

2.1.6.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)

Wytoczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zawierają rekomendacje dotyczące zapobiegania zdarzeniom kostnym dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (*PTOK Układ Moczowo-Płciowy 2013*), niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*PTOK Płuca, Opłucna i Śródpiersie 2019*) oraz rakiem piersi (*PTOK Piers 2020*).

W przypadku chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z przerzutami do kości zaleca się stosowanie dożylnie kwasy zoledronowego w dawce 4 mg podawanej co 4 tygodnie. Nie zaleca się kwasy kłodronowego i pamidronowego w tej populacji w celu innym niż leczenie hiperkalcemii. Alternatywną dla kwasu zoledronowego terapią może być **denosumab**, który w porównaniu z zoledronianem wydłuża czas do wystąpienia zdarzeń kostnych, przy braku wpływu na przeżycie i jakość życia (*PTOK Układ Moczowo-Płciowy 2013*).

U chorych z rakiem piersi z przerzutami w kościach od momentu rozpoznania rekomenduje się stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny: bisfosfonianów (bisfosfoniany) lub **denosumabu** (który wykazuje dodatkową korzyść względem zoledronianu w opóźnieniu i zmniejszaniu ryzyka występowania zdarzeń kostnych) (I, A). Wskazanie do stosowania tych leków stanowi dodatni wynik badania radiologicznego (RTG, TK), natomiast nie należy ich stosować wyłącznie na podstawie zmian stwierdzonych w badaniu scyntygraficznym (III, B). Można stosować tę terapię równoległe z leczeniem przeciwnowotworowym (III, A) (*PTOK Piers 2020*).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

U pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami do kości zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B). Wytyczne wspominają też o korzystnych wynikach badań klinicznych oceniający stosowanie **denosumabu** w tej populacji, jednak nie formułują dla niego jednoznacznych zaleceń (*PTOK Płuca, Opłucna i Śródpiersie 2019*).

2.1.6.1.2 Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi

W 2018 r. opublikowano Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi (*MZ 02/07/18*).

U chorych na raka piersi z przerzutami w kościach, od momentu rozpoznania należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniany, **denosumab**) (I, A). Podstawą kwalifikacji do stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny jest rozpoznania przerzutów w kościach w badaniu radiologicznym (RTG, KT). 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 ich stosowania należy w miarę możliwości unikać zabiegów dentystycznych naruszających ciągłość błony śluzowej (IV, A) (*MZ 02/07/18*).

2.1.6.1.3 Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)

Odnaleziono wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące postępowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (*PTU Gruczoł Krokowy 2011*) oraz raka pęcherza moczowego (*PTU Pęcherz Moczowy 2013*). Obydwa dokumenty opisują przyjęte przez PTU wytyczne *European Association of Urology*.

U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego ze zmianami nowotworowymi w kościach można stosować bisfosfoniany (głównie kwas zoledronowy) celem zapobiegania powikłaniom kostnym (GR: A). Chorzy z bolesnymi zmianami przerzutowymi w układzie kostnym można stosować radioizotopy w ramach leczenia paliatywnego (GR: B) (*PTU Gruczoł Krokowy 2011*).

U pacjentów z rakiem pęcherza moczowego z przerzutami do kości zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego lub **denosumabu** (GR: B). Leki te wykazują skuteczność w zmniejszaniu ryzyka/opóźnieniu występowania powikłań kostnych (LE: 1) (*PTU Pęcherz Moczowy 2013*).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

2.1.6.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.1.6.2.1 Przerzuty nowotworów litych do kości

2.1.6.2.1.1 *European Society for Medical Oncology (ESMO)*

Odnaleziono wytyczne z 2020 r. opracowane przez *European Society for Medical Oncology* dotyczące utrzymywania zdrowia układu kostnego u pacjentów z nowotworami złośliwymi (*ESMO Bone Health 2020*).

U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mnogimi przerzutami do kości można zastosować rad-223 [I, A]. U chorych z tym rakiem i przerzutami do kości, niezależnie od występowania objawów, zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego lub **denosumabu** [I, A]. Takie samo zalecenie (kwas zoledronowy i **denosumab**) odnosi się do pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości [I, A]. W przypadku pacjentów z innymi guzami litymi, z przewidywanym przeżyciem co najmniej 3 miesiące i klinicznie istotnymi przerzutami do kości, zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego, kwasu pamidronowego lub **denosumabu** [I, B]. Terapia celowana na kości powinna być włączana niezwłocznie po diagnozie przerzutu do kości i uwzględniana podczas każdego etapu terapii [III, A] (*ESMO Bone Health 2020*).

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z mnogimi objawowymi przerzutami do kości w ramach leczenia można zastosować izotopu radu-223 (*ESMO Bone Health 2020*).

2.1.6.2.1.2 *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)*

Odnaleziono wytyczne z 2020 r. opracowane przez grupę roboczą *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V. i Deutschen Krebshilfe* dotyczące stosowania terapii wspomagających u pacjentów onkologicznych (*LpO Supportive Therapie 2020*).

Terapia manifestacji kostnych choroby bisfosfonianami i **denosumabem** może zapobiegać lub opóźnić wystąpienie powikłań kostnych (GoR: 0, LoE: 1a, silny konsensus). Przed zastosowaniem bisfosfonianów/denosumabu w prewencji zdarzeń kostnych należy mieć na uwadze różne dane kliniczne dla poszczególnych rodzajów nowotworów (GoR: B, LoE: 1a [szpiczak plazmocytowy, rak sutka, rak gruczołu krokowego], 1b-, 2b [inne nowotwory lite], konsensus) (*LpO Supportive Therapie 2020*).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Dostępna terapia ochronna układu kostnego obejmuje denosumab i bisfosfoniany (wskazania dla zapobiegania zdarzeniom kostnym posiadają kwas zoledronowy [ogółem], kwas pamidronowy [ogółem] i kwas ibandronowy [rak sutka]). U pacjentów z przerzutami do kości raka piersi oraz raka gruczołu krokowego denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym powoduje istotnie statystycznie zmniejszenie częstości powikłań kostnych (*LpO Supportive Therapie 2020*).

W przypadku pacjentów z mnogimi przerzutami nowotworów litych do kości można również zastosować izotop samaru-153, a w przypadki opornego na kastrację raka gruczołu krokowego rad-223 (*LpO Supportive Therapie 2020*).

2.1.6.2.1.3 *Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) i American Society of Clinical Oncology (ASCO)*

Odnaleziono wytyczne z 2019 r. dotyczące leczenia przerzutów nowotworowych -lokalizujących się w kości udowej opracowane wspólnie przez *Musculoskeletal Tumor Society, American Society for Radiation Oncology* i *American Society of Clinical Oncology* (*MSTS Femur 2019*).

Autorzy wytycznych uznali, że zastosowanie terapii modyfikującej metabolizm kostny może zmniejszać ryzyko złamań kości udowej u pacjentów z przerzutem raka, choć brak jest potwierdzających to wiarygodnych danych (SoR: konsensus). Stosowanie takiej terapii należy rozważyć niezależnie od histologii guza, choć dane naukowe na ten temat są ograniczone (SoR: konsensus) (*MSTS Femur 2019*).

2.1.6.2.1.4 *Netherlands Comprehensive Cancer Organization (NCCO)*

Odnaleziono dokument z 2018 r. stanowiący podsumowanie holenderskich wytycznych krajowych dotyczące postępowania klinicznego u pacjentów z przerzutami nowotworowym do kręgosłupa oraz ze szpiczakiem plazmocytowym lub chłoniakiem lokalizującym się w kręgosłupie, opracowanych w 2015 r. przez *Netherlands Comprehensive Cancer Organization* (*NCCO 2018*).

W ramach leczenia zapobiegającego zdarzeniom kostnym związanym z obecnością nowotworu w kręgosłupie wymieniane są bisfosfoniany i denosumab, przy czym zaznaczone jest, że denosumab jest skuteczniejszy od bisfosfonianów w zapobieganiu lub opóźnianiu zdarzeń kostnych bez wyższego ryzyka powikłań (*NCCO 2018*).

2.1.6.2.1.5 Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)

Odnaleziono wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z przerzutami nowotworów litych do kości opracowane w 2016 r. przez *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM Bone Metastases 2016)*.

Jako opcje leczenia farmakologicznego przerzutów do kości wymieniane są bisfosfoniany, **denosumab** oraz izotop radu-223 (*SEOM Bone Metastases 2016*).

Kwas zoledronowy jest opisany jako najskuteczniejszy w zapobieganiu zdarzeniom kostnym bisfosfonian III generacji. Zalecany jest on u chorych z rakiem piersi z litycznymi przerzutami do kości, przy czym po roku terapii dawkowanej co 3 tygodnie zaleca się stosowanie go co 12 tygodni; można także rozważyć zastosowanie takiego dawkowania już od rozpoczęcia terapii. W przypadku raka gruczołu krokowego jest on zalecany w leczeniu przerzutów do kości nowotworu opornego na kastrację, lecz nie jest rekomendowany w przypadku raka wrażliwego na kastrację. Kwas zoledronowy wykazuje skuteczność również w leczeniu przerzutów do kości nowotworów litych innych niż rak piersi i raka gruczołu krokowego (*SEOM Bone Metastases 2016*).

Denosumab jest skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w zapobieganiu i opóźnianiu występowania zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości, przy wygodniejszej formie podawania leku, braku konieczności monitorowania czynności nerek i bez różnic w częstości występowania martwicy kości żuchwy. Lek ten jest zalecany również u pacjentów z przerzutami kostnymi raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których wykazuje dodatkową korzyść kliniczną i lepszą tolerancję w stosunku do kwasu zoledronowego. Denosumab wykazuje także korzystne działanie u pacjentów z rakiem płuca, choć wymaga to dalszych badań. W przypadku guzów litych inne niż rak piersi, gruczołu krokowego i płuca denosumab jest skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w zapobieganiu i opóźnianiu występowania zdarzeń kostnych (*SEOM Bone Metastases 2016*).

Spśród radiofarmaceutyków u pacjentów z przerzutami do kości wytyczne zalecają stosowanie radu-223 w przypadku raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (*SEOM Bone Metastases 2016*).

2.1.6.2.1.6 Japanese Society of Medical Oncology (JSMO), Japanese Orthopedic Association (JOA), Japanese Urological Association (JUA) i Japanese Society for Radiation Oncology (JSRO)

Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej opracowane w 2016 r. przez *Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association* i *Japanese Society for Radiation Oncology* dotyczące diagnostyki i leczenia przerzutów nowotworowych do kości (*Shibata 2016*).

Wytyczne obejmują terapie zalecane ze względu na korzystne działanie w odniesieniu do zdarzeń kosztownych:

- kwask zoledronowy i **denosumab** są zalecane u pacjentów z przerzutami raka płuca do kości; niezależnie od występowania objawów (zalecenie silne, jakość dowodów: A).
- kwask zoledronowy, kwask pamidronowy oraz **denosumab** są zalecane u chorych z rakiem piersi z przerzutami do kości (zalecenie silne, jakość dowodów: A).
- kwask zoledronowy oraz **denosumab** są zalecane u pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości w przypadku nowotworu opornego na kastrację (zalecenie silne, jakość dowodów: A).
- w przypadku pacjentów z innymi nowotworami litymi z przerzutami do kości zaleca się stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny (zalecenie słabe, jakość dowodów: C) (*Shibata 2016*).

U pacjentów z przerzutami do kości w leczeniu bólu skuteczne są radiofarmaceutyki (stosowane wraz z innymi wskazanymi terapiami) (zalecenie słabe, jakość dowodów: B) (*Shibata 2016*).

2.1.6.2.2 Rak gruczołu krokowego

2.1.6.2.2.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Odnaleziono wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 17 lutego 2021 r. dotyczące diagnozowania i leczenia raka gruczołu krokowego (*NCCN Prostate Cancer 2.2021*). W przypadku występowania u pacjenta opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami kości jako leczenie przeciwwresorpcyjne zalecany jest **denosumab** (kategoria 1, leczenie preferowane) lub kwask zoledronowy (kategoria 2A) (*NCCN Prostate Cancer 2.2021*).

W leczeniu objawowych przerzutów do kości gruczolakoraka gruczołu krokowego opornego na kastrację jako leczenie zalecane wymieniany jest także rad-223 (kategoria 1, kategoria 2A w przypadku wcześniejszego leczenia docetakselem i hormonoterapią z obecnymi przerzutami trzewnymi). Zalecane jest jego

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

skojarzenie z leczeniem przeciwresorpcyjnym (denosumabem lub kwasem zoledronowym) (*NCCN Prostate Cancer 2.2021*).

2.1.6.2.2.2 *European Association of Urology (EAU)*

Odnaleziono wytyczne postępowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opublikowane w 2021 r. przez *European Association of Urology (EAU Prostate Cancer 2021)*.

U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości rekomenduje się stosowanie **denosumabu** lub kwasu zoledronowego w celu zapobiegania występowaniu zdarzeń kostnym (zalecenie silne). W tej populacji pacjentów korzystne działanie wykazuje także rad-223 (*EAU Prostate Cancer 2021*).

2.1.6.2.2.3 *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)*

Odnaleziono wytyczne opracowane przez grupę roboczą *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)* z marca 2021 r. dotyczące diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego. W chwili obecnej wytyczne są w wersji konsultacyjnej i mogą ulec zmianie (*LpO Prostatakarcinom 2021*).

U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów trzewnych, w dobrym stanie ogólnym i po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego lub przy braku terapii alternatywnej można zastosować rad-223. (GoR: 0, LE: 1+, konsensus: 100%) (*LpO Prostatakarcinom 2021*).

W przypadku raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości nieleczonego wcześniej hormonoterapią w prewencji zdarzeń kostnych nie należy stosować bisfosfonianów (GoR: B). Dla denosumabu w tym wskazaniu brak jest wystarczających danych do wydania zaleceń (LE: 1+ [kwas zoledronowy], 4 [inne bisfosfoniany, denosumab], konsensus 100%) (*LpO Prostatakarcinom 2021*).

U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w celu zapobieżenia powikłaniom kostnym zaleca się stosowanie **denosumabu** lub kwasu zoledronowego (GoR: A, LE: 1+, konsensus: 100%) (*LpO Prostatakarcinom 2021*).

2.1.6.2.2.4 *Canadian Urological Association (CUA) i Canadian Urologic Oncology Group (CUOG)*

Odnaleziono 2 dokumenty przedstawiające wytyczne kanadyjskich *Canadian Urological Association* i *Canadian Urologic Oncology Group* przedstawiające rekomendowanie postępowaniu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (z 2021 r.) (*CUA-CUOG 2021*) i wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego niepoddanemu wcześniej kastracji lub wrażliwym na kastrację (z 2019 r.) (*CUA-CUOG 2019*). Drugie z wymienionych wytycznych nie zawierają zaleceń co do prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z przerzutami kostnymi.

Pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości powinni otrzymywać **denosumab** lub kwas zoledronowy w celu zapobiegania występowaniu zdarzeń kostnym (rekomendacja silna, poziom 1) (*CUA-CUOG 2021*). Leki te nie są wskazane u pacjentów z rakiem wrażliwym na kastrację lub w zapobieganiu występowaniu przerzutów do kości. W 2 i dalszych liniach u pacjentów z objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych, należy rozważyć zastosowanie radu-223 (rekomendacja silna, poziom 1). Lek ten należy stosować w skojarzeniu z denosumabem lub kwasem zoledronowym (rekomendacja silna, poziom 1) (*CUA-CUOG 2019*).

2.1.6.2.2.5 *American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO)*

Odnaleziono dokument z 2020 r. zawierający pozytywną rekomendację ASCO dla wytycznych *Cancer Care Ontario* dotyczących zdrowia układu kostnego u pacjentów z rakiem prostaty (*ASCO-CCO 2020*), wytyczne *American Society of Clinical Oncology* opublikowane w 2021 r. dotyczące wstępnej terapii niekastracyjnego zaawansowanego, nawracającego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego (*ASCO Prostate Cancer 2021*) oraz wytyczne z 2014 r. dotyczące leczenia układowego mężczyzn z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację, opracowane wspólnie przez ASCO oraz *Cancer Care Ontario* (*ASCO-CCO 2014*). Drugie i trzecie z wymienionych wytycznych nie odnoszą się do terapii celowanej na kości, zapobiegającej zdarzeniom kostnym.

U pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem stercza w celu zapobiegania/opóźniania występowania zdarzeń kostnych należy stosować kwas zoledronowy (choroba minimalnie objawowa lub bezobjawowa) lub **denosumab** (niezależnie od występowania objawów). Brak jest danych by rekomendować podobną terapię u mężczyzn z rakiem wrażliwym na kastrację. W przypadku objawowych

przerzutów należy rozważyć zastosowanie radu-223. W celu zmniejszenia dolegliwości bólowych kości mogą być stosowane radiofarmaceutyki lub dożylnie bisfosfoniary.

2.1.6.2.2.6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Odnaleziono wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* zaktualizowane w 2020 r. dotyczące postępowania u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego (*NICE Prostate Cancer 2020*).

U chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości nie rekomenduje się stosowania denosumabu w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym (szczegółowe informacje dotyczące procesu refundacyjnego przedstawiono w rozdziale 6; *NICE 2012*, *NICE 2013*). U pacjentów z przerzutami do kości po niepowodzeniu pierwotnej terapii deprivacji androgenów (*hormone-relapsed*) zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego w prewencji zdarzeń kostnych, a bisfosfoniary ogółem zaleca się jako terapię łagodzącą dolegliwości bólowe. Jako opcję leczenia pacjentów z objawowymi przerzutami kostnymi i bez przerzutów trzewnych, po terapii docetakselem lub w przypadku, gdy chorzy nie mogą go otrzymywać, wymienia się także rad-223 (*NICE Prostate Cancer 2020*).

2.1.6.2.2.7 European Society for Medical Oncology (ESMO)

Odnaleziono wytyczne europejskiego ESMO dotyczące diagnostyki, leczenia i dalszej obserwacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opublikowane w 2020 r. (*ESMO Prostate Cancer 2020*).

U pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z ryzykiem istotnych klinicznie zdarzeń kostnych rekomenduje się stosowanie bisfosfoniarów lub **denosumabu** [I, B]. Wyniki badań klinicznych wskazują na wyższą skuteczność denosumabu w zapobieganiu zdarzeniom kostnym. Wytyczne rekomendują także stosowanie radu-223 u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów trzewnych [I, B] (*ESMO Prostate Cancer 2020*).

2.1.6.2.2.8 American Urological Association (AUA)

Odnaleziono wytyczne opublikowane w 2020 r. przez *American Urological Association* dotyczące postępowania u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (*AUA 2020*).

Pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości powinni otrzymywać leki modyfikujące metabolizm kostny: **denosumab** lub kwas zoledronowy (rekomendacja umiarkowana,

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

EL: B). Chorym z objawowymi przerzutami kostnymi i bez przerzutów trzewnych i powiększonych węzłów chłonnych (> 3 cm) należy zaproponować terapię radem-223 (AUA 2020).

2.1.6.2.2.9 Alberta Health Services (AHS)

Odnaleziono wytyczne opracowane w 2020 r. przez kanadyjskie *Alberta Health Services* dotyczące postępowania w zaawansowanym i przerzutowym raku gruczołu krokowego (AHS Prostate Cancer 2020).

U niektórych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów. Chorzy z objawowymi przerzutami do kości bez przerzutów trzewnych mogą otrzymywać rad-223 (AHS Prostate Cancer 2020).

2.1.6.2.2.10 Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) i Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG)

Odnaleziono wytyczne opracowane przez grupę 10 onkologów ze *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) oraz *Spanish Genitourinary Oncology Group* (SOGUG) dotyczące leczenia przerzutowego raka prostaty z 2017 r. (SEOM-SOGUG Prostate Cancer 2017) oraz dotyczące leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego z 2020 r. (SEOM-SOGUG Prostate Cancer 2020).

W wytycznych z 2017 r. zawarto rekomendację dla stosowania radu-223 u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości i bez przerzutów trzewnych, którzy nie stosowali wcześniej docetakselu i którzy nie mogą lub nie wyrażają zgody na stosowanie docetakselu (LoE: I, SoR: A). Jako leczenia zalecane w zapobieganiu i opóźnianiu związanych z nowotworem zdarzeń kostnych u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację wymienia się kwas zoledronowy oraz **denosumab** (LoE: I, SoR: A). Wskazania do stosowania kwasu zoledronowego nie obejmują raka gruczołu krokowego innego niż oporny na kastrację (LoE: I, SoR: A). W przypadku raka gruczołu krokowego opornego na kastrację **denosumab** jest skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w opóźnianiu zdarzeń kostnych (LoE: I, SoR: A) (SEOM-SOGUG Prostate Cancer 2017)

Wytyczne SEOM i SOGUG z 2020 r. nie zawierają zaleceń dotyczących terapii przeciwresorpcyjnej kości. U pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z objawowymi przerzutami kostnymi z przeciwwskazaniami lub po progresji po docetakselu można rozważyć zastosowanie radu-223 (SEOM-SOGUG Prostate Cancer 2020).

2.1.6.2.2.11 *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)*

Odnaleziono dokument opisujący konsensus pokonferencyjny z *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference* z 2019 r. dotyczący postępowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (*APCCC 2019*).

65% panelistów poparło rutynowe stosowanie terapii celowanej na osteoklasty (kwasy zoledronowego lub denosumabu) w wyższej i częstszej dawce u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, przy czym 22% rekomendowało taką strategię jedynie u wybranych chorych. 61% zgodziło się, że ta terapia powinna trwać nie dłużej niż 2 lata, a 46% uznało, że odstępy między kolejnymi dawkami leków celowanych na kości powinny wynosić 4 tygodnie. 87% głosujących poparło stosowanie radu-223 na którymś z etapów terapii u pacjentów z rakiem stercza opornym na kastrację z przerzutami do kości (bez przerzutów trzewnych i rozległej [*bulky*] choroby węzłów chłonnych), przy czym większość (66%) nie zgodziło się ze stosowaniem tego leku jedynie po 2 linii terapii lub przy braku innego dostępnego leczenia. Leczeniu radiofarmaceutykami u większości pacjentów powinna towarzyszyć terapia kwasem zoledronowym lub denosumabem w wyższej i częstszej dawce (konsensus: 86%) (*APCCC 2019*).

2.1.6.2.2.12 *Japanese Urological Association (JUA)*

Odnaleziono wytyczne japońskie opublikowane w 2016 r. przez *Japanese Urological Association* dotyczące postępowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (*JUA Prostate Cancer 2016*).

W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami kostnymi rekomenduje się stosowanie terapii celowanej na kości (denosumabu, kwasy zoledronowego i innych, w tym strontu-89 i radu-223) (RG: B). Stosowanie tego leczenia u pacjentów z rakiem hormonowrażliwym pozostaje kwestią dyskusyjną (RG: C2) (*JUA Prostate Cancer 2016*).

2.1.6.2.3 Rak piersi

2.1.6.2.3.1 *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

Odnaleziono wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. dotyczące postępowania u chorych z rakiem piersi (*NCCN Breast Cancer 2.2021*).

U pacjentek z nowotworem nawrotowym nieoperacyjnym lub przerzutowym, w przypadku wystąpienia przerzutów do kości, zaleca się zastosowanie denosumabu, kwasy zoledronowego lub kwasy

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

pamidronowego (kategoria 1). Leki te powinny być podawane wraz z chemioterapią lub hormonoterapią, gdy oczekiwane przeżycie pacjentki wynosi co najmniej 3 miesiące oraz przy odpowiedniej czynności nerek (*NCCN Breast Cancer 2.2021*).

2.1.6.2.3.2 *Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO)*

Odnaleziono wytyczne *Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie* z 2021 r. dotyczące postępowania u pacjentek z rakiem piersi (*AGO 2021*).

U pacjentek z przerzutami do kości zaleca się stosowanie bisfosfonianów lub **denosumabu**. Zalecane schematy dawkowania denosumabu i bisfosfonianów u chorych z przerzutami kostnymi zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11 Zalecane schematy dawkowania denosumabu i bisfosfonianów u chorych z rakiem piersi z przerzutami do kości (*AGO 2021*).

Schemat dawkowania	LoE	GR	AGO
Kwas klodronowy p.o. 1600 mg tygodniowo	1a	A	++
Kwas klodronowy i.v. 1500 mg co 3 lub 4 tygodnie	1a	A	++
Kwas pamidronowy i.v. 90 mg co 3 lub 4 tygodnie	1a	A	++
Kwas pamidronowy i.v. 90 mg co 12 tygodni	2b	B	+/-
Kwas ibandronowy i.v. 6 mg co 3 lub 4 tygodnie	1a	A	++
Kwas ibandronowy p.o. 50 mg co tydzień	1a	A	++
Kwas zoledronowy i.v. 4 mg co 4 tygodnie	1a	A	+
Kwas zoledronowy i.v. 4 mg co 12 tygodni	1a	A	++
Denosumab 120 mg s.c. co 4 tygodnie	1a	A	++
Denosumab 120 mg s.c. co 12 tygodni	2b	B	+/-
Inne schematy dawkowania/dawki	5	D	--
Sekwencyjne stosowanie różnych substancji	2b	B	+/-

U pacjentek z mnogimi lub rozszanymi przerzutami do kości z intensywnymi bólami kostnymi po progresji guza po wyczerpaniu możliwości standardowej terapii zaleca się stosowanie radioizotopów (LoE: 1b, GR: B, AGO: +). Zalecane radionuklidy zebrano w tabeli poniżej.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Tabela 12 Zalecane radioizotopy u chorych z rakiem piersi z bolesnymi przerzutami do kości z progresją guza po standardowej terapii (AGO 2021).

Radioizotop	LoE	GR	AGO
ren-186	2b	B	+
samar-153	1b	B	+
stront-89	1b	B	+
rad-223	2b	C	+
lutet-177	2b	C	+
ren-188	1b	B	+

2.1.6.2.3.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Odnaleziono wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* zaktualizowane w 2021 r. dotyczące postępowania u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi (*NICE Breast Cancer 2021*).

U chorych z rakiem piersi z przerzutami do kości zaleca się stosowanie bisfosfonianów w celu prewencji zdarzeń kostnych oraz łagodzenia dolegliwości bólowych. U pacjentek, u których alternatywnie mogłyby być stosowane bisfosfoniary, rekomenduje się także zastosowanie **denosumabu**.

2.1.6.2.3.4 European School of Oncology (ESO) i European Society for Medical Oncology (ESMO)

Odnaleziono wytyczne z 2020 r. dotyczące leczenia pacjentek z zaawansowanym (lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym) rakiem piersi opracowane przez *European School of Oncology* i *European Society for Medical Oncology* (*ESO-ESMO Breast Cancer 2020*). W odniesieniu do leków modyfikujących metabolizm kostny eksperci zalecają stosowanie się do wytycznych ESMO dotyczących zdrowia układu kostnego u pacjentów z nowotworami złośliwymi (*ESMO Bone Health 2020*), opisanych w rozdziale 2.2.6.1.2.5.

2.1.6.2.3.5 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)

Odnaleziono wytyczne opracowane przez grupę roboczą *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.* (AWMF), *Deutschen Krebsgesellschaft e.V.* (DKG) i *Deutschen Krebshilfe* (DKH) z marca 2021 r. dotyczące postępowania u pacjentek z rakiem piersi (*LpO Mammakarzinom 2020*).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

W odniesieniu do leków modyfikujących metabolizm kostny eksperci zalecają stosowanie się do wytycznych tej samej grupy roboczej opisujących stosowanie terapii wspomagających u pacjentów onkologicznych (*LpO Supportive Therapie 2020*), opisanych w rozdziale 2.1.6.2.1.2. W celu prewencji zdarzeń kostnych zaleca się stosowanie **denosumabu** lub bisfosfonianów (GR: B, LoE: 1a, silny konsensus) (*LpO Supportive Therapie 2020*).

2.1.6.2.3.6 Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)

Odnaleziono wytyczne hiszpańskiego SEOM z 2018 r, dotyczące postępowania u pacjentek z zaawansowanym i nawrotowym rakiem piersi (*SEOM Breast Cancer 2018*).

U pacjentek z przerzutami do kości rekomenduje się stosowanie bisfosfonianów lub innych inhibitorów osteoklastów ze względu na zmniejszanie ryzyka występowania zdarzeń kostnych (LoC: wysoki, GR: A). Nie jest znana optymalna długość stosowania terapii przeciwresorpcyjnej (bisfosfonianów, **denosumabu**) (*SEOM Breast Cancer 2018*).

2.1.6.2.3.7 American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO)

Odnaleziono wytyczne dotyczące stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi opracowane w 2017 r. wspólnie przez *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario* (*ASCO-CCO Breast Cancer 2017*).

Leki modyfikujące metabolizm kostny (**denosumab**, kwas zoledronowy, kwas pamidronowy) są zalecane u pacjentek z rakiem sutka z przerzutami do kości. Brak jest danych uzasadniających preferowanie któregoś z leków (typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). Należy jednak zaznaczyć, że w tym zakresie wytyczne te powołują się na starszy dokument opracowany w 2011 r. oraz przeprowadzony w ramach jego przygotowania przegląd systematyczny (wyjątek stanowiła część dotycząca dawkowania bisfosfonianów), a więc prawdopodobnie przed opublikowaniem wyników końcowych prób oceniających denosumab vs kwas zoledronowy.

Efekt przeciwbólowy terapii modyfikującej metabolizm kostny jest umiarkowany, leków tych nie należy stosować bez dodatkowej terapii analgetycznej w leczeniu bólu kostnego (typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba).

2.1.6.2.3.8 London Cancer Alliance (LCA)

Odnaleziono wytyczne zaktualizowane przez *London Cancer Alliance* w 2016 r. dotyczące leczenia raka piersi (*LCA Breast Cancer 2016*).

Pacjentki z przerzutami do kości powinny być leczone dożylnymi bisfosfonianami, np. kwasem zoledronowym lub pamidronowym stosowanymi co 3-4 tygodnie przez 6-12 miesięcy, a następnie kwasem zoledronowym dawkowanym co 3 miesiące lub doustnym bisfosfonianem, jeśli choroba jest klinicznie stabilna. Alternatywnie można zastosować **denosumab** w dawce 120 mg podawany co 4 tygodnie, szczególnie u pacjentek z upośledzoną funkcją nerek lub trudnościami w uzyskaniu dojścia dożylnego.

2.1.6.2.3.9 Saskatchewan Cancer Agency (SCA)

Odnaleziono wytyczne opracowane przez kanadyjską *Saskatchewan Cancer Agency* w 2012 r. dotyczące leczenia raka piersi (*SCA Breast Cancer 2012*).

U pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do kości zaleca się stosowanie terapii modyfikującej metabolizm kostny. Wśród rekomendowanych preparatów wymienia się **denosumab**, kwas pamidronowy i kwas zoledronowy. Brak jest danych demonstrujących wyższą efektywność któregoś z wymienionych leków. Należy jednak zaznaczyć, że w tym zakresie wytyczne te powołują się na dokument opracowany przez *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario* w 2011 r. oraz przeprowadzony w ramach jego przygotowania przegląd systematyczny, a więc prawdopodobnie przed opublikowaniem wyników końcowych prób oceniających denosumab vs kwas zoledronowy.

2.1.6.2.4 Rak płuca

2.1.6.2.4.1 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Odnaleziono rekomendacje z 2021 r. opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network* dotyczące postępowania u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (*NCCN NSCLC 4.2021*) oraz drobnokomórkowym rakiem płuca (*NCCN SCLC 3.2021*).

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami do kości należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów lub **denosumabu**. Brak jest podobnych zaleceń w przypadku drobnokomórkowego raka płuca.

2.1.6.2.4.2 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Odnaleziono wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* zaktualizowane w 2021 r. dotyczące terapii wspomagającej oraz paliatywnej u pacjentów z rakiem płuca (*NICE Lung Cancer 2021*).

U chorych z rakiem płuca z przerzutami do kości zaleca się stosowanie **denosumabu** w celu prewencji zdarzeń kostnych, jeśli alternatywnie mogłyby być stosowane bisfosfoniany.

2.1.6.2.4.3 *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)*

Odnaleziono wytyczne opracowane przez grupę roboczą *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) i Deutschen Krebshilfe (DKH)* z lutego 2018 r. dotyczące postępowania o u pacjentów z rakiem płuca (*LpO Lungenkarzinom 2018*).

W odniesieniu do terapii związanej z powikłaniami kostnymi eksperci zalecają stosowanie się do wytycznych tej samej grupy roboczej opisujących stosowanie terapii wspomagających u pacjentów onkologicznych (*LpO Supportive Therapie 2020*), opisanych w rozdziale 2.1.6.2.1.2.

2.1.6.2.4.4 *European Society for Medical Oncology (ESMO)*

Odnaleziono wytyczne *European Society for Medical Oncology* dotyczące leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym przerzutowym rakiem płuca zaktualizowane w 2020 r. (*ESMO NSCLC 2020*) oraz rekomendacje ESMO dotyczące postępowania u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca z 2013 r. (*ESMO SCLC 2013*).

U wybranych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami do kości zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego lub **denosumabu** w celu prewencji zdarzeń kostnych [I, B]. Terapię należy rekomendować pacjentom z oczekiwanym przeżyciem dłuższym niż 3 miesiące oraz z wysokim ryzykiem wystąpienia SREs. Denosumab wykazuje wyższą skuteczność w zapobieganiu SRE niż kwas zoledronowy [II, B].

Brak jest podobnych zaleceń dla pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca.

2.1.6.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W tabeli poniżej zebrano zalecenia poszczególnych towarzystw naukowych dotyczące postępowania u pacjentów z przerzutami nowotworów litych do kości. Rekomendacje przedstawiono w podziale na te odnoszące się do nowotworów litych oraz dla poszczególnych nowotworów, w tym raka gruczołu krokowego, piersi i płuca oraz wytyczne polskie dla raka pęcherza moczowego. W tabeli uwzględniono także wytyczne dotyczące stosowania radiofarmaceutyków, jednak nie są one stosowane w zapobieganiu zdarzeniom kostnym, a także nie są terapią alternatywną, a raczej równoległą dla denosumabu, dlatego nie będą dalej opisywane.

Tabela 13. Zalecenia polskich i zagranicznych towarzystw naukowych dotyczące postępowania u pacjentów z przerzutami nowotworów litych do kości.

Towarzystwo naukowe	Zalecenia		
	Denosumab	Bisfosfoniary	Inne
Nowotwory lite ogółem			
Wytyczne krajowe			
bd.	bd.	bd.	bd.
Wytyczne zagraniczne			
<i>ESMO 2020</i>	CRPC/rak piersi/inne nowotwory lite + BM- denosumab	CRPC/rak piersi + BM – <u> kwas zoledronowy</u> inne guzy lite + BM – <u> kwas pamidronowy</u> , <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + mnogie objawowe BM – <u> rad-223</u>
<i>AWMF, DKG, DKH 2020</i>	rak gruczołu krokowego/rak piersi/inne nowotwory lite- denosumab	rak gruczołu krokowego/inne nowotwory lite – <u> kwas zoledronowy</u> , <u> kwas pamidronowy</u>	nowotwory lite + mnogie BM – <u> samar-153</u> CRPC + mnogie BM – <u> rad-223</u>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Towarzystwo naukowe	Zalecenia		
	Denosumab	Bisfosfoniary	Inne
		rak piersi – <u> kwas zoledronowy</u> , <u> kwas pamidronowy</u> , <u> kwas ibandronowy</u>	
MSTS, ASTRO, ASCO 2019	BM w kości udowej niezależnie od etiologii nowotworu – <u>terapia modyfikująca metabolizm kostny</u>		-
NCCO 2018	BM w kręgosłupie – <u>denosumab</u> , <u>bisfosfoniary</u>		-
SEOM 2016	rak gruczołu krokowego/rak piersi/inne nowotwory lite – <u>denosumab</u> (zwłaszcza u chorych z upośledzoną funkcją nerek)	rak piersi + lityczne BM oraz CRPC/inne nowotwory lite (poza HSPC) + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + BM – <u>rad-223</u>
JSMO, JOA, JUA, JSRO 2016	rak płuca/rak piersi/CRPC + BM- <u>denosumab</u> inne nowotwory lite + BM- <u>terapia modyfikująca metabolizm kostny</u>	rak płuca/CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u> rak piersi – <u> kwas zoledronowy</u> , <u> kwas pamidronowy</u>	BM- <u>radiofarmaceutyki</u>
Rak gruczołu krokowego			
Wytyczne krajowe			
PTOK 2013	CRPC + BM – <u>denosumab</u>	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u> , NIE kwas kłodronowy i pamidronowy	-
PTU 2011	-	CRPC + BM – bisfosfoniary (<u> kwas zoledronowy</u>)	CRPC + objawowe BM- <u>radiofarmaceutyki</u>
Wytyczne zagraniczne			
NCCN 2021	CRPC + BM – <u>denosumab</u>	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + objawowe BM – <u>rad-223</u>
EAU 2021	CRPC + BM- <u>denosumab</u>	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + BM- <u>rad-223</u>
AWMF, DKG, DKH 2021	CRPC + BM- <u>denosumab</u>	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + objawowe BM bez przerzutów trzewnych, w dobrym stanie ogólnym i po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego lub przy braku terapii alternatywnej – <u>rad-223</u>
CUA, CUOG 2019 (brak zaleceń), 2021	CRPC + BM- <u>denosumab</u>	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + objawowe BM bez przerzutów trzewnych – <u>rad-223</u>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym

Towarzystwo naukowe	Zalecenia		
	Denosumab	Bisfosfoniary	Inne
ASCO, CCO 2014 (brak zaleceń), 2020, 2021 (brak zaleceń)	CRPC + BM (niezależnie od występowania objawów)- denosumab	CRPC + BM (choroba minimalnie objawowa lub bezobjawowa) – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + objawowe BM – <u>rad-223</u>
NICE 2020	BM – nie zaleca się stosowania denosumabu	rak gruczołu krokowego po niepowodzeniu ADT + BM – <u> kwas zoledronowy</u> rak gruczołu krokowego po niepowodzeniu ADT – <u> bisfosfoniary</u> (leczenie bólu)	rak gruczołu krokowego po niepowodzeniu ADT + objawowe BM bez przerzutów trzewnych, pacjenci z przeciwwskazaniami lub po progresji po docetakselu – <u>rad-223</u>
ESMO 2020	CRPC + BM + ryzyko istotnych klinicznie SRE- denosumab	CRPC + BM + ryzyko istotnych klinicznie SRE – <u> bisfosfoniary</u>	CRPC + objawowe BM bez przerzutów trzewnych – <u>rad-223</u>
AUA 2020	CRPC + BM- denosumab	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + objawowe BM bez przerzutów trzewnych i powiększonych węzłów chłonnych (> 3 cm) – <u>rad-223</u>
AHS 2020	-	CRPC + BM – <u> bisfosfoniary</u>	CRPC + objawowe BM bez przerzutów trzewnych – <u>rad-223</u>
SEOM, SOGUG 2017, 2020	CRPC + BM- denosumab	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + objawowe BM bez przerzutów trzewnych, pacjenci z przeciwwskazaniami lub po progresji po docetakselu – <u>rad-223</u>
APCCC 2019	CRPC + BM – denosumab (konsensus < 75%)	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u> (konsensus < 75%)	CRPC + objawowe BM bez przerzutów trzewnych i rozległej (<u>bulky</u>) choroby węzłów chłonnych – <u>rad-223</u>
JUA 2016	CRPC + BM- denosumab	CRPC + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	CRPC + BM – <u> stront-89, rad-223</u>
Rak piersi			
Wytczne krajowe			
PTOK 2020	rak piersi + BM- denosumab	rak piersi + BM	-
MZ 2018	rak piersi + BM- denosumab	rak piersi + BM – <u> kwas zoledronowy, kwas pamidronowy, kwas kłodronowy</u>	-

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Towarzystwo naukowe	Zalecenia		
	Denosumab	Bisfosfoniary	Inne
Wytyczne zagraniczne			
<i>NCCN 2021</i>	rak piersi + BM- denosumab	rak piersi + BM – <u>kwask zoledronowy</u> , <u>kwask pamidronowy</u>	-
<i>AGO 2021</i>	rak piersi + BM- denosumab	rak piersi + BM – <u>kwask zoledronowy</u> , <u>kwask pamidronowy</u> , <u>kwask klodronowy</u> , <u>kwask ibandronowy</u>	rak piersi + objawowe BM po progresji po standardowej terapii- <u>samar-153</u> , <u>stront-89</u> , <u>rad-223</u> , <u>lutet-177</u> , <u>ren-188</u>
<i>NICE 2021</i>	rak piersi + BM – denosumab (jeśli alternatywą są bisfosfoniary)	rak piersi + BM – <u>bisfosfoniary</u>	-
<i>ESO-ESMO 2020</i>	Zalecenia jak w <i>ESMO 2020</i> dla guzów litych ogółem		
<i>AWMF, DKG, DKH 2020</i>	Zalecenia jak w <i>AWMF, DKG, DKH 2020</i> dla guzów litych ogółem		
<i>SEOM 2018</i>	rak piersi + BM- denosumab	rak piersi + BM – <u>bisfosfoniary</u> (w tym <u>kwask zoledronowy</u>)	-
<i>ASCO-CCO 2017</i>	rak piersi + BM- denosumab	rak piersi + BM – <u>kwask zoledronowy</u> , <u>kwask pamidronowy</u>	-
<i>LCA 2016</i>	rak piersi + BM – denosumab (zwłaszcza u chorych z upośledzoną funkcją nerek)	rak piersi + BM – <u>bisfosfoniary</u> (w tym <u>kwask zoledronowy</u> , <u>kwask pamidronowy</u> , <u>bisfosfoniary doustne</u>)	-
<i>SCA 2012</i>	rak piersi + BM- denosumab	rak piersi + BM – <u>kwask zoledronowy</u> , <u>kwask pamidronowy</u>	-
Rak płuca			
Wytyczne krajowe			
<i>PTOK 2019</i>	NDRP + BM – denosumab (brak sformułowanego zalecenia, korzystne wyniki badań)	NDRP + BM- <u>kwask zoledronowy</u>	-

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym

Towarzystwo naukowe	Zalecenia		
	Denosumab	Bisfosfoniary	Inne
Wytyczne zagraniczne			
<i>NCCN 2021</i>	NDRP + BM – denosumab	NDRP + BM- <u>bisfosfoniary</u>	-
<i>NICE 2021</i>	rak płuca + BM – denosumab (jeśli alternatywą są bisfosfoniary)	-	-
<i>AWMF, DKG, DKH 2020</i>	Zalecenia jak w <i>AWMF, DKG, DKH 2020</i> dla guzów litych ogółem		
<i>ESMO 2013 (brak zaleceń), 2020</i>	NDRP + BM – denosumab	NDRP + BM – <u> kwas zoledronowy</u>	-
Rak pęcherza moczowego			
Wytyczne krajowe			
<i>PTU 2013</i>	rak pęcherza moczowego + BM – denosumab (II linia leczenia)	rak pęcherza moczowego + BM – – <u> kwas zoledronowy</u> (II linia leczenia)	-

BM – przerzuty do kości (z ang. *bone metastases*), CRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. *castration-resistant prostate cancer*), HRPC – oporny na hormonoterapię rak gruczołu krokowego (z ang. *hormone-resistant prostate cancer*), NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, SRE – zdarzenie kostne (z ang. *skeletal-related event*).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

W większości odnalezionych dokumentów zawierających rekomendacje zagranicznych towarzystw naukowych dotyczących ogólnie postępowania u pacjentów z przerzutami nowotworów litych do kości jako jedną z zalecanych terapii w zapobieganiu zdarzeniom kostnym wymieniono **denosumab**: w tym w przypadku raka piersi (ESMO, AWMF/ DKG/ DKH, SEOM i JSMO/ JOA/ JUA/ JSRO), raka gruczołu krokowego (ogółem – AWMF/ DKG/ DKH i SEOM; opornego na kastrację – ESMO, JSMO/ JOA/ JUA/ JSRO) i raka płuca (JSMO/ JOA/ JUA/ JSRO). Dodatkowo część wytycznych zaleca stosowanie **denosumabu** także w wielu innych guzach litych, dla których nie wydało specyficznej rekomendacji (ESMO, AWMF/ DKG/ DKH, SEOM), a w wytycznych MSTS/ ASTRO/ ASCO oraz japońskich wytycznych JSMO/ JOA/ JUA/ JSRO zawarto ogólne zalecenie dotyczące stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny w przypadku wielu nowotworów litych. Spośród bisfosfonianów w leczeniu przerzutów kostnych nowotworów litych wymieniane są kwasy zoledronowy, pamidronowy, ibandronowy, klodronowy, a także bisfosfoniany ogółem, przy czym wybór bisfosfonianów różni się dla poszczególnych etiologii nowotworów.

Większość wytycznych (w tym polskie PTOK) dotyczących postępowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego zaleca stosowanie **denosumabu** w przypadku nowotworu opornego na kastrację (NCCN, EAU, AWMF/ DKG/ DKH, CUA, COUG, ASCO/ CCO, ESMO, AUA, SEOM/ SOGUG, APCCC, JUA). Wytyczne NICE na podstawie oceny HTA z 2012 r. nie zalecają stosowania denosumabu, jednak jest to związane z procesem refundacyjnym na terenie Wielkiej Brytanii (szczegółowe informacje dotyczące procesu refundacyjnego przedstawiono w rozdziale 6).

Pozostałe wytyczne nie zawierają zaleceń dla stosowania **denosumabu** (PTU, AHS). Spośród bisfosfonianów u chorych z CRPC najczęściej zalecany jest kwasy zoledronowy (polskie PTOK, PTU oraz NCCN, EAU, AWMF/ DKG/ DKH, CUA/ CUOG, ASCO/ CCO, NICE, AUA, SEOM, SOGUG, APCC, JUA), a ESMO zaleca bisfosfoniany bez precyzowania konkretnej substancji. Warto zaznaczyć, że polskie wytyczne PTOK wprost nie zalecają stosowania kwasu klodronowego i pamidronowego u tych pacjentów.

Wszystkie odnalezione wytyczne postępowania u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do kości (w tym polskie PTOK) zalecają stosowanie u nich **denosumabu** w prewencji zdarzeń kostnych. Zalecenia dotyczące bisfosfonianów odnoszą się w zależności od towarzystwa naukowego do różnych substancji, w tym kwasy zoledronowego, pamidronowego, klodronowego i ibandronowego.

Większość wytycznych dla pacjentów z rakiem płuca nie odnosi się do stosowania terapii modyfikującej metabolizm kostny. **Denosumab** jest zalecany w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości w rekomendacjach NCCN oraz ESMO, a wytyczne NICE zalecają stosowanie tego leku u

pacjentów z rakiem płuca, u których terapią alternatywną są bisfosfoniany. Z kolei bisfosfoniany są zalecane u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami do kości w wytycznych NCCN a wytyczne ESMO rekomendują stosowanie kwasu zoledronowego.

Dodatkowo odnalezione wytyczne polskiego PTU zalecają stosowanie **denosumabu** oraz kwasu zoledronowego u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego z przerzutami do kości.

Jedynie w dwóch spośród odnalezionych dokumentów odniesiono się bezpośrednio do chorych, u których zastosowanie bisfosfonianów jest niewskazane z uwagi na nietolerancję lub przeciwwskazania. W wytycznych SEOM odnoszących się ogólnie do postępowania u chorych na nowotwory łagodne oraz zaleceniach London Cancer Alliance dotyczących pacjentek z rakiem piersi wskazano, że denosumab może być stosowany niezależnie od funkcji nerek, których to zaburzenia funkcjonowania są jednym z głównych przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów.

2.2 Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; PCM, z ang. *plasma cell myeloma*) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych (*Jamrozia* 2020). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem C.90 (*ICD-10 2019*). Według klasyfikacji ICD-11 szpiczak plazmocytowy opisywany jest kodem 2A83.1 (*ICD-11 2020*).

Tabela 14. Klasyfikacja ICD-10 szpiczaka plazmocytozowego (*ICD-10 2019*).

ICD-10	Rozpoznanie
C90	Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych
C90.0	Szpiczak mnogi
C90.1	Białaczka plazmatycznokomórkowa
C90.2	Pozaszpiczkowa postać szpiczaka
C90.3	Szpiczak jednoogniskowy

Zgodnie ze zaktualizowaną w 2016 r. klasyfikacją WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej, wykorzystywanej klinicznie, wyróżnia się następujące warianty szpiczaka plazmocytozowego: szpiczak bezobjawowy, szpiczak niewydzielający oraz białaczka plazmocytozowa (*Giannopoulos 2020, Giannopoulos 2021*). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (*Giannopoulos 2020, Giannopoulos 2021*).

Nowotwory wywodzące się z komórki plazmatycznej	Warianty
Gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, z ang. <i>monoclonal gammopathy of undermined significance</i>)	
Szpiczak plazmatyczno-komórkowy	Szpiczak bezobjawowy (tłący) (SMM, z ang. <i>smouldering multiple myeloma</i> ; AMM, <i>asymptomatic multiple myeloma</i>)
	Szpiczak niewydzielający (NSMM, z ang. <i>non-secretory multiple myeloma</i>)
	Białaczka plazmatyczno-komórkowa (PCL, z ang. <i>plasma cell leukemia</i>)
Guz plazmatyczno-komórkowy	
Choroby z odkładania immunoglobulin	
Szpiczak z osteosklerozą (zespół POEMS)	

2.2.1 Etiologia i patofizjologia

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe (*Jamroziak 2020*).

Do bezobjawowych stadiów prekursorowych PCM należą gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (MGUS, z ang. *monoclonal gammopathy of undermined significance*) oraz szpiczak tłący się (SMM, z ang. *smouldering multiple myeloma*). Typowy rozwój tego nowotworu polega na stopniowej ewolucji od wczesnego i bezobjawowego stadium MGUS, przez objawowego PCM, do końcowej, występującej tylko u części chorych fazy białaczki plazmocytovej (*Jamroziak 2020*).

Wstępny etap patogenezy jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytovej. Następnie, przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH), rozwija się MGUS. Drugą, alternatywną do translokacji z udziałem genów IgH drogą transformacji nowotworowej jest wytworzenie kariotypu hyperdiploidalnego; mechanizm transformacji nie jest w tym przypadku poznany. Prawdopodobnie MGUS poprzedza wystąpienie PCM u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana (*Jamroziak 2020*).

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1%/rok) dochodzi do dalszej proliferacji i ekspansji klonu nowotworowego prowadzącej ostatecznie do rozwoju objawowego PCM, przy czym u części chorych występuje dodatkowy, bezobjawowy, etap pośredni SMM. Ryzyko progresji SMM do postaci objawowej PCM wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoznania i następnie maleje jednak do wielkości takich jak w MGUS. Za procesy progresji odpowiadają niestabilność genetyczna i wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, del17p), ale główną rolę wydaje się odgrywać bezpośrednia i pośrednia stymulacja klonu nowotworowego przez komórki mikrośrodowiska szpiku kostnego (*Jamroziak 2020*).

Uważa się, że za aktywację osteoklastów odpowiadają zaburzenia równowagi pomiędzy nasilonym „wytwarzaniem” liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB (RANKL)

a zmniejszonym wytwarzaniem osteoprotegeryny. Aktywowane przez komórki podścieliska osteoklasty, wydzielające osteopontynę, nasilają angiogenezę, przez co promują wzrost PCM. Zwiększonej aktywności osteoklastów towarzyszy zmniejszona aktywność osteoblastów wskutek wytwarzanego przez komórki PCM homologu białka DKK1 (Dickkopf1), które jest kluczowym regulatorem metabolizmu kostnego w przebiegu PCM hamującym różnicowanie prekursorów osteoblastów. Komórki PCM hamują ponadto dojrzewanie osteoblastów poprzez blokowanie RUNX2 – ich kluczowego czynnika transkrypcyjnego (*Giannopoulos 2020*).

2.2.2 Obraz kliniczny

Do objawów ogólnych należą osłabienie (u 32 % chorych) oraz utrata masy ciała (24%) (*Giannopoulos 2020*).

Objawy PCM wynikają przede wszystkim:

- ze stopniowego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez nacieki patologicznych plazmacytów, co powoduje niewydolność hematopoezy,
- z produkcji przez komórki szpiczakowe monoklonalnego białka immunoglobulinowego (tzw. białka M), co może prowadzić do niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkoci, oraz
- z wydzielania przez nowotworowe plazmacyty cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty i aktywujących destrukcję kostną (*Jamroziak 2020*).

Najbardziej typową cechą PCM są zmiany osteolityczne, spowodowane m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów i zahamowaniem aktywności osteoblastów (*Giannopoulos 2020*). Ich klinicznie najbardziej typową prezentacją PCM stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Są one spowodowane zmianami osteolitycznymi, które mogą prowadzić do złamań patologicznych, w tym stosunkowo często kompresyjnych złamań kręgow. Bóle kostne mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa (*Jamroziak 2020*).

Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%), nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej) (*Jamroziak 2020*). Często występują również objawy neurologiczne (powstające wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy) oraz

polineuropatia obwodowa czuciowa lub czuciowo-ruchowa, symetryczna i dystalna (*Giannopoulos 2020*).

2.2.3 Rozpoznanie

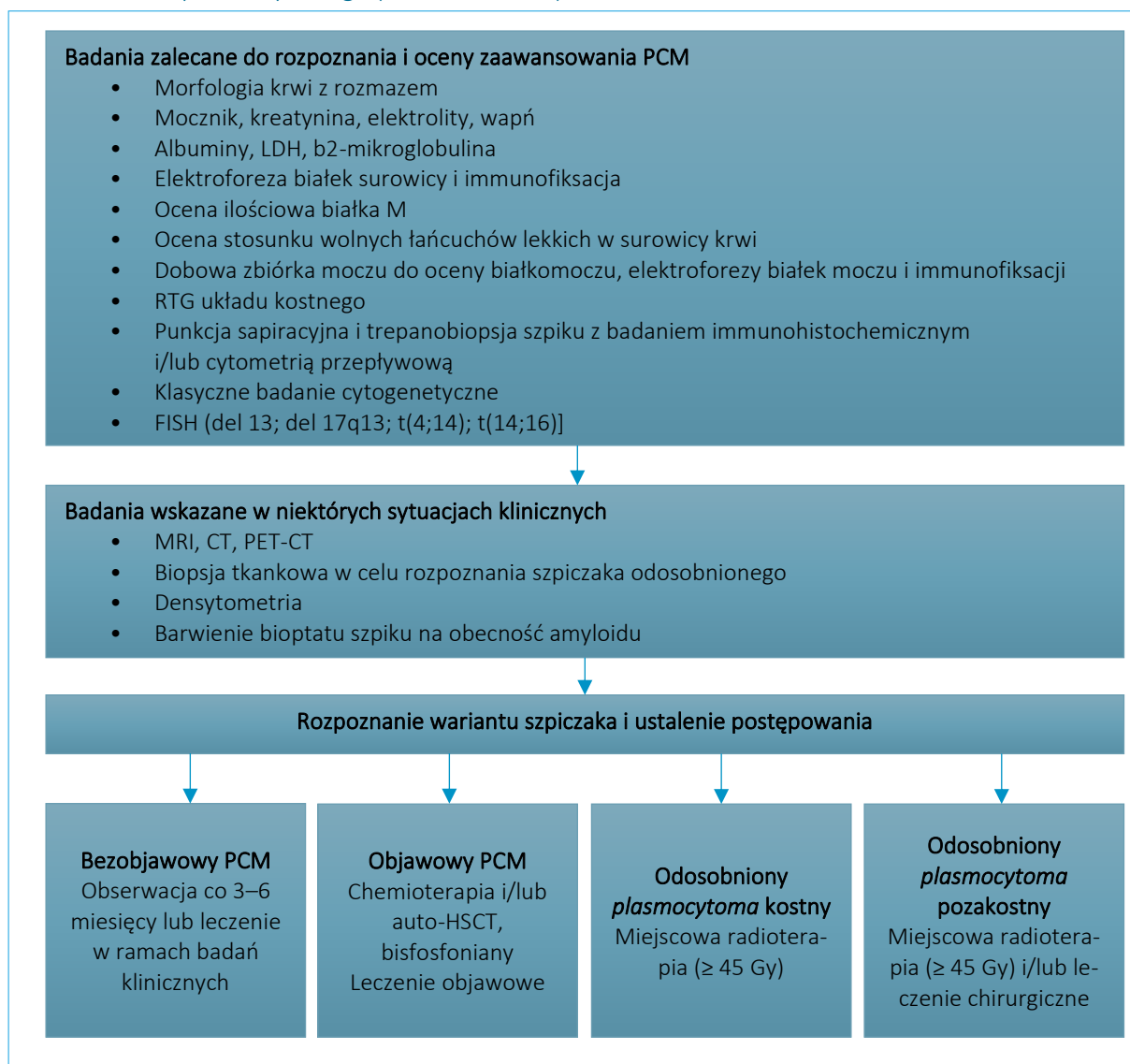
Niespecyficzność objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania PCM w bardzo zaawansowanym stadium (*Jamroziak 2020*).

Wstępna ambulatoryjna diagnostyka przesiewowa u chorego z podejrzeniem PCM, prowadzona na przykład przez lekarza rodzinnego, powinna obejmować przede wszystkim morfologię krwi obwodowej z rozmazem, stężenie kreatyniny, wapnia, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, z ang. *lactate dehydrogenase*) i albuminy w surowicy, OB, elektroforezę białek (proteinogram) surowicy i zagęszczonego moczu (z 24-godzinnej zbiórki), a w przypadku obecności zlokalizowanego bólu kostnego należy również wykonać badanie radiologiczne (RTG) zajętej okolicy (*Jamroziak 2020*).

W przypadku pełnej diagnostyki prowadzonej w ośrodku hematologicznym należy jednocześnie przeprowadzić bardziej czułe badania w kierunku obecności białka M (w surowicy metodą densytometryczną) i zmian kostnych oraz ocenę szpiku w kierunku występowania klonalnego nacieku plazmocytowego. U wszystkich pacjentów z podejrzeniem PCM należy przeprowadzić ocenę radiologiczną kośćca pod kątem występowania zmian osteolitycznych i złamań patologicznych. Zgodnie ze standardem zalecanym przez Europejską Sieć Szpiczaka (EMN, z ang. *European Myeloma Network*) optymalną metodą służącą do tego celu jest niskodawkowana tomografia komputerowa całego ciała (WBLD-CT, z ang. *whole body low dose computed tomography*). Alternatywą dla WBLD-CT jest pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (PET-CT, z ang. *positron emission tomography–computed tomography*), przy czym interpretacja wyniku pod kątem wskazań do leczenia PCM powinna koncentrować się wokół obecności lub braku zmian osteolitycznych w części CT badania. W przypadku braku dostępności WBLD-CT i PET-CT należy wykonać klasyczną ocenę radiologiczną kości, przy czym minimalny zakres powinien obejmować zdjęcia RTG kręgosłupa szyjnego, piersiowego, lędźwiowego, kości udowych, ramiennych, czaszki oraz miednicy, a także zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej (tylno-przednie i boczne) oraz miejsc, w których chory zgłasza dolegliwości. Jeżeli u pacjenta z podejrzeniem PCM lub SMM wynik badania WBLD-CT, PET-CT lub RTG w kierunku zmian osteolitycznych jest ujemny, należy dodatkowo wykonać badanie całego ciała lub co najmniej kręgosłupa i miednicy metodą rezonansu magnetycznego (MRI, z ang. *magnetic resonance imaging*). Zmiany ogniskowe kości widoczne w MRI poprzedzają rozwój zmian osteolitycznych. Według ostatnich kryteriów opracowanych przez Międzynarodową Grupę ds.

Szpiczaka (IMWG, z ang. *International Myeloma Working Group*) obecność u chorego co najmniej 2 takich zmian stanowi jeden z objawów definiujących szpiczaka. Rezonans magnetyczny kręgosłupa jest również badaniem z wyboru przy podejrzeniu ucisku rdzenia kręgowego przez guz plazmocytowy, a także jest preferowaną techniką w ocenie zmian pozaszpikowych (Jamroziak 2020).

Wykres 2. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocyтового (Jamroziak 2020).



auto-HSCT przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*);

CT tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*);

FISH fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (z ang. *fluorescence in situ hybridization*);

MRI rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*);

PET-CT pozytonowa tomografia emisyjna–tomografia komputerowa (z ang. *positron emission tomography–computed tomography*);

RTG badanie radiologiczne.

W celu potwierdzenia rozpoznania PCM należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku z oceną cytologiczną oraz trepanobiopsję szpiku z badaniem immunohistochemicznym, w tym oceną klonalności komórek wykazujących ekspresję CD138. Klonalność plazmocytów może zostać również oceniona za pomocą immunofenotypowania materiału z biopsji aspiracyjnej. Stwierdzenie obecności klonalnych plazmocytów w materiale uzyskanym drogą biopsji chirurgicznej guza jest wymagane do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytowego. Zgodnie z nowymi kryteriami diagnostycznymi IMWG do rozpoznania PCM konieczne jest stwierdzenie nacieku klonalnych plazmocytów stanowiącego co najmniej 10% komórek jądrowych szpiku (*Jamroziak 2020*).

Tabela 16. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (*Jamroziak 2020*).

Choroba	Kryteria rozpoznania
Tłący się szpiczak plazmocytowy	<ul style="list-style-type: none"> • Immunoglobulinowe białko monoklonalne klasy IgA lub IgG w surowicy w stężeniu ≥ 30 g/l lub w moczu w stężeniu > 500 mg/h i/lub • Naciek klonalnych plazmocytów w szpiku stanowiący 10–60% komórek szpiku oraz • Brak objawów definiujących szpiczaka wymienionych poniżej
Szpiczak plazmocytowy	<p>Naciek klonalnych plazmocytów w szpiku $> 10\%$ lub klonalne plazmocyty w biopsji tkankowej oraz ≥ 1 z objawów definiujących szpiczaka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperkalcemia (skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 0,25$ mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $> 2,75$ mmol/l (11 mg/dl)) • niewydolność nerek: klirens kreatyniny < 40 ml/min lub stężenie kreatyniny w surowicy > 173 μmol/l (2 mg/dl) • niedokrwistość: stężenie hemoglobiny > 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl • zmiany osteolityczne w klasycznym RTG kości, CT lub PET-CT • naciek klonalnych plazmocytów stanowiący $> 60\%$ komórek szpiku • stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy > 100 lub $< 0,01$ • obecność ≥ 2 zmian ogniskowych w badaniu MRI

CT tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*);

Ig immunoglobulina;

MRI rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*);

PET pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*);

RTG badanie radiologiczne.

Do rozpoznania odosobnionego guza plazmocytowego konieczne jest stwierdzenie nacieku plazmocytów w materiale uzyskanym za pomocą biopsji chirurgicznej guza. Wyróżniono również nową kategorię odosobnionego guza plazmocytowego z minimalnym zajęciem szpiku ($< 10\%$ klonalnych plazmocytów). Do rozpoznania białaczki plazmocytowej, zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, wymagane jest stwierdzenie co najmniej 20% krążących plazmocytów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby większej lub równej 2 G/l (*Jamroziak 2020*).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

2.2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Mimo wrażliwości klonalnych plazmocytów na wiele różnych leków cytotoksycznych uzyskiwane odpowiedzi mają charakter przejściowy i są coraz krótsze w kolejnych liniach leczenia. Z tego powodu PCM pozostaje nowotworem nieuleczalnym u znacznej większości chorych (*Jamroziak 2020*).

W PCM wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Można je zasadniczo podzielić na: zależne od pacjenta i zależne od biologii i masy nowotworu; podział ten jednak nie jest bezwzględny (*Jamroziak 2020*).

Do najistotniejszych parametrów zależnych od chorego, które niekorzystnie wpływają na wynik terapii, należy zaliczyć: podeszły wiek (> 75 lat), zły stan ogólny (> 2 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG]) oraz stwierdzenie niewydolności nerek podczas rozpoznania (wyjściowo stwierdza się je u około 20% pacjentów). Bardzo istotnym czynnikiem, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, jest stan sprawności. W grupie starszych chorych powikłania po chemioterapii są częstą przyczyną wczesnego zakończenia terapii lub konieczności znacznej redukcji dawek leków, co powoduje suboptymalną intensywność terapii i pogarsza rokowanie (*Jamroziak 2020*).

Wśród najistotniejszych parametrów o niezależnym wpływie na rokowanie, na które wpływa biologia nowotworu, wyróżnia się charakterystyczne dla PCM anomalie cytogenetyczne. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie: typ hiperdiploidalny, o lepszym rokowaniu, w którym występują trisomie chromosomów nieparzystych, oraz typ niehiperdiploidalny, który charakteryzuje się obecnością translokacji genów immunoglobulinowych i ma agresywny przebieg kliniczny. Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem: delecja 17p (TP53), delecje 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Za najważniejsze aberracje cytogenetyczne, które wiążą się z niekorzystnym rokowaniem, uważa się obecnie t(4;14), t(14;16), t(14;20) oraz del 17p, oceniane metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, z ang. *fluorescence in situ hybridization*). Wśród tych aberracji t(4;14) i del 17p obserwuje się względnie często (łącznie u ok. 15–25% chorych w okresie rozpoznania), a ich negatywny wpływ na efekt terapii został dobrze udokumentowany w wielu badaniach prospektywnych. Rzadziej badane anomalie w obrębie chromosomu 1. (delecja 1p i amplifikacja 1q) również występują z dużą częstością i stanowią istotny czynnik niekorzystnego rokowania. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych

powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja opracowana przez badaczy z Mayo Clinic (*Jamroziak 2020*). Szczegóły dotyczące tej klasyfikacji zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytozy na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic (*Jamroziak 2020*).

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH <ul style="list-style-type: none"> del 17p t(14;16) t(14;20) Niekorzystny profil ekspresji genów	Del 13 w badaniu metafazalnym Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH Indeks znakowania plazmocytozy > 3%	Pozostałe, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Hiperdiploidia t(11;14) t(6;14)

Określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Markery prognostyczne służą do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia. W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytozy wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej. Obecnie oceny dokonuje się najczęściej w oparciu o wprowadzoną w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako ISS (Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna, z ang. *International Staging System*), a obecnie zastępowaną przez jej wersję zmodyfikowaną R-ISS (z ang. *Revised International Staging System*). Klasyfikacja R-ISS poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami: stężeniem β_2 -mikroglobuliny (β_2 -M) i albuminy w surowicy wykorzystuje ocenę ryzyka cytogenetycznego (do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych z del17p, t(4;14) i t(14;16)) oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (*Giannopoulos 2021*). Oba systemy oceny przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (ISS) (*Giannopoulos 2021*).

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 3	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub β_2 -M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy

Tabela 19. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (Giannopoulos 2021).

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	β_2 -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) lub/i LDH powyżej normy	40%

W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy standardowego ryzyka (Jamroziak 2020). Według aktualnych danych *American Cancer Society*, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio: 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III (Giannopoulos 2021). Zgodnie z raportem NFZ „Szpiczak plazmocytoowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytoowemu, ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytoowego, a okresu dwóch lat nie przeżyło 32% pacjentów (NFZ 2019). Szczegółowe informacje dotyczące przeżycia pacjentów prezentuje tabela poniżej.

Tabela 20. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016–2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (NFZ 2019).

Liczba rozpoznanych pacjentów [tys.]	Udział pacjentów, którzy zmarli w ciągu:			
	0,5 roku	1 roku	1,5 roku	2 lat
1,5	13,1%	20,1%	26,5%	31,9%

Pierwotna białaczka plazmatyczno-komórkowa (liczba klonalnych plazmocytoów we krwi obwodowej ponad $2 \times 10^9/l$ lub ponad 20% leukocytów w rozmazie krwi obwodowej) występuje w 2–5% przypadków szpiczaka. Izolowany szpiczak kości występuje u ok. 3–5% chorych, w 65% przypadków u mężczyzn, mediana wieku – 55 lat. Podobne cechy demograficzne wykazuje postać pozakostna szpiczaka (Giannopoulos 2021).

2.2.5 Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1-2% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020*). Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B. Zachorowalność w Europie wg projektu *Surveillance of Rare Cancers in Europe* wynosi 5,8/100 000 osób (*Giannopoulos 2021*).

W Polsce według danych rejestrowych stwierdza się ponad 1500-2000 nowych zachorowań na PCM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020*). Choroba dotyczy głównie osób starszych z medianą wieku rozpoznania 65-70 lat. Zachorowania poniżej 50 r.ż. stanowią mniej niż 10% wszystkich przypadków. Ryzyko wystąpienia PCM jest około 1,2-1,5-krotnie większe u mężczyzn (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020*). Poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowań i zgonów na szpiczaka plazmocytowego w 2018, opublikowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (*Giannopoulos 2021*).

Tabela 21. Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytowego według płci w 2018 r. (*Giannopoulos 2021*).

		Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
Zachorowania	liczba	777	806	1 583
	współczynnik standaryzowany	3,41	2,59	2,93
Zgony	liczba	674	760	1 434
	współczynnik standaryzowany	2,89	2,21	2,49

Zgodnie z raportem NFZ „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano 2528 nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytowego. W raporcie tym analizie poddano świadczenia udzielone pacjentom, u których w 2016 r. po raz pierwszy od 2008 r. sprawozdano świadczenie z rozpoznaniem głównym C90 (Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych) wg ICD10 (wraz z rozszerzeniami), i którzy w roku 2016 mieli co najmniej dwukrotnie sprawozdane udzielenie świadczenia zdrowotnego z powodu szpiczaka plazmocytowego (innymi słowy, dla tych pacjentów suma liczby hospitalizacji i liczby świadczeń w innych rodzajach świadczeń niż leczenie szpitalne z rozpoznaniem głównym C90 lub z rozpoznaniem głównym Z51 wraz ze współistniejącym C90 wynosi co najmniej 2). Struktura demograficzna pacjentów w latach 2014-2016 (szczegółowe dane zawiera Tabela 22) utrzymywała się na podobnym poziomie— wśród

rozpoznanych pacjentów nieznacznie przeważały kobiety (ok. 55%) i osoby powyżej 65. roku życia (ok. 60%). Udział pacjentów w wieku powyżej 75. roku życia wynosił blisko 30%.

Tabela 22. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (NFZ 2019).

Rok	Liczba rozpoznanych pacjentów [tys.]	Udział kobiet	Mediana wieku pacjentów [lata]	Udział pacjentów		
				< 65 r.ż.	65-74 r.ż.	> 75 r.ż.
2016	2,58	54,5%	67	40,1%	30,7%	29,2%
2015	2,54	54,6%	67	40,0%	30,8%	29,2%
2014	2,34	53,1%	66	41,3%	30,0%	28,7%

Blisko 60% (1531 osób) było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Prawie wszyscy (448 osób) należeli do grupy, która w latach 2016-2018 była leczona chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu (ok. 30% osób poddanych chemioterapii dedykowanej szpiczakowi). Spośród ok. 2,6 tys. rozpoznanych w 2016 r. pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym 461 osób (18%) miało przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych szpiku (autoHSCT) w latach 2016-2018 (NFZ 2019).

Przy szczegółowo prowadzonej diagnostyce obrazowej zmiany kostne wykrywa się u 80–90% pacjentów z objawowym PCM (Giannopoulos 2021). Niewydolność nerek dotyczy około 20% chorych z nowym rozpoznaniem PCM i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania PCM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową/oporną postacią choroby (Jamroziak 2020).

2.2.6 Leczenie szpiczaka plazmocyтового

Rozpoznanie objawowego PCM stanowi wskazanie do niezwłocznego rozpoczęcia chemioterapii. Wyjątkiem jest sytuacja, w której jedynym objawem definiującym szpiczaka jest pojedyncza zmiana osteolityczna — w takim przypadku dotychczas nie ustalono rutynowego postępowania, w większości przypadków jednak preferuje się radioterapię. U chorych z rozpoznaniem odosobnionego guza plazmocyowego kostnego leczeniem z wyboru jest miejscowa radioterapia (Jamroziak 2020).

W terapii PCM wyróżnia się następujące fazy: leczenie indukujące, tandemową terapię dużymi dawkami melfalanu (HDMel, z ang. *high-dose melphalan*) wspartej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*), konsolidację i leczenie podtrzymujące. Podstawową czynnością przed rozpoczęciem chemioterapii

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

indukującej remisję jest kwalifikacja pacjentów do jednej z 2 kategorii: kandydatów HDMel z auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury (*Jamroziak 2020*).

Terapia indukująca w grupie chorych kwalifikujących się do HDMel i auto-HSCT ma na celu zredukowanie masy nowotworu przed procedurą wysokodawkowanej chemioterapii. Stosuje się różne schematy chemioterapii, których podstawą jest inhibitor proteasomu (bortezomib lub karfilzomib), lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub leki z obu tych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami. Na podstawie wyników badań klinicznych za optymalne leczenie indukujące przed auto-HSCT uważa się obecnie trójlekowe schematy chemioterapii z bortezomibem np. VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie o co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR, z ang. *very good partial remission*). Standardowo podaje się 3–6 cykli indukujących. W przypadku pogłębiającej się odpowiedzi i dobrej tolerancji można kontynuować leczenie, nie należy jednak przekraczać liczby 6 cykli indukujących. W kolejnym etapie wykonuje się mobilizację i separację krwiotwórczych komórek macierzystych, przy czym zasadne jest uzyskanie liczby komórek wystarczającej na co najmniej 2 procedury auto-HSCT. Po uzyskaniu odpowiedniej liczby komórek macierzystych należy przeprowadzić procedurę HDMel i auto-HSCT. Jeżeli w okresie rozpoznania stwierdzono negatywne rokowniczo anomalie cytogenetyczne, a szczególnie t(4;14), t(14;16) lub del 17p lub inne cechy wysokiego ryzyka (stadium R-ISS3), oraz w sytuacji, gdy chory nie osiągnął CR po pierwszym auto-HSCT, powinno się rozważyć zabieg tandemowy, które polega na przeprowadzeniu dwóch terapii wysokimi dawkami melfalanu z auto-HSCT w odstępie kilku miesięcy (*Jamroziak 2020*).

W ramach terapii indukującej pacjenci niekwalifikujący się do HDMel z auto-HSCT są leczeni bardziej długotrwałą chemioterapią indukującą w dawkach konwencjonalnych. W terapii należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem. Leczenie indukujące prowadzi się w tej grupie chorych przez 6–12 cykli (jeżeli stosowane są schematy oparte na bortezomibie lub talidomidzie w skojarzeniu z lekami alkilującymi, np. melfalanem oraz glikosteroidami) lub do progresji choroby w przypadku schematów zawierających lenalidomid lub/i daratumumab (*Jamroziak 2020*).

W leczeniu poremisyjnym u chorych na PCM wyróżnia się obecnie 2 dodatkowe fazy: 1. leczenie konsolidujące (krótkotrwałe, o większej intensywności); 2. leczenie podtrzymujące (przewlekłe, o małej

intensywności). Leczenie konsolidujące dąży do dalszej redukcji masy nowotworu po terapii HDMel i auto-HSCT i najczęściej polega na podaniu kilku cykli chemioterapii podobnej do indukującej. Natomiast w celu długotrwałego leczenia podtrzymującego, które zwykle jest oparte na jednym leku (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), jest zapobieganie progresji i może ono być stosowane w obu grupach wiekowych (*Jamroziak 2020*).

Ze względu na bardzo wysokie prawdopodobieństwo nawrotu PCM oraz ryzyko innych powikłań po zakończeniu chemioterapii należy prowadzić regularną obserwację z częstotliwością wizyt kontrolnych co 2–3 miesiące. Podczas wizyty wskazane jest przeprowadzenie oceny podmiotowej i przedmiotowej pod kątem objawów klinicznych PCM, szczególnie postępującego osłabienia i bólów kostnych, oraz wykonanie badań laboratoryjnych. Minimalny panel zalecanych badań obejmuje ocenę: morfologii krwi obwodowej, stężeń kreatyniny i wapnia w surowicy oraz stężenia białka monoklonalnego w surowicy i moczu za pomocą elektroforezy. Monitorowanie stężenia sFLC należy przeprowadzić przede wszystkim u chorych, którzy nie wydzielają innego rodzaju białka monoklonalnego (szpiczak niewydzielający z sekrecją FLC, amyloidoza AL), ale jest również bardzo przydatne u pacjentów z chorobą łańcuchów lekkich. Badania obrazowe, w tym RTG, CT lub MRI, są zalecane przede wszystkim w przypadku wystąpienia nowych objawów kostnych; można jednak rozważyć dodatkową ocenę radiologiczną kośćca co 12 miesięcy. Badania szpiku kostnego powinny być przeprowadzone tylko w przypadku podejrzenia nawrotu PCM (*Jamroziak 2020*).

Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM. Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego PCM powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości:

- 1) badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;
- 2) zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii)

- zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;
- 3) powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;
 - 4) kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;
 - 5) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;
 - 6) postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/ lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań (*Jamroziak 2020*).

Możliwości leczenia powikłań kostnych są ograniczone. W przypadku złamań kompresyjnych kręgow należy rozważyć stabilizację, kyfoplastykę balonową lub wertebroplastykę po konsultacji neurochirurgicznej i ortopedycznej. Dodatkową opcją leczenia powikłań kostnych jest radioterapia, szczególnie zalecana w przypadku umiejscowionego bólu kostnego. Największe znaczenie w zapobieganiu nowym powikłaniom kostnym ma odpowiednio szybkie rozpoczęcie skutecznej chemioterapii. Wszystkie stosowane leki przeciwnowotworowe pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów w PCM, natomiast w przypadku bortezomibu wykazano dodatkowy efekt stymulacji osteoblastów. Oprócz chemioterapii w profilaktyce powikłań kostnych najlepiej udokumentowano działanie leków z grupy bisfosfonianów. Zaleca się rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami dożylnymi (kwas zoledronowy, pamidronat) u wszystkich chorych na PCM, u których stosuje się chemioterapię. Lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy, ponieważ w badaniach klinicznych wykazano, że może on również niezależnie wydłużać czas życia chorych. Kwas klodronianowy powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zaleca się doustną substytucję wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu klodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku (*Jamroziak 2020*). Z uwagi na ryzyko martwicy żuchwy przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy przeprowadzić sanację jamy ustnej. Alternatywę dla bisfosfonianów, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek, stanowi denosumab (przeciwciało monoklonalne anty-RANKL) (*Giannopoulos 2020*).

U chorych na PCM z nowo zdiagnozowaną niewydolnością nerek, oprócz postępowania objawowego, kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie chemioterapii, której celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych FLC — może to ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek. W terapii zawsze powinno się stosować duże dawki deksametazonu, a schematem, który dotychczas wykazuje najszybsze działanie i jest rekomendowany przez IMWG — a zatem powinien być traktowany jako leczenie z wyboru — jest skojarzenie deksametazonu z bortezomibem (VD). Podczas leczenia tej grupy pacjentów równie istotne jest unikanie leków i procedur nefrotoksycznych, na przykład bisfosfonianów (przeciwwskazane u chorych ze wskaźnikiem GFR < 30 ml/min), oraz zachowanie odpowiedniej podaży płynów i diurezy (*Jamroziak 2020*).

W postępowaniu u chorych z polineuropatią najistotniejsze znaczenie ma profilaktyka, w tym unikanie leków charakteryzujących się neurotoksycznością (talidomid, bortezomib, winkrystyna) u chorych z polineuropatią w stopniu 2. i większym przy rozpoznaniu. W przypadku gdy objawy polineuropatii pojawiają się podczas terapii talidomidem lub bortezomibem, należy zmodyfikować dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, a gdy takie postępowanie nie przynosi efektu, powinno się odstawić lek. Leczeniem z wyboru opornego/nawrotowego PCM przebiegającego z istotną polineuropatią (stopień 3. lub 4.) jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Ld). Alternatywą dla takiego leczenia są schematy zawierające bendamustynę. Brakuje skutecznego leczenia bólu neuropatycznego polineuropatii. W terapii objawowej bólu neuropatycznego główną rolę odgrywają gabapentynoidy (pregabalina i gabapentyna); stosuje się również trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i adrenaliny, leki przeciwpadaczkowe i opioidy (*Jamroziak 2020*).

U chorych należy wdrożyć profilaktykę przeciwzakrzepową, po uprzedniej ocenie występowania czynników jej ryzyka (*Jamroziak 2020*). Pacjentom leczonych protokołami opartymi na lekach immunomodulujących m (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub heparyny drobnocząsteczkowej (*Giannopoulos 2020*).

2.2.6.1 Wytyczne kliniczne

W poniższym rozdziale zaprezentowano wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się wyłącznie do leczenia przeciwdziałającego osteolizie w przebiegu szpiczaka plazmocytozowego, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem. W celu odnalezienia najnowszych zaleceń ograniczono opis do dokumentów wydanych po zarejestrowaniu produktu leczniczego Xgeva we wskazaniu dotyczącym chorych na PCM (tj. po 2018 r.).

Wytyczne krajowe:

- *Polska Grupa Szpiczakowa – 2021*
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – 2020*

Wytyczne zagraniczne:

- *Bone Working Group of the International Myeloma Working Group – 2021*
- *National Comprehensive Cancer Network – 2021*
- *European Hematology Association i European Society for Medical Oncology– 2021*
- *National Institute for Health and Care Excellence – 2021*
- *European Society of Medical Oncology – 2020*
- *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V. i Deutschen Krebshilfe – 2020*
- *Musculoskeletal Tumor Society, American Society for Radiation Oncology i American Society of Clinical Oncology – 2019*
- *American Society of Clinical Oncology – 2018*
- *UK Myeloma Forum i British Society for Haematology – 2017*
- *Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association i Japanese Society for Radiation Oncology – 2016*
- *European Myeloma Network – 2015*

Data ostatniego wyszukiwania: 23.03.2021 r.

2.2.6.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Rozpatrując dokumenty krajowe należy mieć na uwadze, że często skupiają się one na wyznaczeniu optymalnej ścieżki terapii w ramach refundowanych w warunkach polskich opcji terapeutycznych. Z tego względu w części z nich leczenie nierefundowanym denosumabem mogło zostać pominięte lub nie zostać szczegółowo opisane.

2.2.6.1.1.1 Polska Grupa Szpiczakowa

W opublikowanych w 2021 r. wytycznych *Polskiej Grupy Szpiczakowej* wskazywano, że obecnie istnieją ograniczone możliwości leczenia dokonanych zmian kostnych (*Giannopoulos 2021*).

Jak zauważają eksperci, należy podkreślić, że chociaż wszystkie leki przeciwnowotworowe stosowane u chorych na szpiczaka plazmocytozy, pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów, dla bortezomibu wykazano dodatkowy efekt bezpośredniej stymulacji osteoblastów *in vitro* oraz cechy odbudowy kostnej w badaniach retrospektywnych. Obserwacje te mogą przemawiać za szczególnym uzasadnieniem stosowania bortezomibu u chorych z silnie wyrażoną chorobą kostną, jednak wymagają potwierdzenia w dobrze zaplanowanych badaniach prospektywnych (*Giannopoulos 2021*).

Grupą leków o najbardziej udokumentowanym działaniu profilaktycznym, opóźniającym wystąpienie i redukującym liczbę powikłań kostnych, a także hiperkalcemii, są bisfosfoniany. Zaleca się stosowanie następujących bisfosfonianów:

- kwas zoledronowym 4 mg i.v. co 3–4 tygodnie. Leczenie kwasem zoledronowym ma największe uzasadnienie w związku z wykazaniem przedłużonego czasu przeżycia w stosunku do kwasu klodronowego. W praktyce jest on również preferowany ze względu na skrócony czas podawania we wlewie.
- kwas pamidronowy 30-90 mg i.v. co 3–4 tygodnie. Wykazano, że dawki 30 lub 60 mg i.v. są równie skuteczne, co dawka 90 mg kwasu pamidronowego, natomiast mogą wiązać się z mniejszą częstością działań niepożądanych.
- kwas klodronowy 1600 mg/dz (2 × 800 mg) p.o. *a la longue*, zalecany tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie (*Giannopoulos 2021*).

Leczenie bisfosfonianami powinno być wdrożone u wszystkich chorych na PCM, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytozy), w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. U pacjentów, u których nie stwierdzono zmian kostnych za pomocą MRI, LDCT lub PET-CT korzyść z leczenia bisfosfonianami nie jest pewna. Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i bezobjawowy szpiczak plazmocytozy). Wydaje się, że korzystne jest wdrożenie bisfosfonianów u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do objawowego szpiczaka plazmocytozy. U pozostałych chorych w przypadku stwierdzenia za pomocą

densytometrii osteoporozy lub osteopenii zaleca się stosowanie bisfosfonianów w dawkach stosowanych w leczeniu osteoporozy. U chorych z upośledzoną czynnością nerek zaleca się redukcje dawek bisfosfonianów lub odstąpienia od stosowania tych leków, zależnie od stopnia niewydolności (*Giannopoulos 2021*).

Chorzy leczeni bisfosfonianami mają zwiększone ryzyko martwicy kości szczęki. W celu prewencji tego powikłania wskazane jest:

- ocena i wyleczenie przez lekarza stomatologa wszystkich ognisk próchnicy zębów przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami,
- prowadzenie profilaktyki antybiotykowej w przypadku zabiegów stomatologicznych,
- unikanie niekoniecznych zabiegów stomatologicznych podczas leczenia bisfosfonianami,
- wstrzymanie terapii bisfosfonianami na 3 miesiące przed i do 3 miesięcy po inwazyjnych zabiegach stomatologicznych (*Giannopoulos 2021*).

2.2.6.1.1.2 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Zgodnie z wytycznymi *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej* opublikowanymi w 2020 r. możliwości leczenia powikłań kostnych są ograniczone. Największe znaczenie w zapobieganiu nowym powikłaniom kostnym ma odpowiednio szybkie rozpoczęcie skutecznej **chemioterapii** (IVA). Wszystkie stosowane leki przeciwnowotworowe pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów w PCM, natomiast w przypadku bortezomibu wykazano dodatkowy efekt stymulacji osteoblastów. Oprócz chemioterapii w profilaktyce powikłań kostnych najlepiej udokumentowano działanie leków z grupy bisfosfonianów. Zaleca się rozpoczęcie leczenia **bisfosfonianami** dożylnymi (kwas zoledronowy, pamidronat) u wszystkich chorych na PCM, u których stosuje się chemioterapię (IVA). Lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy, ponieważ w badaniach klinicznych wykazano, że może on również niezależnie wydłużać czas życia chorych (IVA). Kwas klodronianowy powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego. Podczas terapii bisfosfonianami dożylnymi zaleca się doustną substytucję wapnia i witaminy D, natomiast w przypadku kwasu klodronianowego takie postępowanie prawdopodobnie może zmniejszać wchłanianie leku (*Jamroziak 2020*).

2.2.6.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.2.6.1.2.1 Bone Working Group of the International Myeloma Working Group

W 2021 r. eksperci *Bone Working Group of the International Myeloma Working Group* opracowali wytyczne dotyczące leczenia powikłań kostnych w przebiegu szpiczaka plazmocytowego (*Terpos 2021*).

Bisfosfoniany (kwas zoledronowy lub kwas pamidronowy) zaleca się wszystkim chorym z aktywną postacią PCM, niezależnie od obecności (A) lub braku (B dla kwasu zoledronowego) powikłań kostnych w badaniach obrazowych. Chorym z objawowym PCM zaleca się kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. co 3–4 tygodnie lub kwas pamidronowy w dawce 30-90 mg i.v. co 3–4 tygodnie (A). Kwas zoledronowy jest również wskazany w leczeniu hiperkalcemii u chorych na PCM, jako opcja preferowana wobec kwasu pamidronowego (B). Chorym na SMM, MGUS oraz pacjentom z szpiczakiem jednoogniskowym stosowanie bisfosfonianów jest zalecane wyłącznie jeśli odnotowuje się zmiany osteoporetyczne. Należy w takim przypadku stosować dawki odpowiednie do leczenia osteoporozy (C) (*Terpos 2021*).

Denosumab jest rekomendowany nowozdiagnozowanym chorym na PCM (A) oraz chorym z nawrotem lub opornością na leczenie z potwierdzoną obecnością zmian kostnych (B). Autorzy zaznaczają, iż zastosowanie denosumabu oraz kwasu zoledronowego wiąże się z takim samym efektem klinicznym w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia powikłań kostnych od momentu diagnozy PCM (A). Stosowanie denosumabu może wydłużać czas wolny od progresji choroby u nowozdiagnozowanych chorych na PCM kwalifikujących się do auto-HSCT (B). Jest on również opcją z wyboru u chorych z niewydolnością nerek (B), gdyż jak wskazano w dokumencie w badaniu klinicznym zastosowanie kwasu zoledronowego u chorych z niewydolnością nerek (klirensem kreatyniny < 60 ml/min) wiązało się z dwukrotnie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych dotyczących funkcji nerek w porównaniu do denosumabu. Zastosowanie denosumabu należy rozważyć u chorych z klirensem kreatyniny 30 ml/min (D). Ponadto denosumab może być zastosowany u chorych z hiperkalcemią, zwłaszcza u pacjentów opornych na leczenie kwasem zoledronowym (B). Chorym na SMM, MGUS oraz pacjentom z szpiczakiem jednoogniskowym stosowanie denosumabu jest zalecane wyłącznie jeśli odnotowuje się zmiany osteoporetyczne. Należy w takim przypadku stosować dawki odpowiednie do leczenia osteoporozy – 60 mg s.c., co 6 miesięcy (D, konsensus) (*Terpos 2021*).

2.2.6.1.2.2 National Comprehensive Cancer Network

Zgodnie z wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r., wersja 5 wszyscy chorzy na PCM otrzymujący leczenie powinni otrzymywać jednocześnie **bisfosfoniary** (kategoria 1) lub **denosumab** (kategoria 2A). Denosumab jest opcją z wyboru u chorych z zaburzeniami funkcjonowania nerek (kategoria 2A). Eksperti wskazują, że kwas zoledronowy oraz kwas pamidronowy charakteryzują się podobną skutecznością w zakresie zmniejszania ryzyka rozwoju powikłań kostnych. W wszystkich pacjentów zaleca się wyjściowo sanację jamy ustnej (kategoria 2A), a u pacjentów stosujących bisfosfoniary monitorowanie funkcji nerek (kategoria 2A) oraz monitorowanie pod kątem rozwoju martwicy kości szczęki (kategoria 2A). Leczenie należy kontynuować co najmniej do 2 lat w oparciu o ocenę kliniczną (kategoria 2A) (*NCCN 5.2021*). W poniższej tabeli podsumowano zalecane dawkowanie wymienionych leków.

Tabela 23. Dawkowanie leków zapobiegających rozwojowi powikłań kostnych (*NCCN 5.2021*).

Chorzy	Kwas pamidronowy	Kwas zoledronowy	Denosumab
Bez powikłań nefrologicznych	90 mg i.v. w ciągu > 2 godzin co 3–4 tygodnie	4 mg i.v. w ciągu > 5 min co 3-4 tygodnie	120 mg s.c. co 4 tygodnie
Łagodne/umiarkowane zaburzenia funkcji nerek (≥ 30 ml/min)	Zalecana dawka standardowa	Zalecana redukcja dawki	120 mg s.c. co 4 tygodnie
Ciężkie zaburzenia funkcji nerek (< 30 ml/min)	60-90 mg w ciągu 4-6 godzin	Nie zalecany	120 mg s.c. co 4 tygodnie ¹

¹ pacjenci z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min mogą doświadczyć ciężkiej hipokalcemii i powinni być monitorowani.

2.2.6.1.2.3 European Hematology Association i European Society for Medical Oncology

Eksperti *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* opracowali w 2021 r. wytyczne leczenia chorych na PCM, w których wszystkim pacjentom zaleca się stosowanie leków zapobiegających resorpcji kości np. **kwasy zoledronowego** (I, A) lub **denosumabu** (I, A). Jak zaznaczono w wytycznych w badaniu klinicznym dla okresu obserwacji równego 15 miesięcy wykazano przewagę denosumabu nad kwasem zoledronowym w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia powikłań kostnych. Dodatkowo denosumab charakteryzował się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa oraz wydłużeniem PFS, zwłaszcza u chorych z kwalifikujących się do auto-HSCT. Do podania leków zapobiegających resorpcji kości kwalifikują się również chorzy, u których nie stwierdza się zmian kostnych w obrazie RT

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

(I, A). U chorych na SMM nie zaleca się podawania bisfosfonianów lub denosumabu. Chorym na MGUS lub SMM z osteoporozą zaleca się podawanie leków zapobiegających resorpcji kości zgodnie z wytycznymi leczenia osteoporozy (III, C). Nie zaleca się podawania bisfosfonianów chorym z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min – opcją z wyboru u tych chorych jest denosumab (II, B). U chorych po niepowodzeniu leczenia kwasem zoledronowym można zastosować denosumab (II, B) (*Dimopoulos 2021*, załącznik str. 2).

2.2.6.1.2.4 National Institute for Health and Care Excellence

Zgodnie z algorytmem postępowania terapeutycznego opracowanym przez ekspertów *National Institute for Health and Care Excellence* zaktualizowanym w 2021 r. wszystkim chorym na PCM zaleca się stosowanie **bisfosfonianów** – kwasu zoledronowego lub kwasu pamidronowego (u chorych z przeciwwskazaniami do kwasu zoledronowego) lub kwasu kłodronianowego (jeśli kwas zoledronowy lub kwas pamidronowy nie mogą być zastosowane z uwagi na występujące przeciwwskazania lub nietolerancję). Przed rozpoczęciem leczenia kwasem zoledronowym lub kwasem pamidronowym należy niezwłocznie wykonać sanację jamy ustnej. Jak wskazano w dokumencie odstąpiono od oceny denosumabu, z uwagi na brak przedłożenia dokumentacji przez wnioskodawcę (*NICE 2021*) (szczegółowe informacje dotyczące procesu refundacyjnego przedstawiono w rozdziale 6).

2.2.6.1.2.5 European Society of Medical Oncology

Odnaleziono wytyczne z 2020 r. opracowane przez *European Society for Medical Oncology* dotyczące utrzymywania zdrowia układu kostnego u pacjentów z nowotworami złośliwymi (*ESMO Bone Health 2020*).

Eksperci zaznaczają, że stosowanie **bisfosfonianów** (kwasu zoledronowego lub kwasu pamidronowego) lub **denosumabu** należy rozpocząć w momencie postawienia diagnozy szpiczaka plazmocytozy (I, A). Denosumab jest opcją z wyboru u chorych z upośledzeniem funkcji nerek tj. klirensiem kreatyniny < 60 ml/min (I, B) (*ESMO Bone Health 2020*).

2.2.6.1.2.6 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V. i Deutschen Krebshilfe

Odnaleziono wytyczne z 2020 r. opracowane przez grupę roboczą *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.*, *Deutschen Krebsgesellschaft e.V.* i *Deutschen*

Krebshilfe dotyczące stosowania terapii wspomagających u pacjentów onkologicznych (*LpO Supportowy Therapie 2020*).

Leczenie manifestacji kostnych choroby bisfosfonianami i **denosumabem** może zapobiegać lub opóźnić wystąpienie powikłań kostnych (GoR: 0, LoE: 1a, silny konsensus). Przed zastosowaniem bisfosfonianów/denosumabu w prewencji zdarzeń kostnych należy uwzględnić różne dane kliniczne dla poszczególnych rodzajów nowotworów (GoR: B, LoE: 1a). Dostępna terapia ochronna układu kostnego obejmuje denosumab i bisfosfoniany (wskazania dla zapobiegania zdarzeniom kostnym posiadają kwas zoledronowy i kwas pamidronowy) (*LpO Supportowy Therapie 2020*).

2.2.6.1.2.7 Musculoskeletal Tumor Society, American Society for Radiation Oncology i American Society of Clinical Oncology

W wytycznych opracowanych wspólnie przez *Musculoskeletal Tumor Society*, *American Society for Radiation Oncology* i *American Society of Clinical Oncology* odniesiono się do zmian kostnych w przebiegu szpiczaka plazmocytowego lokalizujących się w kości udowej (*MSTS Femur 2019*).

Eksperti uznali, że zastosowanie leków modyfikujących metabolizm kości może zmniejszać ryzyko złamań kości udowej chorych na PCM, choć brak jest potwierdzających to wiarygodnych danych (SoR: konsensus). Stosowanie takiej terapii należy rozważyć niezależnie od histologii guza, choć dane naukowe na ten temat są ograniczone (SoR: konsensus) (*MSTS Femur 2019*).

2.2.6.1.2.8 American Society of Clinical Oncology

W 2018 r. eksperci *American Society of Clinical Oncology* opublikowali wytyczne dotyczące stosowania leków zapobiegających resorpcji kości u chorych na PCM. Chorym ze zmianami litycznymi kości lub złamaniami kompresyjnymi rdzenia kręgowego wynikającymi z osteopenii uwidocznionymi w badaniach obrazowych zaleca się stosowanie **bisfosfonianów** – kwasu pamidronowego lub kwasu zoledronowego. Alternatywnie tej grupie pacjentów stosuje się **denosumab**. U chorych z osteopenią bez zmian litycznych nie zaleca się rozpoczynania leczenia bisfosfonianami. W grupie chorych z bólem wynikającym z choroby osteolitycznej kości oraz u chorych poddanych radioterapii, otrzymujących leki przeciwbólowe lub poddawanych leczeniu chirurgicznemu w celu ustabilizowania złamań/ich zapobiegnięciu można również zastosować bisfosfoniany lub denosumab. U chorych na PCM z osteopenią, ale bez zmian radiograficznych zaleca się stosowanie bisfosfonianów. Pacjentom z MUGS, niezależnie od obecności osteopenii, nie zaleca się podawania bisfosfonianów (*Anderson 2018*).

2.2.6.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W odnalezionych wytycznych wskazywano, że wszystkie leki przeciwnowotworowe stosowane u chorych na szpiczaka plazmocytozowego, pośrednio lub bezpośrednio hamują procesy osteolityczne (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020*), jednak profilaktyką i leczeniem powikłań kostnych należy objąć wszystkich chorych na aktywną postać szpiczaka plazmocytozowego (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, Terpos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021, NICE 2021, ESMO Bone Health 2020, Anderson 2018*). Część środowisk eksperckich wskazuje na zasadność rozpoczęcia podawania leków zapobiegających resorpcji kości także u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych (*Giannopoulos 2021, Terpos 2021, Dimopoulos 2021*).

Najczęściej wskazywano na możliwość rozpoczęcia leczenia:

- bisfosfonianami podawanymi dożylnie kwasem zoledronowym (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, Terpos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021, NICE 2021, ESMO Bone Health 2020, Anderson 2018*) lub kwasem pamidronowym (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, Terpos 2021, NCCN 5.2021, NICE 2021, ESMO Bone Health 2020, Anderson 2018*) lub jeśli chory nie może przyjmować bisfosfonianów dożylnie podawanym doustnie kwasem kłodronowym (*Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, NICE 2021*) oraz
- denosumabem (*Terpos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021, ESMO Bone Health 2020*).

Należy jednak podkreślić, że bisfosfoniany nie mogą być podane chorym z upośledzoną czynnością nerek (*Giannopoulos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021*) lub zaleca się redukcję ich dawek (*Giannopoulos 2021, NCCN 5.2021*). Leczeniem z wyboru u chorych z zaburzeniami funkcji lub niewydolnością nerek jest denosumab (< 60 ml/min; *Terpos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021, ESMO Bone Health 2020*).

W wytycznych klinicznych wskazywano na przewagę denosumabu nad kwasem zoledronowym w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia powikłań kostnych oraz wydłużeniem PFS, zwłaszcza u chorych kwalifikujących się do auto-HSCT (*Dimopoulos 2021*). Ponadto podkreślano konieczność ścisłego monitorowania leczenia bisfosfonianami wynikające z wysokiego ryzyka rozwoju powikłań obejmujących m.in. niewydolność nerek, martwicę kości szczęki, hipokalcemię czy hipofosfatemię. Jak zaznaczono w wytycznych *European Hematology Association* i *European Society for Medical Oncology* w badaniu klinicznym dla okresu obserwacji równego 15 miesięcy denosumab charakteryzował się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do kwasu zoledronowego (*Dimopoulos 2021*).

Tabela 24. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia przeciwdziałającego osteolizie w przebiegu szpiczaka plazmocyto-
wego.

Wytyczne (źródło)	Rok	Zalecane postępowanie		
		bisfosfoniany	denosumab	inne opcje terapeutyczne
Wytyczne krajowe				
<i>Polska Grupa Szpiczakowa (Giannopoulos 2021)</i>	2021	<p>Zalecane u wszystkich chorych na PCM, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytowy), w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych.</p> <p>Można rozważyć u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do objawowego szpiczaka plazmocyto- wego.</p> <p>Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas zoledronowy (4 mg i.v. co 3–4 tyg.) • kwas pamidronowy (30-90 mg i.v. co 3–4 tyg.) • kwas kłodronowy (1600 mg/dz [2 × 800 mg] p.o. <i>a la longue</i>) – zalecany tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie. <p>U chorych z upośledzoną czynnością nerek zaleca się redukcje dawek bisfosfonianów lub odstąpienia od stosowania tych leków, zależnie od stopnia niewydolności.</p> <p>U pozostałych chorych w przypadku stwierdzenia za pomocą densytometrii osteoporozy lub osteopenii zalecane w dawkach stosowanych w leczeniu osteoporozy.</p> <p>Nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem</p>	-	<p>W wytycznych zaznaczono, że wszystkie leki przeciwnowotworowe stosowane u chorych na szpiczaka plazmocyto- wego, pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów. Wyniki badań klinicznych mogą przemawiać za szczególnym uzasadnieniem stosowania bortezomibu u chorych z silnie wyrażoną chorobą kostną.</p>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocyto-
wym

Wytyczne (źródło)	Rok	Zalecane postępowanie		
		bisfosfoniany	denosumab	inne opcje terapeutyczne
		niewymagającym chemioterapii (MGUS i bezobjawowy szpiczak plazmocytowy).		
<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Jamrozik 2020)</i>	2020	Zaleca się rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami dożylnymi (kwas zoledronowy, pamidronat) u wszystkich chorych na PCM, u których stosuje się chemioterapię (IVA). Lekiem z wyboru jest kwas zoledronowy (IVA). Kwas klodronianowy powinien być stosowany tylko wtedy, gdy nie ma możliwości leczenia dożylnego.	-	Największe znaczenie w zapobieganiu nowym powikłaniom kostnym ma odpowiednio szybkie rozpoczęcie skutecznej chemioterapii (IVA). Wszystkie stosowane leki przeciwnowotworowe pośrednio lub bezpośrednio hamują nadmierną aktywność osteoklastów w PCM, natomiast w przypadku bortezomibu wykazano dodatkowy efekt stymulacji osteoblastów.
Wytyczne zagraniczne				
<i>Bone Working Group of the International Myeloma Working Group (Terpos 2021)</i>	2021	Bisfosfoniany podawane dożylnie (kwas zoledronowy lub kwas pamidronowy) zalecane wszystkim chorym z aktywną postacią PCM, niezależnie od obecności (A) lub braku (B dla kwasu zoledronowego) powikłań kostnych w badaniach obrazowych. Zalecane dawki dla chorych objawowych: • kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. co 3–4 tyg. (A) • kwas pamidronowy w dawce 30-90 mg i.v. co 3–4 tyg. (A) Kwas zoledronowy jest również wskazany w leczeniu hiperkalcemii u chorych na PCM, jako opcja preferowana wobec kwasu pamidronowego (B). Chorym na SMM, MGUS oraz pacjentom z szpiczakiem jednoogniskowym stosowanie bisfosfonianów jest zalecane wyłącznie jeśli odnotowuje się zmiany osteoporetyczne. Należy w takim	Rekomendowany nowozdiagnozowanym chorym na PCM (A) oraz chorym z nawrotem lub opornym chorym z potwierdzoną obecnością zmian kostnych (B). Denosumab jest opcją z wyboru u chorych z niewydolnością nerek (B), może być również rozważony u chorych z klirensiem kreatyniny 30 ml/min (D). Denosumab może być zastosowany u chorych z hiperkalcemią, zwłaszcza u pacjentów opornych na leczenie kwasem zoledronowym (B). Chorym na SMM, MGUS oraz pacjentom z szpiczakiem jednoogniskowym stosowanie denosumabu jest zalecane wyłącznie jeśli odnotowuje się zmiany osteoporetyczne. Należy w takim przypadku stosować dawki odpowiednie do leczenia osteoporozy – 60 mg s.c., co 6 miesięcy (D, consensus).	-

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Wytyczne (źródło)	Rok	Zalecane postępowanie		
		bisfosfoniany	denosumab	inne opcje terapeutyczne
		przypadku stosować dawki odpowiednie do leczenia osteoporozy (C)		
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 5.2021)</i>	2021	<p>Wszyscy chorzy na PCM otrzymujący leczenie powinni otrzymywać jednocześnie bisfosfoniany (kategoria 1). Kwas zoledronowy oraz kwas pamidronowy charakteryzują się podobną skutecznością.</p> <p>Zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych bez powikłań nefrologicznych – kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. w ciągu > 5 min co 3-4 tyg. lub kwas pamidronowy w dawce 90 mg i.v. w ciągu > 2 godz. co 3-4 tyg. • u chorych z łagodnymi/umiarkowanymi zaburzeniami funkcji nerek – redukcja dawki kwasu zoledronowego lub kwas pamidronowy w standardowej dawce • u chorych z ciężkimi zaburzeniami funkcji nerek – kwas pamidronowy w dawce 60-90 mg w ciągu 4-6 godz. 	<p>Wszyscy chorzy na PCM otrzymujący leczenie powinni otrzymywać jednocześnie denosumab (kategoria 2A).</p> <p>Denosumab jest opcją z wyboru u chorych z zaburzeniami funkcjonowania nerek (klirensem kreatyniny < 30 ml/min) (kategoria 2A).</p> <p>Zalecana dawka (u wszystkich chorych) – 120 mg s.c. co 4 tyg.</p>	-
<i>European Hematology Association i European Society for Medical Oncology (Dimopoulos 2021)</i>	2021	<p>Wszystkim pacjentom zaleca się stosowanie leków zapobiegających resorpcji kości np. kwasu zoledronowego (I, A) lub denosumabu (I, A).</p> <p>Do podania kwalifikują się również chorzy, u których nie stwierdza się zmian kostnych w obrazie RT (I, A).</p> <p>Chorym na MGUS lub SMM z osteoporozą zaleca się podawanie zgodnie z wytycznymi leczenia osteoporozy (III, C).</p> <p>Nie zaleca się podawania bisfosfonianów chorym z klirensem kreatyniny < 30 ml/min (II, B).</p>	<p>Wszystkim pacjentom zaleca się stosowanie leków zapobiegających resorpcji kości np. denosumabu (I, A).</p> <p>Do podania kwalifikują się również chorzy, u których nie stwierdza się zmian kostnych w obrazie RT (I, A).</p> <p>Chorym na MGUS lub SMM z osteoporozą zaleca się podawanie zgodnie z wytycznymi leczenia osteoporozy (III, C).</p> <p>Denosumab jest opcją z wyboru u tych chorych z klirensem kreatyniny < 30 ml/min (II, B).</p>	-

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Wytyczne (źródło)	Rok	Zalecane postępowanie		
		bisfosfoniary	denosumab	inne opcje terapeutyczne
		Nie zaleca się podawania bisfosfoniarów chorym na SMM (III, C).	Denosumab można zastosować u chorych po niepowodzeniu leczenia kwasem zoledronowym (II, B). Nie zaleca się podawania denosumabu chorym na SMM (III, C).	
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021)</i>	2021	Zalecane u wszystkich chorych na PCM. Zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • kwasu zoledronowego lub • kwasu pamidronowego – u chorych z przeciwwskazaniami do kwasu zoledronowego lub • kwasu klodronianowego – jeśli kwas zoledronowy lub kwas pamidronowy nie mogą być zastosowane z uwagi na występujące przeciwwskazania lub nietolerancję. 	-	-
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO Bone Health 2020)</i>	2020	Zalecane u wszystkich chorych na PCM (I, A). Zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> • kwasu zoledronowego lub • kwasu pamidronowego. 	Zalecany u wszystkich chorych na PCM (I, A). Opcja z wyboru u chorych z upośledzeniem funkcji nerek tj. klirensiem kreatyniny < 60 ml/min (I, B).	-
<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Deutschen Krebsgesellschaft e.V. i Deutschen Krebshilfe (LpO Supportowy Therapie 2020)</i>	2020	Zalecane u chorych na PCM (GoR: 0, LoE: 1a, silny konsensus).	Zalecane u chorych na PCM (GoR: 0, LoE: 1a, silny konsensus).	-
<i>Musculoskeletal Tumor Society, American</i>	2019	Ekspertki uznali, że zastosowanie leków modyfikujących metabolizm kości może zmniejszać ryzyko	-	-

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym

Wytyczne (źródło)	Rok	Zalecane postępowanie		
		bisfosfoniary	denosumab	inne opcje terapeutyczne
<i>Society for Radiation Oncology i American Society of Clinical Oncology (MSTS Femur 2019)</i>		złamań kości udowej chorych na PCM, choć brak jest potwierdzających to wiarygodnych danych (SoR: konsensus).		
<i>American Society of Clinical Oncology (Anderson 2018)</i>	2018	<p>Zalecane chorym ze zmianami litycznymi kości lub złamaniami kompresyjnymi rdzenia kręgowego wynikającymi z osteopenii uwidocznionymi w badaniach obrazowych zaleca się stosowanie bisfosfonianów. Zaleca się stosowanie kwasu pamidronowego lub kwasu zoledronowego.</p> <p>Zalecane w grupie chorych z bólem wynikającym z choroby osteolitycznej kości oraz u chorych poddanych radioterapii, otrzymujących leki przeciwbólowe lub poddawanych leczeniu chirurgicznemu w celu ustabilizowania złamań/ich zapobiegnięciu.</p> <p>Zalecane u chorych na PCM z osteopenią, ale bez zmian radiograficznych.</p> <p>Niezalecane u chorych na PCM z osteopenią bez zmian litycznych oraz pacjentom z MUGS, niezależnie od obecności osteopenii.</p>	<p>Zalecany chorym ze zmianami litycznymi kości lub złamaniami kompresyjnymi rdzenia kręgowego wynikającymi z osteopenii uwidocznionymi w badaniach obrazowych zaleca się stosowanie bisfosfonianów.</p> <p>Zalecany w grupie chorych z bólem wynikającym z choroby osteolitycznej kości oraz u chorych poddanych radioterapii, otrzymujących leki przeciwbólowe lub poddawanych leczeniu chirurgicznemu w celu ustabilizowania złamań/ich zapobiegnięciu.</p>	-

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

2.3 Sposób refundacji leczenia profilaktycznego SRE w Polsce

Wytyczne kliniczne wskazują, że zarówno w przypadku chorych z guzami litymi z przerzutami do kości, jak i chorych na PCM właściwą formą profilaktyki SRE jest stosowanie denosumabu lub bisfosfonianów.

Bisfosfoniany są analogami pirofosforanów, które integrują się z tkanką kostną w miejscach aktywnych metabolicznie np. takich, w których w procesie niszczenia tkanki kostnej aktywne są osteoklasty. Osteoklasty wchłaniają bisfosfoniany, które następnie hamują ich aktywność i przeżycie w dwóch mechanizmach zależnych od klasy zastosowanego leku:

- bisfosfoniany niezawierające azotu (klodronian, etidronian, tiludornian) są przekształcane wewnątrzkomórkowo w toksyczne analogi ATP i zaburzając procesy metaboliczne w komórce, indukują apoptozę
- bisfosfoniany zawierające grupę azotową (np. pamidronian, ibandronian, risendronian, zoledronian) hamują syntezę farnesyli i geranylgeraniolu w szlaku mewalonowym. Brak tych dwóch metabolitów zaburza proces prenylacji białek, który jest niezbędny do aktywacji pewnych kluczowych kinaz białkowych w komórce m.in. RAS, RHO, RAC. Zablockowanie wymienionych szlaków sygnałowych w obrębie komórki kościogubnej indukuje proces apoptozy (*Wysocki 2012*).

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 (*ChPL Xgeva® 2020*).

W chwili obecnej w Polsce spośród bisfosfonianów refundowane są kwas zoledronowy i kwas pamidronowy. Kwas zoledronowy refundowany jest:

- w ramach załącznika C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem do Obwieszczenia MZ (C68), jako lek wydawany bezpłatnie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- i/lub w ramach listy aptecznej we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (na ryczałt).

Wskazania rejestracyjne produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy obejmują m.in. zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości.

Kwas pamidronowy refundowany jest:

- w ramach załącznika D. do Obwieszczenia MZ: Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm) – oznacza to, że lek ten wydawany bezpłatnie świadczeniobiorcom, po ukończeniu 75. roku życia, w całym zakresie wskazań objętych refundacją;
- oraz w ramach listy aptecznej we wskazaniu przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych (na ryczałt).

W Polsce aktualnie refundowane są dwa produkty lecznicze zawierające substancję czynną denosumab – Xgeva® i Prolia, przy czym żaden z nich nie jest refundowany w leczeniu SRE. Produkt leczniczy Xgeva® finansowany jest w ramach załącznika C (C.75.) Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem do Obwieszczenia MZ – 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* (jako lek wydawany bezpłatnie). Produkt leczniczy Prolia refundowany jest w ramach załącznika D. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm) do Obwieszczenia MZ (czyli lek wydawany bezpłatnie świadczeniobiorcom, po ukończeniu 75. roku życia, w całym zakresie wskazań objętych refundacją) oraz w ramach listy aptecznej w leczeniu osteoporozy (odpłatność 30%).

W poniższej tabeli podsumowano zakres wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych produktów leczniczych stosowanych w zapobieganiu SRE objętych refundacją.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Tabela 25. Zakres wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych produktów leczniczych objętych finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu SRE (MZ 18/02/2021).

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazania rejestracyjne	Wskazania refundacyjne (MZ 18/02/2021)	Poziom odpłatności
kwas zoledronowy	Desinobon	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgosłupa, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH, z ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i>) u dorosłych pacjentów (ChPL Desinobon 2018) 	C68 – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	0 zł
			Lista apteczna- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
kwas zoledronowy	Fayton	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgosłupa, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH, z ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i>) u dorosłych pacjentów (ChPL Fayton 2020) 	C68 – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	0 zł
			Lista apteczna- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
kwas zoledronowy	Osporil	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgosłupa, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH, z ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i>) u dorosłych pacjentów (ChPL Osporil 2019) 	C68 – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	0 zł
			Lista apteczna- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
kwas zoledronowy	Zoledronic acid Accord	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgosłupa, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH, z ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i>) u dorosłych pacjentów (ChPL Zoledronic acid Accord 2020) 	C68 – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	0 zł
			Lista apteczna- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazania rejestracyjne	Wskazania refundacyjne (MZ 18/02/2021)	Poziom odpłatności
kwask zoledronowy	Zoledronic acid Actavis	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH, z ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i>) u dorosłych pacjentów (<i>ChPL Zoledronic acid Actavis 2020</i>) 	Lista apteczna- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
kwask zoledronowy	Zomikos	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH, z ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i>) u dorosłych pacjentów (<i>ChPL Zomikos 2017</i>) 	C68 – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	0 zł
			Lista apteczna- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
kwask zoledronowy	Zerlinda	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (TIH, z ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i>) u dorosłych pacjentów (<i>ChPL Zerlinda 2021</i>) 	Lista apteczna- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
kwask pamidronowy	Dinatrii pamidronas	<p>Leczenie stanów związanych ze zwiększoną aktywnością osteoklastów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzutów nowotworowych do kości (z przewagą procesów litycznych) i szpiczaka mnogiego; • hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych; • choroby Pageta kości (<i>ChPL Pamifos-90 2017</i>) 	Załącznik D do Obwieszczenia MZ	0 zł
			Nowotwory złośliwe – Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	ryczałt

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

2.4 Wpływ powikłań kostnych na jakość życia

Występowanie zmian kostnych u chorych na PCM oraz u pacjentów z guzami litymi i przerzutami do kości przyczynia się do obniżenia jakości życia, a często do niepełnosprawności (*Mateos 2020, Ribi 2021*).

Wraz z rozwojem SRE odnotowuje się zwiększające się nasilenie bólu kostnego, drętwienie i mrowienie kończyn, zmęczenie, kłopoty ze snem (*Ribi 2021*). Wyniki badań wskazują, że zwiększenie nasilenia objawów chorobowych przekłada się na ogólny spadek jakości życia pacjentów. Analiza danych pochodzących od 154 chorych na PCM z Wielkiej Brytanii i Niemiec wykazała, że wśród chorych z najcięższą postacią choroby (tj. doświadczających ≥ 1 ciężkich objawów: bólu kostnego, złamań, zmęczenia oraz neuropatii motorycznej i sensorycznej; $n = 39$) w porównaniu do pacjentów bezobjawowych ($n = 17$) obserwowano pogorszenie ogólnego średniego wyniku skali *Global Health Status/QoL* kwestionariusza *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (43,2 vs 78,9 punktu) oraz wszystkich jej domen. Przykładowo dla domeny oceniającej zmęczenie wyniki dla wspomnianych grup wyniosły średnio 58,1 (IQR: 44,4-77,8) vs 15,7 (IQR: 0-33,3) (*Jordan 2014*). Podobnie, wśród niemieckich chorych na PCM odnotowywano pogorszenie wyniku *Global Health Status/QoL* tego kwestionariusza wraz ze zwiększeniem zaawansowania choroby rozumianym jako przyjmowanie kolejnych linii leczenia – z średnio 61,7 (SD:19,3) punktu u chorych leczonych I linią ($n = 101$) do 46,3 (SD: 19,4) punktu u otrzymujących \geq IV linię leczenia ($n = 97$) (*Engelhardt 2021*).

Stwierdzenie powikłań kostnych powiązane jest z występowaniem dolegliwości bólowych. W badaniu przeprowadzonym wśród 417 chorych z guzami litymi z Szwajcarii, u których oceniano nasilenie dolegliwości bólowych za pomocą narzędzia *Brief Pain Inventory – Short Form*, wykazano, że 72% chorych odczuwało ból, a u 14% chorych dolegliwości bólowe określano jako nasilone. 52% chorych wymagało stosowania leków przeciwbólowych, a u 17% stosowano leki opioidowe (*Ribi 2021*). Z kolei według innych danych ból kostny pojawia się aż u 81,4% chorych na raka przerzutowego, podczas gdy odpowiednio jedynie 23,3%, 10,9%, 7,8% i 0,8% tych samych chorych zgłaszało ból opłucnowy, nerwowy, trzewny lub ból głowy (*van Moos 2017*). Na podstawie danych europejskich szacuje się, że 76% chorych na PCM z powikłaniami kostnymi wymaga stosowania leków przeciwbólowych, 56% pacjentów musiało zostać poddanych hospitalizacji związanej z wystąpieniem SRE (*Mateos 2020*). Dodatkowo, jak wykazano w metaanalizach danych wystąpienie SRE u chorych na nowotwory w stadium przerzutowym znamienne zwiększa ryzyko dalszego nasilania się dolegliwości bólowych oraz konieczności rozpoczęcia leczenia

coraz silniejszymi lekami opioidowymi. Co istotne, ból kostny związany ze SRE może nie ustępować nawet pomimo stosowania terapii opioidami (*van Moos 2017*).

Z tego względu standardem postępowania u chorych z SRE jest niezwłoczne rozpoczęcie leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kostny np. bisfosfonianami. Jak wykazano w badaniach klinicznych ich użycie wpływa m.in. na zmniejszenie nasilenia dolegliwości u chorych na nowotwory w stadium przerzutowym, jednak wielkość efektu zależna była od rodzaju rozpatrywanego nowotworu (*van Moos 2017*).

Niewątpliwie na jakość życia chorych ma również wpływ toksyczność zastosowanego leczenia. Terapia opioidami wiąże się z wystąpieniem dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, wymiotów czy zaparc), a w przypadku niektórych preparatów obserwowano akumulację ich metabolitów w nerkach, co powoduje że należy je stosować z dużą ostrożnością u chorych z zaburzeniami funkcji nerek (*van Moos 2017*). Według danych literaturowych stosowanie bisfosfonianów związane jest z ryzykiem rozwoju poważnych powikłań tj. niewydolność nerek, niewydolność wątroby, hipokalcemia czy martwica kości np. kości szczęki (ONJ, z ang. *osteonecrosis of the jaw*).

2.5 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Chorzy z guzami litymi i przerzutami do kości oraz chorzy na szpiczaka plazmocytozowego są grupami najbardziej obciążonymi ryzykiem rozwoju powikłań kostnych. Ich wystąpienie nie tylko w znaczącym stopniu wpływa na jakość życia pacjentów, ale jest również istotną składową kosztów leczenia (*Stopeck 2019*), które znacznie przewyższają koszty terapii chorych bez SRE (*Bhowmik 2018*). W 2018 r. opublikowano wyniki analizy danych pochodzących od 4 020 dorosłych chorych na PCM ze Stanów Zjednoczonych, spośród których utworzono dwie dopasowane kohorty chorych z i bez SRE (N = 848). Jak wykazano, całkowite koszty leczenia pacjentów z SRE były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do chorych bez SRE (188 723 \$ versus 108 160, $p < 0,0001$). Znamienne różnice odnotowano również w zakresie kosztów hospitalizacji, wizyt na oddziałach ratunkowych czy kosztów leków wydawanych z przepisu lekarza ($p < 0,0001$) (*Bhowmik 2018*). Podobnie, wyniki analiz publikowanych dla pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości wskazują, że wystąpienie SRE bezpośrednio zwiększa koszty terapii (*Hardstock 2021, Body 2016*). Przykładowo, u chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego, u których odnotowano przynajmniej jedno SRE (złamanie patologiczne, kompresję rdzenia kręgowego, konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego lub konieczność naświetlania) roczny koszt terapii wynosił 12 469 \$/pacjenta (*Rove 2009*).

Co istotne, podkreśla się, że całościowo efektywność kosztowa leczenia onkologicznego zależy jest w głównej mierze od kosztów leków niż diagnostyki (*Tella 2018*). Obecnie w zapobieganiu SRE stosowane są powszechnie bisfosfoniany oraz denosumab (*Carter 2013*). Wyniki analiz efektywności kosztowej porównujących denosumab i kwas zoledronowy w zakresie zapobiegania wystąpieniu SRE u chorych z guzami litymi nie są jednoznaczne i w dużej mierze zależą od przyjętej metodologii oraz parametrów wyjściowych zastosowanego modelu (*Stopeck 2020*). Należy podkreślić, że w opracowaniach dotyczących porównania kosztów terapii pomijany często jest fakt, że koszt leczenia nie powinien być jedynym kryterium, o które opierany jest wybór terapii. Należy wziąć pod uwagę również lokalizację przerzutów do kości (np. do rdzenia kręgowego vs do dystalnych części kości) oraz wpływ stosowanego już leczenia na ryzyko rozwoju SRE, gdyż w dużej mierze przekładają się one na obciążenie chorobą dla pacjenta. W przypadku chorych z rdzeniową lokalizacją przerzutów oraz chorych z wyższym ryzykiem SRE należy spodziewać się, że lekarze mogą preferować terapię nowszymi, skuteczniejszymi ale kosztowniejszymi lekami (*Tella 2018*). Należy także pamiętać, że długotrwałe stosowanie modulatorów obrotu kostnego (bisfosfonianów) wiąże się z wyraźnym zwiększeniem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak niewydolność nerek czy martwica kości szczęki (*Wysocki 2012*). Zgodnie z wynikami duńskiego badania rejestrowego przeprowadzonego wśród 2 947 nowozdiagnozowanych dorosłych chorych na PCM bisfosfonianów nie stosowano u 24,2% pacjentów w ramach I linii leczenia i u 33% chorych po progresji/w trakcie II linii leczenia. Jak zauważają autorzy prawdopodobnie najczęstszą przyczyną takiego stanu były zaburzenia czynności nerek (*Olesen 2021*).

2.6 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Wprowadzenie do terapii onkologicznej leków modyfikujących metabolizm kości zrewolucjonizowało profilaktykę i leczenie powikłań kostnych oraz znacząco zmniejszyło obciążenia zdrowotne i ekonomiczne (*Tella 2018*). Obecnie powszechnie zaleca się stosowanie bisfosfonianów (przede wszystkim refundowanego kwasu zoledronowego) oraz denosumabu w celu zapobiegania wystąpieniu SRE u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Należy jednak podkreślić, że nie wszyscy pacjenci mogą otrzymać refundowany w tym wskazaniu kwas zoledronowy, przeciwwskazaniem do zastosowania bisfosfonianów są m.in. zaburzenia czynności nerek. Dlatego ze względu na zdecydowanie niższą nefrotoksyczność denosumab jest aktualnie lekiem z wyboru w tej grupie chorych (*Wysocki 2012*). Ponadto u części chorych dochodzi do nietolerancji bisfosfonianów prowadzącej do przedwczesnego zakończenia leczenia. Z uwagi na aktualny stan refundacji leczenia bisfosfonianami w Polsce oraz brak finansowania denosumabu należy podkreślić, że zapobieganiem i leczeniem powikłań kostnych nie

są objęci chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami (np. w przypadku niewydolności nerek). Należy wskazać zatem na istnienie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w zakresie dostępu do terapii denosumabem w wymienionych grupach chorych. W badaniach klinicznych dla takich nowotworów jak rak piersi, rak gruczołu krokowego czy rak płuca udowodniono wyższą skuteczność zastosowania denosumabu nad bisfosfonianem, dla pozostałych nowotworów udowodniono co najmniej podobną korzyść kliniczną z zastosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym, co przekłada się na zmniejszenie ogólnych kosztów leczenia powikłań kostnych u pacjentów nie mogących otrzymywać bisfosfonianów. Dodatkowo łatwiejsza droga podania (podskórnie vs dożylnie) i wynikający z niej istotnie krótszy w przypadku denosumabu czas podania przyczynia się do dalszego spadku kosztów leczenia (*Stopeck 2020*) oraz jest tym bardziej istotny w czasach pandemii COVID-19, gdyż umożliwia ograniczenie kontaktu pacjenta ze szpitalem, co istotnie redukuje ryzyko jego zarażenia i odciąża system opieki zdrowotnej (bisfosfoniany są podawane w postaci wlewu dożylnego, wykonywanego w ramach hospitalizacji jednodniowej). Niezaspokojona potrzeba pacjentów z przerzutami guzów litych do kości z guzów litych, w tym pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją do zastosowania bisfosfonianów, została także uwzględniona w poprzednich analizach AOTMiT: produkt Xgeva otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji do finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) u chorych z rakiem piersi z przerzutami do kości w 2019 r. (*AOTMiT 34/2019*) i u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami kostnymi w 2020 r. (*AOTMiT 226/2020*). To właśnie na skutek licznych pozytywnych RDTLi, świadczących o istnieniu niezaspokojonej potrzeby medycznej wśród polskich pacjentów, ww. wskazaniach Minister Zdrowia (pismem znak: PLR.4500.59.2020.3.KWA) wezwał Amgen do złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Xgeva we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym - rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), którego wynikiem jest niniejsza analiza.

Jednocześnie należy zauważyć, iż również w przypadku pacjentów z PCM pomimo dostępu do bisfosfonianów ciągle istnieje niezaspokojona potrzeba umożliwienia zastosowania terapii bezpieczniejszej, nie mającej wpływu na funkcję nerek (zgodnie z ChPL Xgeva brak jest konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek), co jest tak szczególnie istotne u tych chorych. W przebiegu PCM dochodzi bowiem do istotnego zaburzenia prawidłowego funkcjonowania nerek, które wyjściowo stwierdza się u około 20% pacjentów, jednak wraz z rozwojem choroby odsetek ten wzrasta do około 50% (*Jamroziak 2020*). Należy przy tym podkreślić, że nefrotoksyczne są wszystkie terapie stosowane w leczeniu PCM (chemioterapia), a zastosowanie bisfosfonianów dodatkowo zwiększa obciążenie

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

pacjentów (*Jurczyszyn 2011*). Ogółem rokowania dla pacjentów z PCM są złe – zgodnie z danymi NFZ ok. 20% chorych zmarło w ciągu roku od daty rozpoczęcia leczenia (*NFZ 2019*). Z tego względu tak istotne jest dalsze poszukiwanie i umożliwienie chorym dostępu do leczenia wydłużającego przeżycie. Odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę kliniczną jest zastosowanie denosumabu. Jak wykazano w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych na PCM stosowanie denosumabu prowadzi do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z zastosowaniem kwasu zoledronowego – 46,1 miesiący vs 35,4 miesiący (HR = 0,82 [95% CI: 0,68; 0,99], p = 0,036) (*Raje 2018*), a w dłuższym okresie obserwacji możliwe jest wydłużenie przeżycia całkowitego.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva® wskazania do zastosowania denosumabu (DEN) obejmują zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości – SRE, ang. *skeletal-related events*) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (ChPL Xgeva® 2020).

Zgodnie z założeniami do wnioskowanego programu lekowego do leczenia będą mogli zostać zakwalifikowani dorośli pacjenci, w stanie sprawności ECOG 0-2, z rozpoznaniem:

- uogólnionego procesu nowotworowego (IV stopień zaawansowania) – potwierdzone histologicznie lub cytologicznie nowotwory lite z co najmniej jedną potwierdzoną radiograficznie zmianą przerzutową do kości, w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów; lub
- szpiczaka plazmocytoowego, w przypadku co najmniej jednej potwierdzonej radiograficznie zmiany osteolitycznej lub zmiany ogniskowej kości.

Zatem w przypadku szpiczaka plazmocytoowego docelowa populacja obejmie zarówno pacjentów obecnie leczonych bisfosfonianami, jak również tych nie mogących ich otrzymywać, ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazań do ich stosowania.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wyrażoną w badaniu ankietowym jako najczęstsze przeciwwskazanie do bisfosfonianów należy uznać upośledzoną czynność nerek. Eksperci wskazywali również na ciężkie objawy grypopodobne pojawiające się po podaniu bisfosfonianów, co doprowadzało do w konsekwencji przerwaniem leczenia (BIA Xgeva 2021), co w dużej części powinno definiować docelową populację chorych z przerzutami nowotworów litych do kości.

Kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do bisfosfonianów zastosowane w przypadku nowotworów litych zostało wprowadzone we wnioskowanym programie lekowym zgodnie z treścią wniosków o finansowanie leku Xgeva w ramach RDTL, które dotyczyły pacjentów, u których doszło do rozwoju niewydolności nerek w przebiegu zastosowania bisfosfonianów lub ich podanie nie było możliwe z uwagi na przeciwwskazania do ich zastosowania. Na takie właśnie zastosowanie denosumabu wskazuje nawet sam charakter zleceń dot. finansowania leku w ramach RDTL, który zakłada wyczerpanie wszystkich innych

możliwych do podania pacjentowi refundowanych terapii. Dodatkowo kryterium to zostało pozytywnie ocenione przez ekspertów klinicznych, którzy wskazywali, że chorzy z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do zastosowania bisfosfonianów, pozostają obecnie bez żadnych innych opcji terapii osteoprotekcyjnej. Jak wskazywali w swoich opiniach eksperci: *„niewydolność nerek jest przyczyną zaburzeń metabolizmu witaminy D3, co powoduje występowanie osteopenii i osteoporozy. Zatem chorzy z niewydolnością nerek i przerzutami do kości mają zwiększone ryzyko powikłań kostnych z powyższych powodów, niezależnych od choroby nowotworowej. Dlatego pozbawienie tej subpopulacji o wybitnie wysokim ryzyku powikłań kostnych leczenia osteoprotekcyjnego niesie szczególnie wysokie ryzyko złamań patologicznych, konieczności leczenia operacyjnego czy radioterapii paliatywnej, których konsekwencją jest zawsze pogorszenie jakości życia, a także konieczność częściowej opieki osób trzecich. Powoduje to, że rosną koszty samego leczenia, ale i związane z absencją opiekunów takich pacjentów.”*

Z uwagi na fakt, iż kryterium to jest zawężające względem wskazań rejestracyjnych, a tym samym założeń badań rejestracyjnych dla denosumabu, w których z uwagi na porównanie z kwasem zoledronowym i brak możliwości jego stosowania u chorych z ciężką niewydolnością nerek, konieczne było wyłączenie tej grupy pacjentów, w ramach przeglądu systematycznego należy dopuścić badania w populacji ogólnej, bez kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do bisfosfonianów. Ponadto, w związku z tym analiza denosumabu wymaga wykonania porównania pośredniego versus najlepsza opieka medyczna (brak możliwości zastosowania bisfosfonianów) na podstawie badań porównujących kwas zoledronowy vs BSC (placebo) – i znów w tym wypadku kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do bisfosfonianów nie mogło być spełnione.

Główne badanie RCT dotyczące zastosowania denosumaba we wskazaniu szpiczaka plazmocytowego (*Study 482*) obejmowało pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem (*Raje 2018*), podczas gdy wnioskowany program dopuszcza wprowadzenie denosumabu również na późniejszym etapie choroby. Biorąc jednak pod uwagę, że polskie wytyczne zalecają rozpoczęcie leczenia BMA w momencie diagnozy szpiczaka u wszystkich chorych z chorobą kostną (*Giannopoulos 2021*), przeprowadzenie oceny ekonomicznej w modelu dla wskazania szpiczaka nowozdiagnozowanego uznano za racjonalne podejście zwłaszcza w świetle braku wiarygodnych danych klinicznych dotyczących zastosowania leku w chorobie nawrotowej (*AKL Xgeva 2021*). Ponadto dopuszczenie możliwości włączania do wnioskowanego programu lekowego również chorych z nawrotową lub oporną postacią szpiczaka jest zgodne ze stanowiskiem Grupy Roboczej Bone Working Group of the International Myeloma (*Terpos 2021*), której członkowie wskazali, że denosumab jest rekomendowany nie tylko u pacjentów z nowozdiagnozowanym

szpiczakiem plazmocytozym (rekomendacja stopnia A), ale właśnie również u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem (rekomendacja stopnia B). Jest to też tym bardziej uzasadnione ze względów etycznych i moralnych, gdyż uniemożliwienie włączenia tych pacjentów do leczenia denosumabem w przypadku jego refundacji oznaczałoby ich wykluczenie z dostępu do świadczeń gwarantowanych jedynie przez datę diagnozy szpiczaka, co oznaczałoby nierówne ich traktowanie w świetle prawa i stanowiło pogwałcenie ich praw podstawowych określonych art. 32 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie założeniami wnioskowanego programu ciąży, planowanie ciąży lub okres karmienia piersią stanowią również kryteria wyłączenia z leczenia denosumabem.

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem denosumabu (PL Xgeva 2021), populację docelową analizy stanowią:

- dorośli pacjenci z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie nowotworem litym, z co najmniej jedną potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (populacja GL); oraz
- dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym z chorobą kostną, tj. co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości (populacja PCM).

Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych

W celu oszacowania liczebności populacji chorych z przerzutami do kości guzów litych przyjęto następujące założenia:

1. wykonano modelowanie chorobowości rozważanego problemu zdrowotnego (model w formie przepływu pacjentów w czasie, w latach 1999-2024) w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne (dane KRN);
2. wyznaczono roczną liczbę rozpoznań przerzutów do kości guzów litych dla poszczególnego zakresu kodów ICD-10 na podstawie długookresowych danych dotyczących przeżycia wolnego od przerzutów do kości (licząc od daty rozpoznania nowotworu) – na podstawie danych pochodzących z analizy elektronicznej bazy 569 000 pacjentów onkologicznych w Stanach Zjednoczonych (*Hernandez 2018*);
3. oszacowano roczną liczbę (chorobowości) chorych z przerzutami do kości guzów litych w oparciu o dane dotyczące 1-, 3- i 5-letniego przeżycia pacjentów onkologicznych po wystąpieniu przerzutów do kości z badania *Svensson 2017* – przeżycia te ekstrapolowano na horyzont długookresowy;
4. wyznaczano coroczną liczbę dożywających pacjentów z przerzutami do kości (tj. chorobowości) na poziomie 25 tys. osób w 2022 roku;



Podsumowując w poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej chorych z przerzutami do kości guzów litych.

Tabela 26. Liczebność populacji docelowej: chorzy z przerzutami do kości guzów litych.

	2022 rok
(I) Liczba chorych z guzami litymi i przerzutami do kości (KRN, Hernandez 2018, Svensson 2017)	25 181
Udział chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (Arellano 2015)	54,2%
(II) Liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym	13 651
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
Populacja docelowa – łącznie (III+ IV)	[Redacted]

¹ iloczyn (II) liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym oraz udziału chorych z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów [Redacted]

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

² iloczyn (II) liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym oraz udziału chorych z nietolerancją bisfosfonianów [REDACTED]

W 2022 rok roczna liczebność dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (populacja GL), [REDACTED]

Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym

Oszacowanie liczebności populacji chorych z ze szpiczakiem plazmocytowym wykonano w następujących etapach:



Tabela 27. Liczebność populacji docelowej: chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym.

	2022 rok
(I) Roczna chorobowość szpiczaka mnogiego (prognoza na podstawie danych DGL)	[REDACTED]

2022 rok	
	█
(II) Liczba chorych z chorobą kostną	█
	█
	█
	█
	█
	█
Populacja docelowa – łącznie (IV + V)	█

¹ iloczyn (III) liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym oraz udziału chorych otrzymujących bisfosfoniany (38,2%)

² iloczyn (II) liczba chorych, u których rozważa się leczenie w celu zapobiegania powikłaniom kostnym oraz udziału chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do bisfosfonianów (42,9%)

Podsumowując, łączna liczebność populacji docelowej dla denosumabu w obrębie wskazania PCM wynosi █ w 2022 roku i stanowi sumę:

- liczby chorych otrzymujących bisfosfoniany w ciągu roku (█ / rok)
- liczby chorych z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF (█ / rok)

Łączna populacja docelowa dla denosumabu

Roczna liczebność populacji docelowej dla produktu Xgeva, obejmująca

- dorosłych pacjentów z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie nowotworem litym, z co najmniej jedną potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (populacja GL – █ osób w 2022 r.)
- dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z chorobą kostną, tj. co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości (populacja PCM – █ osób w 2022 r.);

wynosi █ osób w pierwszym roku po zakładanym objęciu refundacją produktu Xgeva (2022 r.).

5 Opis ocenianej interwencji – Xgeva® (denosumab)

Interwencję leczniczą we wnioskowanym programie lekowym „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)” stanowi terapia denosumabem stosowanym w dawce 120 mg podawanej podskórnie raz na 4 tygodnie, zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Xgeva (*ChPL Xgeva 2020*). Czas stosowania opisanego leczenia jest określony przez wystąpienie jednego z kryteriów wyłączenia z programu lekowego, do których zalicza się: objawy nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu, ciąża, lub jej planowanie, karmienie piersią, wystąpienie atypowego złamania kości udowej oraz utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3-4 wg ECOG.

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2, skierowanym przeciwko białku RANKL. Lek ten wiąże się do RANKL z dużym powinowactwem i swoistością, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. Hamuje to powstawanie i czynność osteoklastów, których aktywność, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości u pacjentów z przerzutami do kości do kości oraz chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. W efekcie zastosowanie denosumabu zmniejsza resorpcję i niszczenie kości przez nowotwór (*ChPL Xgeva 2020*).

Produkt leczniczy Xgeva został dopuszczony do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej 13 lipca 2011 r. (*EPAR Xgeva 2021*). Początkowo wskazanie obejmowało zapobieganie zdarzeniom kostnym u pacjentów z przerzutami nowotworów litych do kości (*EMA 2011*), co w 2018 r. zmieniono na zapobieganie zdarzeniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (*EMA 2018*), włączając tym samym w zakres wskazań refundacyjnych szpiczaka plazmocytowego. W 2010 r. produkt Xgeva został zarejestrowany na terenie USA we wskazaniu do zapobiegania zdarzeniom kostnym u pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości (*FDA 2010*), a w 2018 r. w tym samym wskazaniu u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (*FDA 2018*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 07.08.2020 r. (*ChPL Xgeva 2020*).

Tabela 28. Opis ocenianej interwencji – Xgeva (denosumab).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amgen Europe B.V. Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/11/703/001 EU/1/11/703/002 EU/1/11/703/003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 kwietnia 2016 r.
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	07.08.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach kości – inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości
	Kod ATC	M05BX04
	Dostępne preparaty	XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<u>Mechanizm działania</u> 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. Denosumab jest ludzkim

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

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.

Guzy olbrzymiokomórkowe kości charakteryzują się obecnością nowotworowych komórek zrębowych wykazujących ekspresję ligandu RANK oraz podobnych do osteoklastów komórek olbrzymich wykazujących ekspresję RANK. U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości denosumab wiąże się z ligandem RANK, w wyniku czego dochodzi do istotnej redukcji lub eliminacji komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów. W konsekwencji ograniczona zostaje osteoliza, a proliferacyjne podścielisko guza zastępowane jest nieproliferacyjną, zróżnicowaną, gęsto utkaną nową tkanką kostną.

Działania farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych II fazy z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, którym podawano produkt XGEVA podskórnie (sc.) co 4 tygodnie (Q4W) lub co 12 tygodni, obserwowano szybkie zmniejszanie się ilości markerów resorpcji kości (uNTx/Cr, CTx w osoczu). Średnie zmniejszenie (mediana) wyniosło około 80% dla uNTx/Cr i wystąpiło w ciągu jednego tygodnia, bez względu na wcześniejsze leczenie bisfosfonianami lub poziom początkowy uNTx/Cr. W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości średnie zmniejszenie (mediana) stężenia uNTx/Cr o około 80% utrzymywało się przez 49 tygodni leczenia produktem XGEVA (120 mg co 4 tygodnie).

Immunogenność

W badaniach klinicznych nie stwierdzono obecności przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko denosumabowi u pacjentów z zaawansowanym rakiem lub guzem olbrzymiokomórkowym kości. Po zastosowaniu czułego testu immunologicznego u < 1% pacjentów leczonych denosumabem przez okres do 3 lat stwierdzono dodatni wynik na obecność nieneutralizujących przeciwciał wiążących przy braku dowodów świadczących o zmianach w farmakokinetyce, toksyczności lub odpowiedzi klinicznej.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym biodostępność wyniosła 62%.

Metabolizm

Denosumab, podobnie jak immunoglobulina naturalna, składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów i jest mało prawdopodobne, aby był usuwany z ustroju na drodze wątrobowych przemian metabolicznych. Należy spodziewać się, że metabolizm i wydalanie denosumabu będą przebiegać zgodnie z klirensiem immunoglobulin, powodując jego rozpad do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Eliminacja

U pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowanym, którym wielokrotnie podano dawkę 120 mg co 4 tygodnie, obserwowano około dwukrotne zwiększenie stężenia denosumabu w osoczu. Stan równowagi osiągnęto po 6 miesiącach, zgodnie z farmakokinetyką niezależną od czasu. U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymywali dawkę 120 mg raz na 4 tygodnie, mediana najniższego stężenia leku wahała się o mniej niż 8% w okresie między 6. a 12. miesiącem. U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy otrzymywali 120 mg denosumabu co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą w dniu 8. i 15., stan stacjonarny osiągnięto w pierwszym miesiącu leczenia. W okresie między tygodniem 9.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Wskazanie

I 49. mediana stężeń minimalnych różniła się o mniej niż 9%. U pacjentów, którym zaprzestano podawania 120 mg co 4 tygodnie, średni okres półtrwania wyniósł 28 dni (zakres od 14 do 55 dni).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna nie wykazała istotnych klinicznie zmian w ekspozycji ogólnoustrojowej na denosumab w stanie równowagi w zależności od wieku (18 do 87 lat), rasy/pochodzenia etnicznego (badano przedstawicieli rasy czarnej, żółtej, kaukaskiej i osoby pochodzenia latynoamerykańskiego), płci lub rodzaju guza litego lub pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Zwiększenie masy ciała wiązało się ze zmniejszeniem ekspozycji ogólnoustrojowej i odwrotnie. Zmiany nie zostały uznane za istotne klinicznie, ponieważ właściwości farmakodynamiczne ocenione na podstawie markerów obrotu kostnego były spójne w szerokim zakresie masy ciała.

Liniowość lub nieliniowość

Denosumab wykazuje nieliniową farmakokinetykę w szerokim zakresie dawek, ale dla dawki 60 mg (lub 1 mg/kg mc.) i dawek wyższych wzrost ekspozycji jest prawie proporcjonalny. Nieliniowość wynika prawdopodobnie z nasycenia elementów docelowych dla szlaku wydalania, która zaznacza się przy niskich stężeniach.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach denosumabu (60 mg, n = 55 i 120 mg, n = 32) z udziałem pacjentów bez zaawansowanego raka, ale z różnym stopniem funkcjonowania nerek, w tym pacjentów dializowanych, stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu, zatem modyfikacja dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek nie jest wymagana. Nie ma potrzeby monitorowania czynności nerek w czasie podawania produktu XGEVA.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnego badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwciała monoklonalne nie są na ogół metabolizowane w wątrobie. Nie należy oczekiwać wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę denosumabu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku oraz pacjentami młodszymi. Kontrolowane badania kliniczne produktu XGEVA z udziałem pacjentów powyżej 65 lat z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości wykazały podobną skuteczność i podobne bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

W przypadku pacjentów z grupy młodzieży z dojrzałym układem kostnym (w wieku 12-17 lat) z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy otrzymywali 120 mg co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą w dniu 8. i 15., farmakokinetyka denosumabu była podobna do farmakokinetyki obserwowanej u dorosłych pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości.

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 olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia. Pacjenci leczeni produktem XGEVA powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.</p> <p><i>Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości</i></p> <p>Zalecana dawka wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania denosumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)</i></p> <p>Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu XGEVA u dzieci (w wieku < 18 lat) nie zostały ustalone, z wyjątkiem młodzieży (w wieku 12-17 lat) z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości.</p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu XGEVA u dzieci (w wieku < 18 lat), z wyjątkiem młodzieży (w wieku 12-17 lat) z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości.</p> <p>Leczenie młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u której występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u której zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie: dawkowanie jest takie samo jak dla pacjentów dorosłych.</p> <p>Zahamowanie RANK/ligand RANK (RANKL) w badaniach na zwierzętach było związane z zahamowaniem wzrostu kości i brakiem wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne po ustaniu hamowania RANKL.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Do podawania podskórnego.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Ciężka, nieleczona hipokalcemia.</p> <p>Niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej</p> <p><u>Suplementacja wapnia i witaminy D</u></p>
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>U wszystkich pacjentów konieczna jest suplementacja wapnia i witaminy D, chyba, że występuje hiperkalcemia.</p> <p><u>Hipokalcemia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia produktem XGEVA. Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić (i) przed podaniem pierwszej dawki produktu XGEVA,</p>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

(ii) w okresie 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki, (iii) jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię. Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan pacjenta.

Pacjentów należy zachęcać do zgłaszania objawów wskazujących na hipokalcemię. Jeżeli hipokalcemia wystąpi w trakcie leczenia produktem XGEVA, konieczne może być zastosowanie dodatkowej suplementacji wapnia i dodatkowego monitorowania.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem); większość przypadków występowała w okresie pierwszych tygodni leczenia, lecz mogą one wystąpić także w późniejszym czasie.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub otrzymujący dializoterapię są narażeni na większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii i towarzyszącego jej zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc jest tym większe, im wyższy jest stopień nasilenia zaburzeń czynności nerek. Regularne kontrolowanie stężenia wapnia w tej grupie pacjentów jest szczególnie ważne.

Martwica kości szczęki (ONJ)

U pacjentów otrzymujących produkt XGEVA odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ).

Rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia powinno zostać odroczone u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej. Przed rozpoczęciem leczenia denosumabem zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i przeprowadzenie stomatologicznych zabiegów zapobiegawczych oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Następujące czynniki ryzyka powinny zostać uwzględnione w trakcie oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko w przypadku silniejszych substancji), droga podania (większe ryzyko dla podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej;
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu;
- terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi;
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, uprzednio występująca choroba zębów, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcje zębów).

Podczas leczenia denosumabem wszyscy pacjenci powinni dbać o właściwą higienę jamy ustnej, mieć zapewnioną rutynową opiekę stomatologa oraz niezwłocznie zgłaszać wszelkie objawy występujące w obrębie jamy ustnej, w tym ruchomość zębów, ból lub obrzęk albo niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane wyłącznie po dokładnym rozważeniu i powinno unikać się ich wykonywania w bliskim okresie do podania produktu XGEVA.

Plan leczenia pacjentów, u których wystąpi ONJ, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym i stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu XGEVA do czasu wyleczenia i, jeśli to możliwe, ograniczenia czynników ryzyka.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania denosumabu zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie kortykosteroidów oraz chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie

lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących denosumab, u których występują objawy ze strony uszu, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Atypowe złamania kości udowej

U pacjentów otrzymujących denosumab zgłaszano atypowe złamania kości udowej. Atypowe złamania kości udowej mogą wystąpić w związku z niewielkim urazem okolicy podkrętarzowej i trzonu kości udowej lub bez związku z urazem. Złamania te mają charakterystyczny obraz radiograficzny. Atypowe złamania kości udowej zgłaszano również u pacjentów z niektórymi chorobami współistniejącymi (np. niedobór witaminy D, reumatoidalne zapalenie stawów, hipofosfatazja) i u pacjentów stosujących niektóre produkty lecznicze (np. bisfosfoniany, glikokortykosteroidy, inhibitory pompy protonowej). Takie zdarzenia występowały także bez związku z terapią antyresorpcyjną. Podobne złamania, zgłaszane w związku ze stosowaniem bisfosfonianów są często obustronne; dlatego u pacjentów leczonych denosumabem, którzy doznali złamania trzonu kości udowej, powinna zostać oceniona druga kość udowa. U pacjentów leczonych produktem XGEVA, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej, należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu określenia stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta. Podczas leczenia denosumabem wskazane jest, aby pacjenci byli poinformowani o potrzebie zgłaszania wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U pacjentów, u których występują takie objawy, powinno się przeprowadzić badanie w kierunku niekompletnego złamania kości udowej.

Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości i u pacjentów z układem kostnym w fazie wzrostu

W okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy po zakończeniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych produktem XGEVA zgłaszano klinicznie istotną hiperkalcemię wymagającą hospitalizacji i powikłaną ostrym uszkodzeniem nerek.

Po zakończeniu terapii należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperkalcemii, rozważyć wykonywanie okresowych badań stężenia wapnia w surowicy oraz ponownie ocenić potrzebę suplementacji wapnia i witaminy D.

Nie zaleca się stosowania produktu XGEVA u pacjentów z układem kostnym w fazie wzrostu. W tej grupie pacjentów zgłaszano również klinicznie istotną hiperkalcemię w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii.

Inne

Pacjenci leczeni produktem XGEVA nie powinni być równocześnie leczeni innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab (z powodu osteoporozy).

Pacjenci leczeni produktem XGEVA nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

Uzłóśliwienie guza olbrzymiokomórkowego kości lub progresja do choroby przerzutowej jest zdarzeniem występującym niezbyt często i znanym ryzykiem u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości. Pacjentów należy obserwować w kierunku radiologicznych oznak nowotworu złośliwego oraz nowego ogniska rozrzedzenia struktury kostnej lub osteolizy. Dostępne dane kliniczne nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka złośliwienia u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych produktem XGEVA.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni otrzymywać tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 120 mg, tzn. że jest w zasadzie „wolny od sodu”.

Podawanie produktu XGEVA powinno być wykonywane pod nadzorem fachowego pracownika ochrony zdrowia.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Xgeva® finansowany jest w ramach załącznika C (C.75.) Lekii, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem do Obwieszczenia MZ – 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* (jako lek wydawany bezpłatnie) (MZ 18/02/2021). Produkt ten otrzymał również pozytywne rekomendacje co do zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w przypadku występowania przerzutów do układu kostnego u pacjentów z rakiem piersi (AOTMiT 34/2019) oraz z rakiem gruczołu krokowego (AOTMiT 226/2020). Produkt Xgeva nie jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu – zapobieganie powikłaniom kostnym w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej w przypadku guzów litych oraz szpiczaka plazmocytoowego (MZ 18/02/2021).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odnaleziono 5 zleceń dotyczących oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu, tj. u chorych ze szpiczakiem mnogim lub u pacjentów z nowotworami litymi z przerzutami do kości. Rekomendacje Agencji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zlecenia AOTMiT dotyczące finansowania produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu.

Zlecenie	Wskazanie	Rekomendacja	Uwagi
104/2011 (AOTM 104/2011)	Podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z <u>przerzutami guzów litych do kości</u>	negatywna	Rekomendacja pozytywna dla usunięcia denosumabu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej w danym wskazaniu.
029/2012 (AOTM 024/2012)	Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z <u>rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości</u>	negatywna	-
204/2014 (AOTMiT 204/2014)	Leczenie dorosłych chorych z <u>guzami litymi</u> i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u <u>których wystąpiły przerzuty do kości</u>	negatywna	-
34/2019 (AOTMiT 34/2019)	<u>Rak piersi</u> w fazie rozsiewu – <u>przerzuty na obszar kośćca</u> [^]	pozytywna	Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
226/2020 (AOTMiT 226/2020)	Leczenie <u>raka gruczołu krokowego</u> – <u>rozsiew do układu kostnego</u> [#]	pozytywna	Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

[^] pod warunkiem przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów i przewidywanego czasu przeżycia co najmniej 3 miesiące;

[#] z przeciwwskazaniem do stosowania bisfosfonianów.

Rzadna z 3 ocenianych rekomendacji Prezesa AOMTiT nie dotyczyła bezpośrednio wnioskowanej populacji pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, tj. nie uwzględniała chorych ze szpiczakiem plazmocytowym oraz nie odnosiła się do pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

25 czerwca 2012 roku Rada Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych wydała negatywne stanowisko, w którym uznano za zasadne usunięcie preparatu Xgeva we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej (Stanowisko nr 38/2012). Decyzję uzasadniono brakiem potwierdzonej możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia chorych i korzystnego wpływu na jakość życia chorych. W rekomendacji wskazano ponadto na konieczność przeprowadzenia dalszych badań potwierdzających wyższą skuteczność denosumabu w stosunku do innych, już stosowanych technologii medycznych. W rekomendacji nr 30/2012 Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych przychylił się do Stanowiska Rady Przejrzystości i zarekomendował usunięcie preparatu Xgeva z wykazu świadczeń gwarantowanych w opisanym wskazaniu (AOTM 104/2011).

3 września 2012 roku Rada Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych wydała negatywne stanowisko, w którym uznano za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, z uwagi na brak danych dotyczących efektywności kosztowej tej technologii (Stanowisko nr 61/2012). W stanowisku wskazano, iż wyniki randomizowanych badań klinicznych i ich metaanalizy dowodzą, że preparat Xgeva jest skuteczniejszy w zapobieganiu powikłaniom kostnym od placebo i nieznacznie bardziej skuteczny niż kwas zoledronowy, ale brak danych dotyczących efektywności kosztowej preparatu Xgeva w porównaniu z leczeniem objawowym uniemożliwia wydanie pozytywnej rekomendacji. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, wydał negatywną rekomendację dla preparatu Xgeva w danym wskazaniu (Rekomendacja nr 51/2012). W rekomendacji podkreślono użyteczność porównania kosztów leczenia denosumabem i leczenia objawowego w związku z faktem, że oceniana technologia nie wydłuża całkowitego przeżycia, a jedynie czas do pierwszego SRE oraz wielokrotnych SRE w porównaniu do leczenia kwasem zoledronowym (AOTMiT 024/2012).

17 marca 2015 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała negatywne stanowisko, w którym uznano za niezasadne objęcie refundacją leku Xgeva we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości (Stanowisko nr 25/2015). Podstawą dla tej decyzji był brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Wskazano na korzystny wpływ denosumabu na częstość występowania

powikłań zależnych od przerzutów do kości oraz na jakość życia chorych w porównaniu do kwas zoledronowego, przy jednoczesnym braku wpływu na przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite. Podkreślono obecność zalet stosowania wnioskowanej technologii, lecz wskazano na brak wystarczających danych z badań klinicznych dla oceny jej skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej w porównaniu z dostępnymi komparatorami. Prezes Agencji w rekomendacji nr 16/2015 przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości oraz do zastosowanej argumentacji, wydając negatywną rekomendację dla refundacji denosumabu w opisanym wskazaniu. Wskazał również na niepewność oszacowania wpływu refundacji na budżet płatnika publicznego ze względu na brak wiarygodnych danych niezbędnych do właściwego określenia wielkości populacji docelowej (AOTMiT 204/2014).

Pomimo opisanych powyżej stanowisk Rady i rekomendacji Prezesa AOTMiT oba oceniane wnioski o finansowanie terapii lekiem Xgeva w ramach RDTL uzyskały akceptację AOTMiT, podkreślając brak alternatywnego leczenia dla tych pacjentów:

Dnia 11 marca 2019 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię, w której za zasadne uznano finansowanie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych preparatu Xgeva we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca, pod warunkiem przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów i przewidywanego czasu przeżycia co najmniej 3 miesiące (Opinia nr 61/2019). W uzasadnieniu wskazano na **istotną korzyść w zakresie opóźnienia wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (w porównaniu z kwasem zoledronowym) oraz na poprawę jakości życia chorych**, przy braku istotnego wpływu na przeżycie. Odwołano się także do raportu Europejskiej Agencji ds. Leków, w którym uznano, że korzyści związane ze stosowaniem preparatu Xgeva przewyższają ryzyko (w tym występowanie m. in. hipokalcemii, martwicy kości żuchwy) u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi z zajęciem kości. **Wskazano także na brak aktywnego leczenia alternatywnego w rozważanym przypadku.** Prezes Agencji w Opinii nr 19/2019 przychylił się do opinii Rady Przejrzystości, pozytywnie opiniując zasadność finansowania preparatu Xgeva ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Prezes w wydanym dokumencie odwołał się do **korzyści ze stosowania denosumabu w porównaniu z bisfosfonianami związanymi ze zdarzeniami kostnymi oraz na zalecenia w odnalezionych wytycznych klinicznych**, wskazując jednak na brak wiarygodnych danych dotyczących poprawy jakości życia chorych (AOTMiT 34/2019).

19 października 2020 r. Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię, w której za zasadne uznano finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

leku Xgeva we wskazaniu: rak gruczołu krokowego – rozsiew do układu kostnego, z przeciwwskazaniem do stosowania bisfosfonianów (Opinia nr 280/2020). W opublikowanym dokumencie wskazano na korzyści kliniczne ze stosowania denosumabu w stosunku do kwasu zoledronowego z wiązane ze zdarzeniami kostnymi, odwołując się także do raportu Europejskiej Agencji ds. Leków, w którym uznano, że korzyści ze stosowania tego leku u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi z zajęciem kości przewyższają ryzyko. Rada wskazała także na **brak technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie**. Zalecono również zastosowanie najtańszego preparatu denosumabu dostępnego w Polsce. Prezes AOTMiT, przychylając się do Opinii Rady, pozytywnie zaopiniował zasadność finansowania leku Xgeva u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z rozsiewem do układu kostnego po niepowodzeniu bisfosfonianów lub z przeciwwskazaniami do nich, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (Opinia nr 137/2020) (AOTMiT 226/2020).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Xgeva w leczeniu pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania denosumabu odnaleziono na stronach: PBAC, AWMSG, CADTH, HAS, SMC, NICE, IQWiG i NCPE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najstarszych do najbardziej aktualnych. Pod tabelą przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych wytycznych.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2021 r.

Tabela 30. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xgeva.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	-	-
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2011	pozytywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>rakiem piersi z przerzutami do kości</u> oraz u pacjentów z <u>rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne z przerzutami do kości</u> w przypadku demonstracji progresji biochemicznej pomimo zastosowania terapii maksymalnymi dawkami leczenia hormonalnego. W 2012 r. we wskazaniu dla raka gruczołu krokowego zmieniono słowa „oporny na leczenie hormonalne” na „ <u>oporny na kastrację</u> ”.
		2018	negatywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów ze <u>szpiczakiem mnogim</u> .
		2018	negatywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów ze <u>szpiczakiem mnogim</u> (nowa oferta cenowa).
		2019	negatywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów ze <u>szpiczakiem mnogim</u> i upośledzeniem funkcji nerek (klirens kreatyniny ≤ 60 ml/min).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2011	-	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>guzami litymi z przerzutami do kości</u> . Wniosek spełnił kryteria wyłączenia z oceny ze względu na równoległą ocenę NICE (rekomendacja negatywna).
		2018	brak wniosku producenta (negatywna)	Rekomendacja negatywna ze względu na brak złożenia wniosku przez producenta dla zastosowania leku Xgeva u <u>pacjentów ze szpiczakiem mnogim</u> .
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2011	pozytywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z ≥ 1 przerzutami do kości</u> , w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-2), w przypadku refundacji kwasu zoledronowego w tym samym wskazaniu
		2016	pozytywna warunkowa	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>rakiem piersi z przerzutami do kości</u> . Rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny do akceptowalnej dla danej jurysdykcji oraz refundacji analogicznej do dożylnych bisfosfonianów.
		2016	pozytywna warunkowa	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>guzami litymi (innymi niż rak gruczołu krokowego i rak piersi) z przerzutami do kości</u> .

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				Rekomendacja pozytywna pod warunkiem obniżenia ceny oraz refundacji analogicznej do dożylnych bisfosfonianów.
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2012	pozytywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>guzami litymi z przerzutami do kości</u> .
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2011	brak wniosku producenta (negatywna)	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>guzami litymi z przerzutami do kości</u> . Rekomendacja negatywna przez brak wpływu wniosku producenta.
		2018	brak wniosku producenta (negatywna)	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>nowotworami hematologicznymi z zajęciem kości</u> . Rekomendacja negatywna przez brak wpływu wniosku producenta.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2012	negatywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości</u> .
			pozytywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>nowotworami litymi innymi niż rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości</u> .
		2013	-	Zlecenie zawieszono ze względu na rezygnację producenta z ocen.
		2018	-	Brak rekomendacji ze względu na brak wpływu wniosku producenta.
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2013	-	Zlecenie wycofane w związku z wygaśnięciem odpowiedniej podstawy prawnej.
		2014	-	Systematyczny przegląd wytycznych klinicznych w celu wyodrębnienia odpowiednich zaleceń dla programu DMP (<i>Disease Management Program</i>) u chorych z rakiem piersi.
		2020	pozytywna	Aktualizacja wytycznych klinicznych w ramach programu DMP (<i>Disease Management Program</i>) u chorych z <u>rakiem piersi</u> – raport wstępny.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2011	pozytywna	Ocena zasadności finansowania terapii u pacjentów z <u>guzami litymi z przerzutami do kości</u> .
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	-	-	-

W 2011 r. australijskie *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* wydało pozytywną rekomendację dla refundacji denosumabu u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości oraz u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne z przerzutami do kości, jeśli stwierdzono biochemiczną progresję pomimo leczenia hormonalnego w maksymalnych dawkach (zarekomendowano rezygnację z fragmentu „jeśli stwierdzono biochemiczną progresję pomimo leczenia hormonalnego w

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

maksymalnych dawkach”, gdyż zawiera się ono w definicji oporności na leczenie hormonalne). Decyzję uzasadniono akceptowalną efektywnością kosztową w porównaniu z komparatorem: kwasem zoledronowym, pomimo niepewności związanej z kosztami infuzji zoledronianu. We włączonych badaniach wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (objawowego i bezobjawowego) zarówno w przypadku raka piersi, jak i gruczolę krokowego. Podobnie wykazano korzyść w zakresie pierwszego i następnych zdarzeń kostnych, lecz nie stwierdzono poprawy dla przeżycia oraz progresji choroby, a różnice dla większości punktów końcowych związanych z bólem i jakością życia, choć wskazujące na wyższość denosumabu, były niewielkie i nie osiągnęły znamienności statystycznej (*PBAC 2011*). W 2012 r. zarekomendowano zmianę określenia „oporny na leczenie hormonalne” na „oporny na kastrację” by lepiej odzwierciedlić współczesną terminologię i zapewnić zgodność refundacji z zamierzoną populacją docelową (*PBAC 2012*). W 2018 r. eksperci PBAC wydali negatywną rekomendację dla refundacji preparatu Xgeva u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, pomimo wykazania przez wnioskodawcę efektywności kosztów denosumabu względem kwasu zoledronowego (ICER w zakresie 15-45 tys. \$/QALY, przy progu opłacalności na poziomie 150 tys. \$/QALY). W uzasadnieniu powołano się na dane kliniczne, które potwierdzają, że denosumab nie jest gorszy od kwasu zoledronowego w odniesieniu do zapobiegania zdarzeniom kostnym, lecz brak jest podstaw do wnioskowania o wyższości wnioskowanego leku nad tym komparatorem. Eksperci mieli również zastrzeżenia do uwzględnienia PFS jako głównego efektu klinicznego w modelu, należy jednak podkreślić, że uwzględniony efekt denosumabu był istotny klinicznie i statystycznie, a dostępne badania użyteczności potwierdzają ujemny wpływ progresji na jakość życia związaną ze zdrowiem. Dodatkowo eksperci zwrócili uwagę, że największą korzyść ze stosowania denosumabu mogą odnieść pacjenci z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek, u których mogą być stosowane także kwas pamidronowy i kłodronowy, a dla których nie przedstawiono żadnych danych klinicznych (byli oni wykluczani z włączonego do raportu badania) (*PBAC 2018a*). W 2018 r. producent zaproponował zmianę ceny leku Xgeva, jednak nowa cena nie spełniła warunków analizy minimalizacji kosztów (*PBAC 2018b*). W 2019 r. PBAC wydało negatywną opinię dotyczącą refundacji denosumabu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z upośledzeniem funkcji nerek. Podobnie jak wcześniej stwierdzono, że brak jest odpowiednich danych do wnioskowania o wyższości denosumabu nad kwasem zoledronowym, a dostępne badania potwierdzają jedynie, że nie jest gorszy od komparatora. Dodatkowo przedstawionej inkrementalnej analizy kosztów efektywności opartą na zdarzeniach niepożądanych związanych z nerkami nie uznano za zasadną, gdyż w złożonym raporcie nie przedstawiono odpowiednio różnicy bezpieczeństwa między porównywanymi terapiami. Ponadto dane z analizy *post-hoc* uznano za trudne w interpretacji (*PBAC 2019*).

W 2011 r. *All Wales Medicines Strategy Group* wykluczyło denosumab z oceny zasadności refundacji u pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości ze względu na równoległą ocenę przez NICE (rekomendacja negatywna) (*AWMSG 2011*). W 2018 r. z uwagi na brak złożenia wniosku przez producenta preparat Xgeva otrzymał automatyczną negatywną rekomendację w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (*AWMSG 2018*).

W 2011 r. kanadyjskie *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wydało pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji leku Xgeva u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z co najmniej jednym udokumentowanym przerzutem do kości i charakteryzujących się dobrym stanem sprawności (0-2 wg ECOG), w jurysdykcjach, w których kwas zoledronowy jest zalecany w tym samym wskazaniu, tj. w zapobieganiu zdarzeniom kostnym związanym z ww. przerzutami. Decyzję tę uzasadniono wynikami badań RCT, które wskazywały na korzyść z zastosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu zdarzeniom kostnym: złamaniom, uciskowi rdzenia kręgowego, potrzebie leczenia operacyjnego lub radioterapii z powodu objawowych przerzutów (poza jednym badaniem, w którym denosumab okazał się niegorszy od komparatora) oraz efektywnością kosztową denosumabu wykazaną w analizie farmakoekonomicznej. Zwrócono uwagę, że kwas zoledronowy jest refundowany w wielu, lecz nie wszystkich jurysdykcjach, oraz że efektywność kosztowa denosumabu w leczeniu przerzutów innych nowotworów niż rak gruczołu krokowego oporny na kastrację jest nieznana. Opisano także, że we włączonych badaniach wykluczano pacjentów z czynnikami ryzyka martwicy kości szczęki, przez co częstość tego zdarzenia niepożądanego w praktyce klinicznej może być niedoszacowana (*CADTH 2011*). W 2016 r. eksperci CADTH wydali warunkowo pozytywną rekomendację dla denosumabu w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do kości w przypadku spełnienia warunków: refundacji w sposób analogiczny do dożylnych bisfosfonianów oraz obniżenia ceny do poziomu akceptowalnego dla danej jurysdykcji. Rekomendację uzasadniono wynikami badania RCT, w którym denosumab był skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w zapobieganiu zdarzeniom kostnym (na podstawie czasu do pierwszego zdarzenia: złamania patologicznego, radioterapii kości, leczenia chirurgicznego kości lub ucisku rdzenia kręgowego) oraz analizą pośrednią, która zasugerowała małe prawdopodobieństwo korzyści ze stosowania kwasu pamidronowego w porównaniu do denosumabu. Analiza ekonomiczna wskazała, że do stwierdzenia efektywności kosztowej terapii denosumabem konieczna jest dalsze obniżenie ceny leku. Zwrócono uwagę na korzyści z podskórnej formy podawania leku, która w porównaniu z dożylnym podawaniem bisfosfonianów poprawia dostępność oraz wygodę, często eliminując potrzebę udawania się do ośrodka leczenia. Ograniczeniem analizy pozostaje brak bezpośredniego porównania denosumabu z kwasem pamidronowym i klodronowym,

trudność w ocenie wpływu formy podawania leku na jakość życia (w próbie RCT zastosowano zaślepienie *double-dummy*) oraz niepewność co do możliwości odniesienia wyników badania do pacjentów z gorszym stanem zdrowia (*CADTH 2016a*). W 2016 r. agencja CADTH wydała również warunkowo pozytywną rekomendację dla refundacji denosumabu w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u pacjentów z guzami litymi (poza rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego) z przerzutami do kości w przypadku spełnienia warunków: refundacji w sposób analogiczny do dożylnych bisfosfonianów oraz obniżenia ceny preparatu. W uzasadnieniu wskazano na wyniki badania RCT, do którego włączano pacjentów z wymienionymi guzami litymi z przerzutami do kości oraz ze szpiczakiem plazmocytowym, w którym denosumab okazał się być niegorszy od kwasu zoledronowego w odniesieniu do czasu do pierwszego zdarzenia kostnego (złamania patologicznego, radioterapii kości, leczenia chirurgicznego kości lub ucisku rdzenia kręgowego). Dodatkowa analiza bez pacjentów ze szpiczakiem mnogim zademonstrowała wyższość denosumabu w porównaniu z zoledronianem w zapobieganiu zdarzeniom kostnym, jednak autorzy zwracają uwagę, by jej wyniki interpretować z ostrożnością ze względu na niższą jakość w porównaniu do analizy głównej. Zwrócono również uwagę na możliwą różnorodność w doborze komparatorów dla poszczególnych jurysdykcji, które mogą finansować różne bisfosfoniany dożylne, a także mogą finansować lub nie koszty samego wlewu leku. Wyniki porównania pośredniego były spójne z założeniem, że denosumab jest nie mniej efektywny niż kwas zoledronowy oraz bardziej efektywny niż placebo w zapobieganiu zdarzeniom kostnym. Eksperti wskazali również na korzyści z podskórnej administracji denosumabu oraz trudności w ocenie bólu oraz jakości życia we włączonym badaniu RCT. Ograniczeniem analizy pozostaje również brak bezpośredniego porównania denosumabu z kwas pamidronowym i klodronowym oraz niepewność co do możliwości odniesienia wyników do pacjentów z gorszym stanem zdrowia (*CADTH 2016b*).

W 2011 r. irlandzkie *National Centre for Pharmacoeconomics* wydało rekomendację dotyczącą refundacji preparatu Xgeva u pacjentów z guzami litymi z przerzutami do kości. W opublikowanym dokumencie wskazano na korzyści związane ze stosowaniem denosumabu (w porównaniu do kwasu zoledronowego) w odniesieniu do zdarzeń kostnych, tj. złamań patologicznych, napromieniania kości, ucisku rdzenia kręgowego, leczenia operacyjnego przerzutów do kości u pacjentów objętych wskazaniem: z nowotworami piersi, prostaty oraz innymi guzami litymi z wyłączeniem szpiczaka mnogiego. Terapię tę uznaną za efektywną kosztowo w kontekście irlandzkiego systemu opieki zdrowotnej (*NCPE 2011*).

W 2013 r. niemiecka agencja *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* otrzymała zlecenie oceny denosumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, u pacjentów z rakiem

prostaty z utratą gęstości kości oraz u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości. W 2014 r. zlecenie zostało wycofane w związku z wygaśnięciem odpowiedniej podstawy prawnej (*IQWiG 2013*). W 2014 r. opublikowano raport opisujący przegląd systematyczny wytycznych klinicznych, mający na celu wyodrębienie zaleceń w ramach programu DMP (*Disease Management Program*) leczenia raka piersi. W dokumencie zawarta jest jedynie wzmianka o zastosowaniu denosumabu u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w celu opóźnienia lub zapobiegania zdarzeniom kostnym w kontekście nowych terapii wymienianych w odnalezionych wytycznych (*IQWiG 2014*). W opublikowanym wstępnym raporcie dotyczącym aktualizacji wytycznych dla programu DMP leczenia raka piersi wśród terapii wskazanych u pacjentek z przerzutami do kości wymieniono bisfosfoniany oraz możliwie denosumab. W przypadku występowania bólu, ryzyka złamania lub zagrażających lub już istniejących deficytów neurologicznych w wyniku przerzutów do kości wskazana może być również terapia miejscowa (radioterapia, zabieg chirurgiczny) (*IQWiG 2020*).

W 2012 r. francuskie Haute Autorité de Santé wydało pozytywną rekomendację dla refundacji preparatu Xgeva u pacjentów z nowotworami litymi z przerzutami do kości. W analizie badań u pacjentów z tymi nowotworami denosumab okazał się skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w zapobieganiu zdarzeniom kostnym przy braku istotnego wpływu na punkty końcowe związane z przeżyciem. Stosunek efektywności denosumabu do ryzyka zdarzeń niepożądanych uznano za korzystny (*HAS 2012*).

W 2012 r. brytyjski NICE poddał ocenie zasadność finansowania denosumabu u pacjentów z przerzutami nowotworów litych do kości. Wydano pozytywną rekomendację dla wszystkich nowotworów litych poza rakiem gruczołu krokowego, dla którego rekomendacja była negatywna. Rekomendacja pozytywna objęła pacjentów, u których w innym przypadku zastosowane byłyby bisfosfoniany. W uzasadnieniu zwrócono uwagę na łatwiejsze od bisfosfonianów podawanie leku, co może zredukować zużycie zasobów ośrodków chemioterapii. Eksperti NICE uznali wyższość denosumabu nad kwasem zoledronowym w zapobieganiu zdarzeniom kostnym we wszystkich ocenianych nowotworach, dla których były dostępne dane kliniczne, jednak korzyści ze stosowania denosumabu nie były jednoznacznie wykazane dla innych punktów końcowych, tj. bólu, przeżycia i jakości życia. Analiza efektywności kosztowej faworyzowała denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym pod warunkiem zastosowania uzgodnionej obniżonej ceny w ramach *Patient Access Scheme*. W przypadku raka gruczołu krokowego za odpowiedni komparator uznano najlepsze dostępne leczenie wspomagające (BSC, z ang. *best supportive care*), względem którego denosumab przekraczał próg efektywności kosztowej. Dla raka piersi jako komparator rozważano także używany *off-label* kwas pamidronowy, jednak brak jest danych klinicznych dla jego

efektywności klinicznej. Dodatkowo jego cena jest wyższa od kwasu zoledronowego. Uznano, że denosumab może być uznany za terapię alternatywną dla pamidronianu w przypadku raka piersi (NICE 2012). W 2013 r. eksperci NICE zdecydowali o zawieszeniu oceny stosowania denosumabu u pacjentów z opornym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości ze względu na rezygnację producenta ze starań o zarejestrowanie wskazań refundacyjnych (NICE 2013). W 2018 r. instytut NICE zakończył proces oceny zasadności finansowania produktu Xgeva u pacjentów ze szpiczakiem mnogim ze względu na brak wpłynięcia wniosku od producenta leku (NICE 2018).

W 2011 r. *Scottish Medicines Consortium* ze względu na brak złożonego wniosku przez producenta wydało negatywną rekomendację dla refundacji produktu Xgeva u pacjentów z przerzutami guzów litych do kości w zapobieganiu zdarzeniom kostnym (złamaniami patologicznym, napromienianiu kości, ucisku rdzenia kręgowego lub zabiegom chirurgicznym w obrębi kości). Eksperci w opublikowanym dokumencie uwzględnili także trwający proces oceny leku w tym wskazaniu w brytyjskim NICE, jednak ze względu na długi oczekiwany czas do wydania zaleceń zdecydowano o wydaniu tej rekomendacji (SMC 2011). Z tego samego powodu w 2018 r. wydano negatywną rekomendację dotyczącą refundowania denosumabu w zapobieganiu zdarzeniom kostnym u chorych z nowotworami hematologicznymi z zajęciem kości (SMC 2018).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub Jesprzeciwskażać do zastosowania bisfosfonianów oraz chorzy na szpiczaka plazmocytoowego (PCM) z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości (bez względu na obecność nietolerancji lub przeciwskażać do zastosowania bisfosfonianów), dlatego dobór komparatorów zostanie przeprowadzony oddzielnie dla obu podgrup chorych.

Chorzy z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwskażać do zastosowania bisfosfonianów

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na trzy główne rodzaje terapii możliwe do zastosowania u chorych z przerzutami z nowotworów litych do kości: bisfosfoniany (z których najczęściej rekomendowany jest kwas zoledronowy, opisywany jest także jako najskuteczniejszy), denosumab oraz stosowanie radiofarmaceutyków (najczęściej rad-223). Należy jednak zaznaczyć, że leczenie radiofarmaceutykami, choć zalecane w przypadku wystąpienia licznych przerzutów do kości w określonych typach nowotworów (np. rak gruczołu krokowego), nie ma na celu zapobiegania SRE, a stosowane jest jako jedna z opcji leczenia systemowego choroby nowotworowej. Wytyczne wskazują, że izotop radu-223 należy stosować równolegle z terapią zmieniającą metabolizm kostny: denosumabem lub kwasem zoledronowym (*NCCN Prostate Cancer 2.2021*). Przez to nie należy traktować radiofarmaceutyków jako komparator dla leczenia denosumabem.

Jednocześnie zgodnie ze wnioskowanym programem lekowym do programu lekowego będą mogli zostać zakwalifikowani chorzy z nietolerancją lub przeciwskażaniem do zastosowania bisfosfonianów.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym

W chwili obecnej w Polsce finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych z przerzutami kostnymi nowotworów litych, u których występują przeciwwskazania do zastosowania bisfosfonianów lub nietolerancja takiego leczenia brak jest jakiegokolwiek możliwości aktywnego zapobiegania SRE, refundowanego ze środków publicznych, co stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę kliniczną w tej grupie. Potwierdzają to opinie ekspertów klinicznych z zakresu onkologii [REDACTED]

Z uwagi na powyższe, w oparciu o praktykę refundacyjną oraz otrzymane opinie ekspertów zasadnym jest przyjęcie, że komparatorem dla denosumabu w tej populacji chorych jest brak aktywnego zapobiegania powikłaniom kostnym (rozumiane jako najlepsza opieka medyczna +/- placebo w badaniach klinicznych).

Chorzy na szpiczaka plazmocytoowego z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości

Zgodnie z zaleceniami krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych wszyscy chorzy na aktywną postać szpiczaka plazmocytoowego powinni zostać objęci profilaktyką i leczeniem powikłań kostnych

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym

(Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, Terpos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021, NICE 2021, Anderson 2018). Wytyczne kliniczne wskazują, że chorym należy podawać bisfosfoniany dożylnie – kwas zoledronowy (Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, Terpos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021, NICE 2021, Anderson 2018) lub kwas pamidronowy (Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, Terpos 2021, NCCN 5.2021, NICE 2021, Anderson 2018) lub jeśli chory nie może przyjmować bisfosfonianów dożylnie podawany doustnie kwas kłodronowy (Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020, NICE 2021). Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy. Jak wskazują eksperci kwas pamidronowy powoduje porównywalną redukcję powikłań kostnych jednak nie wykazano jego wpływu na czas przeżycia chorych (dla kwasu zoledronowego wykazano wydłużenie czasu życia chorych w porównaniu z kwasem kłodronianowym) (Giannopoulos 2021). Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej są zgodne z rzeczywistymi danymi NFZ oraz opinią ekspertów klinicznych wyrażoną w ankietach (BIE Xgeva 2021) - w populacji chorych na PCM najczęściej stosowany jest kwas zoledronowy. Ponadto kwas zoledronowy ma zarejestrowane wskazania zgodne z tymi dla denosumabu – „zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości” (ChPL Zoledronic acid Actavis 2020).

W chwili obecnej w Polsce finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu chorych na PCM objęte są produkty lecznicze zawierające kwas zoledronowy (dostępny dla pacjentów w ramach listy aptecznej we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji). Leczenie kwasem pamidronowym, wskazywanym w wytycznych klinicznych jako jedna z opcji terapeutycznych, wyraźnie nie jest określane jako leczenie z wyboru, ponadto w polskich warunkach refundowane jest we wskazaniu: „Nowotwory złośliwe – Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych” (MZ 18/02/2021), literalne traktowanie tego zapisu może wskazywać na brak objęcia refundacją chorych na szpiczaka plazmocyto-owego z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości, która *de facto* nie jest przerzutem nowotworu. W opinii ekspertów klinicznych, spacjalistów z zakresu hematologii uczestniczących w badaniu ankietowym

[REDACTED]

W dobie pandemii COVID-19, zaleca się, aby jest to jest możliwe prowadzić leczenie tak, aby ograniczyć konieczność wizyty szpitalnych (*PTHiT 2020*), co jest dodatkową przesłanką do tego by nie stosować kwasu pamidronowego, a raczej kwas zoledronowy.

Podsumowując, mając więc na uwadze powyższe w Polsce najczęściej stosowany jest kwas zoledronowy. Wskazują na to zarówno przytoczone opinie ekspertów klinicznych, zalecenia postępowania w PCM, jak i postępowania oraz rzeczywiste dane refundacyjne.

Pośród chorych na PCM bisfosfoniany nie mogą być podane pacjentom z upośledzoną czynnością nerek – $CL_{cr} < 60$ ml/min (*Giannopoulos 2021, NCCN 5.2021, Dimopoulos 2021*). Tak jak wskazano powyżej Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego kwas zoledronowy nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość $CL_{cr} < 30$ ml/min (*ChPL Zoledronic acid Actavis 2020*). Zaburzenia czynności nerek są bardzo częste w populacji chorych na PCM (wyjściowo u ok. 20% pacjentów, wraz z rozwojem choroby do ok. 50% [*Jamroziak 2020*]), a terapie stosowane w leczeniu PCM (chemioterapia) są nefrotoksyczne, co dodatkowo zwiększa ryzyko ich rozwoju/pogłębienia się. Należy uznać więc, że polska populacja chorych na PCM z upośledzeniem nerek nie otrzymuje aktywnego zapobiegania powikłaniom kostnym. Założenie to potwierdzają opinie ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym

Z uwagi na powyższe zasadnym jest przyjęcie, że komparatorami dla denosumabu w populacji chorych na PCM w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami komparatorem są bisfosfoniany (kwas zoledronowy jako opcja terapeutyczna z wyboru zalecana spójnie w wytycznych i stosowana u znakomitej większości pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej, refundowana w warunkach polskich, o identycznych wskazaniach rejestracyjnych odnośnie zapobiegania powikłaniom kostnym), a w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów – brak aktywnego zapobiegania powikłaniom kostnym (rozumiane jako najlepsza opieka medyczna +/- placebo w badaniach klinicznych).

Podsumowanie

Podsumowując jako komparatory w przedłożonych analizach wskazano:

- w populacji pacjentów z uogólnionym procesem nowotworowym (IV stopień zaawansowania) z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie nowotworem litym, z co najmniej jedną potwierdzoną radiologicznie zmianą przerzutową do kości oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów – **najlepszą opiekę medyczną (+/- placebo/PBO)**,
- w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości:
 - w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami komparatorem są bisfosfoniany (**kwas zoledronowy**);
 - w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfonianów komparatorem jest **najlepszą opiekę medyczną (+/- placebo/PBO)**.

W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem) pozwalających na bezpośrednie porównanie denosumabu i najlepszej opieki medycznej (+/- placebo/PBO) w populacji chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją bisfosfonianów planowane jest porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających denosumab w porównaniu do kwasu zoledronowego (+placebo) oraz kwas zoledronowy w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (+placebo/PBO).

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jest to punkt końcowy, którego pełna ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia ze względu na oczekiwane długie przeżycia chorych, co wymagałoby długiego okresu obserwacji w badaniu. Wobec powyższego wśród pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych dla nowych leków przeciwnowotworowych analizuje się również takie punkty końcowe jak przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*).

Wskazaniem do zastosowania denosumabu jest zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Z tego względu w ocenie skuteczności należy przede wszystkim poddać ocenie punkty końcowe bezpośrednio odnoszące się do tego aspektu działania leku tj. czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE), liczby chorych z powikłaniami kostnymi ogółem, liczba chorych wymagających napromieniania kości czy współczynnika częstości występowania powikłań kostnych w danym okresie czasu. Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby. W ocenie jakości życia pacjentów można uwzględnić skale dedykowane ocenie dolegliwości bólowych za pomocą kwestionariusza *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) lub ogóle kwestionariusze oceny jakości życia stosowane w ocenie pacjentów onkologicznych np. EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) czy EORTC QLQ.

W analizie bezpieczeństwa stosowania leku uwzględnione zostaną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz ich nasilenia i ciężkości, ocena zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (hipokalcemia, martwica kości szczęki) oraz zmiany kluczowych parametrów laboratoryjnych.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xgeva® (denosumab) w docelowej populacji chorych. Zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodologia zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (Higgins 2020).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS.

Tabela 31. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów • dorośli chorzy na szpiczaka plazmocytozowego (PCM) z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości 	<ul style="list-style-type: none"> • dzieci i młodzież • chorzy bez potwierdzonej radiograficznie co najmniej jednej zmiany przerzutowej do kości z guzów litych lub chorzy na szpiczaka plazmocytozowego bez obecności potwierdzonej radiograficznie co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany ogniskowej kości • dopuszczano badania w populacji ogólnej, bez uwzględnienia kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • denosumab (DEN) dawkowany zgodnie z ChPL Xgeva 	<ul style="list-style-type: none"> • inne interwencje
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorzy z przerzutami do kości z guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów</u>: najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO); porównanie pośrednie: badania porównujące kwas 	<ul style="list-style-type: none"> • inne bisfosfoniany np. kwas pamidronowy, kwas kłodronowy • kwas zoledronowy/ZOL dawkowany niegodnie z ChPL

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo; • <u>chorzy na szpiczaka plazmocytoowego</u> – bisfosfoniany (kwas zoledronowy/ZOL) dawkowany zgodnie z ChPL; <u>w przypadku przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów</u> : najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO), porównanie pośrednie: badania porównujące kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo.	• w przypadku badań włączanych do porównania pośredniego po stronie komparatorów w sytuacji nieodnalezienia prób versus najlepsza opieka medyczna + placebo dopuszczano badania prowadzone bez placebo
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem; liczba chorych wymagających napromieniania kości; współczynnik częstości występowania powikłań kostnych; jakość życia; bezpieczeństwo	• ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• Denosumab – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej • Porównanie pośrednie (ZEN vs BSC+PBO) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej	• Badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i> , serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania denosumabu w populacji docelowej określonej we wniosku.

Analiza ekonomiczna produktu Xgeva® zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem modelu globalnego Wnioskodawcy. Model będzie adaptowany do polskich warunków m.in. w oparciu o polskie dane kosztowe oraz parametry ogólne modelu (stopa dyskontowania, próg kosztowej efektywności technologii medycznych).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Xgeva należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora.

W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia w zapobieganiu powikłaniom kosztym ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

Zgodnie z wytycznymi analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz – w przypadku istotnego współpłacenia świadczeniobiorców – wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności zostanie przeprowadzona deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy przeprowadzić przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania produktu Xgeva we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, będą uwzględnione zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva®, w ramach wnioskowanego programu lekowego. Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona w następujących etapach: (i) oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej w kolejnych latach rozważanego horyzontu czasowego; (ii) określenie aktualnych (scenariusz istniejący) i przyszłych (scenariusz nowy) udziałów opcjonalnych strategii leczenia, stosowanych w populacji docelowej; (iii) określenie kosztów jednostkowych; (iv) obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu, poza wariantem podstawowym analizy rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia (koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych) oraz koszty leczenia zdarzeń kosztnych, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

Analiza odnosiła się będzie również do zagadnień związanych z wpływem refundacji produktu leczniczego Xgeva® na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 32. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*Jamroziak 2020*).

Jakość/kategoria	Szczegóły
Jakość dowodów naukowych	
I	Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem 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.
Kategoria rekomendacji	
A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.

Tabela 33. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Bone Working Group of the International Myeloma Working Group (Terpos 2021)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych	
I	Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych; wyniki badań z randomizacją i grupą kontrolną o wysokiej mocy statystycznej
II	Wyniki przynajmniej jednego poprawnie zaprojektowanego badania eksperymentalnego; wyniki badań z randomizacją o niskiej mocy statystycznej
III	Wyniki poprawnie zaprojektowanych badań quasideksperymentalnych – pojedynczych ramion badań bez randomizacji, typu pre-post, badań kohortowych lub serii przypadków z dopasowaniem grupy kontrolnej
IV	Wyniki poprawnie zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych- badań porównawczych, analiz korelacji i serii przypadków
V	Opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji	
A	Istnienie dowodów z poziomu I lub spójnych dowodów z poziomu II, III lub IV
B	Istnienie dowodów z poziomu II, III lub IV, które na ogół są spójne
C	Istnienie dowodów z poziomu II, III lub IV, jednak nie są one spójne
D	Nieliczne dowody systematyczne, empiryczne lub ich brak

Tabela 34. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 5.2021)*.

Kategoria	Szczegóły
1	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe
2A	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
3	Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych

Tabela 35. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *European Hematology Association (EHA)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO) (Dimopoulos 2021)* oraz *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)* i *Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) (SEOM-SOGUG Prostate Cancer 2017)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

Tabela 36. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU Gruczoł krokowy 2011)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodu naukowego (LE)	
1a	Dowód uzyskany z metaanalizy badań randomizowanych
1b	Dowód uzyskany na podstawie przynajmniej jednego badania randomizowanego
2a	Dowód uzyskany na podstawie jednego prawidłowo zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym

Poziom/stopień	Szczegóły
2b	Dowód uzyskany na podstawie przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego
3	Dowód uzyskany na podstawie prawidłowo zaprojektowanego niedoświadczalnego badania, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy przypadki kliniczne
4	Dowód oparty na raporcie komitetu ekspertów bądź opinii lub doświadczeń klinicznych wybitnych autorytetów naukowych
Stopień zaleceń	
A	Oparte na badaniach klinicznych dobrej jakości i zawartości, zawierające konkretne zalecenia i przynajmniej jedno badanie randomizowane
B	Oparte na prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale bez badań randomizowanych
C	Stworzone mimo braku dobrej jakości badań klinicznych

Tabela 37. Kategorie rekomendacji w wytycznych *Musculoskeletal Tumor Society, American Society for Radiation Oncology* i *American Society of Clinical Oncology (MSTS Femur 2019)*.

Kategoria (SoR)	Szczegóły
Silna	Dowody z 2 lub więcej badań o wysokiej jakości ze spójnymi wynikami dotyczącymi rekomendacji, brak powodów do obniżenia kategorii rekomendacji
Umiarkowana	Dowody z 2 lub więcej badań o umiarkowanej jakości ze spójnymi wynikami dotyczącymi rekomendacji
Ograniczona	Dowody z 2 lub więcej badań o niskiej jakości ze spójnymi wynikami dotyczącymi rekomendacji lub dowody z pojedynczego badania o umiarkowanej jakości lub niewystarczające lub sprzeczne dowody naukowe niepozwalające na jednoznaczną rekomendację
Konsensus	Rekomendacja oparta na opinii klinicznej ekspertów tworzących zalecenia, brak wiarygodnych dowodów naukowych

Tabela 38. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. i Deutschen Krebshilfe (LpO Supportive Therapie 2020, LPO Prostatakarcinom 2021)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
1a	Przegląd systematyczny homogenicznych badań RCT
1b	Pojedyncze badanie RCT, wynik o wąskim przedziale ufności
2a	Przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych
2b	Pojedyncze badanie kohortowe (w tym badanie RCT niskiej jakości, np. < 80% pacjentów w całym okresie obserwacji)
2c	Badania przekrojowe, badania typu „outcomes” research
3a	Przegląd systematyczny homogenicznych badań kliniczno-kontrolnych
3b	Pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne
4	Seria przypadków klinicznych (oraz badania kohortowe i kliniczno-kontrolne niskiej jakości)

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Poziom/stopień	Szczegóły
5	Opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach przedklinicznych lub wybranych założeniach (<i>first principle</i>)
Stopnie dowodów naukowych (LE)	
1++	Metaanaliza wysokiej jakości, przegląd systematyczny badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego
1+	Metaanaliza dobrej jakości, przegląd systematyczny badań RCT lub badania RCT o umiarkowanym ryzyku błędu systematycznego
1-	Metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu systematycznego
2++	Wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego i dużej pewności istnienia związku przyczynowego
2+	Dobrej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o niskim ryzyku błędu systematycznego i umiarkowanej pewności istnienia związku przyczynowego
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokim ryzyku błędu systematycznego i wysokim ryzyku braku istnienia związku przyczynowego
3	Badania nieanalityczne
4	Opinia eksperta
Stopień rekomendacji (GoR)	
A	Silna rekomendacja. Interwencję należy stosować.
B	Rekomendacja. Interwencja zalecana.
C	Rekomendacja otwarta. Interwencję można zastosować.
Stopnie konsensusu	
Silne konsensus	> 95% głosujących
Konsensus	> 75%- 95% głosujących
Zgodność większości	> 50%- 75% głosujących
Brak zgodności	< 50% głosujących

Tabela 39. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Japanese Society of Medical Oncology (JSMO)*, *Japanese Orthopedic Association (JOA)*, *Japanese Urological Association (JUA)* i *Japanese Society for Radiation Oncology (JSRO)* (Dimopoulos 2021).

Poziom/stopień	Szczegóły
Jakość dowodów	
A	Wysoka pewność oszacowania efektu interwencji
B	Umiarkowana pewność oszacowania efektu interwencji
C	Ograniczona pewność oszacowania efektu interwencji
D	Bardzo niska pewność oszacowania efektu interwencji
Stopień zalecenia	
Silne	Interwencja zalecana.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym

Poziom/stopień	Szczegóły
Słabe	Interwencja sugerowana.
Brak	Nie można sformułować jednoznacznej rekomendacji.

Tabela 40. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych *Japanese Urological Association (JUA) (JUA Prostate Cancer 2016)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Jakość dowodów	
A	Silna rekomendacja wdrożenia interwencji na podstawie obszernych dowodów naukowych
B	Rekomendacja wdrożenia interwencji na podstawie dowodów naukowych
C1	Rekomendacja wdrożenia interwencji bez dostępnych dowodów naukowych
C2	Interwencja niezalecana przez brak dostępnych dowodów naukowych
D	Interwencja niezalecana na podstawie dowodów naukowych

Tabela 41. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych *American Urological Association (AUA) (AUA 2020)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodu naukowego (EL)	
A	Wysoka pewność właściwego oszacowania efektu interwencji.
B	Umiarkowana pewność właściwego oszacowania efektu interwencji.
C	Ograniczona lub bardzo niska pewność właściwego oszacowania efektu interwencji.
Stopień rekomendacji	
Silna	Duży efekt pozytywny lub negatywny interwencji.
Umiarkowana	Umiarkowany efekt pozytywny lub negatywny interwencji,
Warunkowa	Efekt pozytywny lub negatywny interwencji porównywalny do innych opcji leczenia.
Założenie kliniczne	Stanowisko dotyczące elementu opieki nad pacjentem, szeroko popierane przez urologów i innych klinicystów, dla którego istnieją lub nie dowody w literaturze medycznej
Opinia ekspertów	Stanowisko uzgodnione przez konsensus panelu ekspertów, dla którego istnieją lub nie dowody w literaturze medycznej

Tabela 42. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych *Canadian Urological Association i Canadian Urologic Oncology Group (CUA-CUOG 2021)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych	
1	Zwykle dotyczy metaanaliz badań RCT lub badań RCT wysokiej jakości lub badań, w których nie można utworzyć grupy bez leczenia (obejmuje stopnie 1a, 1b klasyfikacji Oxford)
2	Dotyczy badań RCT niskiej jakości (np. < 80% pacjentów w całym okresie obserwacji) lub metaanalizy dobrej jakości homogenicznych badań kohortowych (obejmuje stopnie 2a, 2b i 2ca klasyfikacji Oxford)

Poziom/stopień	Szczegóły
3	Dobrej jakości badania kliniczno kontrolne lub serie przypadków klinicznych (obejmuje stopnie 3a, 3b i 4 klasyfikacji Oxford)
4	Opinia eksperta bez dowodów klinicznych, np. oparta na wybranych założeniach fizjologicznych/anatomicznych lub badaniach przedklinicznych. Na podstawie procesu Delphi (<i>Delphi process</i>) można nadać opinii eksperta status konsensusu Delphi (konsensus co najmniej 75% ekspertów)
Stopień rekomendacji	
A	Często efektywnie obowiązkowa interwencja uwzględniona w algorytmach postępowania diagnostyczno-leczniczego. Rekomendacja oparta na spójnych dowodach poziomu 1.
B	Rekomendacja oparta zwykle na spójnych badaniach 2/3 poziomu lub względnie spójnych badaniach RCT.
C	Rekomendacja oparta zwykle na badaniach poziomu 4 lub względnie spójnych badaniach poziomu 2/3 lub opinii eksperta o statucie konsensusu Delphi.
D	Jednoznaczna rekomendacja niemożliwa, stopień nadawany zwykle w przypadku nieodpowiednich lub niespójnych badań naukowych lub zwykłej opinii eksperta (niepopartej formalnym procesem analitycznym, np. konsensus Delphi).

Tabela 43. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych *Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO 2021)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Siła rekomendacji AGO (AGO)	
++	Interwencja jest wysoce skuteczna, może być rekomendowana bez ograniczeń i powinna być stosowana
+	Interwencja ma ograniczoną skuteczność, ale może być stosowana
+/-	Interwencja o niewykazanej skuteczności, może być stosowana jedynie w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualną wiedzą rekomendacja nie może być sformułowana.
-	Interwencja może nieść za sobą szkody dla pacjenta i nie powinna być stosowana
-/-	Interwencja na pewno powoduje szkody u pacjentów i powinno się jej unikać
Klasyfikacja jakości dowodów naukowych (LoE)	
1a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań RCT
1b	indywidualne badania RCT (z wąskimi przedziałami ufności)
1c	badania <i>all or none</i>
2a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kohortowych
2b	indywidualne badania kohortowe (włącznie z badaniami RCT niskiej jakości np. z obserwacją < 80% uczestników)
2c	badania wyników leczenia (z ang. „ <i>outcome</i> ” research), badania ekologiczne
3a	przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych
3b	indywidualne badanie kliniczno-kontrolne
4	serie przypadków (z niską jakością oraz badania kliniczno-kontrolne)

Poziom/stopień	Szczegóły
5	opinie ekspertów bez jednoznacznej oceny krytycznej lub w oparciu o fizjologię, tzw. „bench research” oraz first principles
Stopnie rekomendacji (GR)	
A	zawiera spójne badania 1 stopnia
B	zawiera spójne badania 2 lub 3 stopnia lub ekstrapolacje z badań 1 stopnia
C	zawiera badania 4 stopnia lub ekstrapolacje z badań 2 lub 3 stopnia
D	zawiera dowody 5 stopnia lub znacznie niespójne lub nieprzekonujące badania każdego stopnia

Tabela 44. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych *American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario (AGO 2021)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Typy rekomendacji	
Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.
Siła rekomendacji	
Silna	Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) ▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami ▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań ▪ zgodności wśród ekspertów panelu Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.
Umiarkowana	Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami ▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań

Poziom/stopień	Szczegóły
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Słaba	<p>Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki z istotnymi wyjątkami ▪ podejrzenie słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Jakość dowodów	
Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmieniają kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Niewystarczająca	Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w temacie.

Tabela 45. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM Breast Cancer 2018)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Siła rekomendacji (GR)	
A	Interwencja rekomendowana. Wysoka pewność znacznej korzyści z zastosowania interwencji.
B	Interwencja rekomendowana. Wysoka pewność umiarkowanej korzyści lub umiarkowana pewność znacznej lub umiarkowanej korzyści z zastosowania interwencji.
C	Interwencja zalecana w określonych przypadkach na podstawie indywidualnej decyzji i preferencji pacjenta. Co najmniej umiarkowana pewność niewielkich korzyści.
D	Interwencja niezalecana. Umiarkowana lub wysoka pewność braku efektu interwencji lub niekorzystnego stosunku korzyści do ryzyka interwencji.
I	Brak wystarczających dowodów naukowych do określenia balansu korzyści i ryzyka zastosowania interwencji.
Poziom pewności korzystnego działania interwencji (LoC, z ang. <i>level of certainty</i>)	
Wysoki	Dostępne dowody naukowe zwykle pochodzą ze spójnych badań wysokiej jakości przeprowadzonych w odpowiedniej populacji, oceniających efekt interwencji na punkty końcowe dotyczące zdrowia. Wnioski z badań prawdopodobnie nie będą znacząco zmienione przez nowe badania.
Umiarkowany	Dostępne dowody naukowe są wystarczające do określenia efektu interwencji na punkty końcowe dotyczące zdrowia, lecz są ograniczone przez takie czynniki jak: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba, liczebność populacji lub jakość poszczególnych badań;

Poziom/stopień	Szczegóły
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niespójne wyniki badań; ▪ ograniczona możliwość odniesienia wyników do rutynowej praktyki klinicznej; ▪ brak spójności w łańcuchu dowodowym. <p>Wnioski z nowych badań mogą znacząco zmienić skalę oraz kierunek efektu interwencji, a także samą rekomendację.</p>
Niski	<p>Dostępne dowody naukowe są niewystarczające do określenia efektu interwencji na punkty końcowe dotyczące zdrowia, lecz są ograniczone przez takie czynniki jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba lub liczebność populacji poszczególnych badań; ▪ istotne wady metodologii badań; ▪ niespójne wyniki badań; ▪ brak możliwości odniesienia wyników do rutynowej praktyki klinicznej; ▪ luki w łańcuchu dowodowym; ▪ brak informacji dla ważnych punktów końcowych. <p>Wnioski z nowych badań mogą umożliwić ocenę efektu interwencji na punkty końcowe dotyczące zdrowia.</p>

10.2 Opis komparatora – kwas zoledronowy

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis z dnia 22.10.2020 r. (*ChPL Zoledronic acid Actavis 2020*).

Tabela 46. Opis komparatora – kwas zoledronowy (*ChPL Zoledronic acid Actavis 2020*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwiecień 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 grudnia 2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	22.10.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany
	Kod ATC	M05BA08
	Dostępne preparaty	Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 fiolki Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 fiolek

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów i działa głównie na tkankę kostną. Jest on inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości, ale dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony. W długookresowych badaniach na zwierzętach wykazano, że kwas zoledronowy hamuje resorpcję kości nie wpływając negatywnie na tworzenie, mineralizację oraz właściwości mechaniczne tkanki kostnej. Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W badaniach przedklinicznych wykazano następujące właściwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>in vivo</i>: hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty, co zmienia mikrośrodowisko szpiku kostnego, powodując zmniejszenie podatności szpiku na wzrost komórek nowotworowych, działanie antyangiogenne i działanie przeciwbólowe • <i>in vitro</i>: hamowanie proliferacji osteoblastów, bezpośrednie działanie cytostatyczne i proapoptotyczne dotyczące komórek nowotworowych, synergizm działania cytostatycznego z innymi lekami przeciwnowotworowymi, działanie przeciwadhezyjne i przeciwinwazyjne. <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>W grupie 64 pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości, stosowano kwas zoledronowy w dawkach 2, 4, 8 i 16 mg w pojedynczej lub wielokrotnej 5-minutowej i 15-minutowej infuzji, uzyskując niezależnie od podanej dawki leku następujące dane farmakokinetyczne.</p> <p>Po rozpoczęciu infuzji kwasu zoledronowego, stężenie kwasu zoledronowego w osoczu gwałtownie zwiększa się, osiągając stężenie maksymalne pod koniec infuzji. Następnie obserwuje się szybkie zmniejszenie stężenia leku do <10% wartości maksymalnej po 4 godzinach i <1% wartości maksymalnej po 24 godzinach. Następnie przez długi okres, do drugiej infuzji kwasu zoledronowego w 28 dniu, obserwowano bardzo małe stężenia, nie przekraczające 0,1% wartości maksymalnej.</p> <p>Eliminacja kwasu zoledronowego z organizmu po podaniu dożylnym odbywa się trójfazowo: w formie szybkiego, dwufazowego usuwania leku z krążenia ogólnego z okresem półtrwania $t_{1/2\alpha}$ wynoszącym 0,24 godziny i $t_{1/2\beta}$ 1,87 godziny, po którym następuje długa faza eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji $t_{1/2\gamma}$ wynoszącym 146 godzin. Nie stwierdzono kumulacji kwasu zoledronowego w osoczu po wielokrotnym podaniu co 28 dni. Kwas zoledronowy nie jest metabolizowany i wydalą się przez nerki w formie niezmienionej. W ciągu pierwszych 24 godzin, 39 ± 16% podanej dawki leku pojawia się w moczu, podczas gdy pozostała część wiąże się przede wszystkim z tkanką kostną.</p>	

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003 Z kości lek uwalnia się bardzo powoli do krążenia ogólnego i jest wydalany przez nerki. Całkowity klirens leku wynosi $5,04 \pm 2,5$ l/godz. i jest niezależny od dawki, płci, wieku, rasy i masy ciała. Przedłużenie czasu infuzji z 5 minut do 15 minut spowodowało zmniejszenie stężenia kwasu zoledronowego pod koniec infuzji o 30%, ale nie miało wpływu na powierzchnię pola pod krzywą w układzie stężenie w osoczu względem czasu. Tak jak w przypadku innych bisfosfonianów, zmienność międzyosobnicza parametrów farmakokinetycznych kwasu zoledronowego była duża. Brak jest danych farmakokinetycznych dla kwasu zoledronowego w grupach pacjentów z hiperkalcemią lub z niewydolnością wątroby. Kwas zoledronowy nie hamuje aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450 <i>in vitro</i> i nie ulega metabolizmowi. W badaniach na zwierzętach mniej niż 3% podanej dawki leku wydalano się z kałem, co wskazuje, że wątroba nie odgrywa istotnej roli w farmakokinetyce kwasu zoledronowego. Klirens nerkowy kwasu zoledronowego był skorelowany z klirensem kreatyniny. Klirens nerkowy stanowi $75 \pm 33\%$ klirensu kreatyniny, którego średnia wartość u 64 badanych pacjentów z rakiem wynosiła 84 ± 29 ml/min (w zakresie od 22 do 143 ml/min). Analiza populacyjna wykazała, że u pacjentów z klirensem kreatyniny wynoszącym 20 ml/min (ciężkie zaburzenie czynności nerek) lub 50 ml/min (umiarkowane zaburzenie czynności nerek), przewidywany klirens kwasu zoledronowego powinien wynosić odpowiednio 37% i 72% klirensu u pacjenta z klirensem kreatyniny wynoszącym 84 ml/min. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) dostępne są tylko ograniczone dane farmakokinetyczne. W badaniu <i>in vitro</i> kwas zoledronowy wykazywał słabe powinowactwo do elementów morfotycznych krwi ludzkiej, przy średnim stosunku stężeń krew/ osocze wynoszącym 0,59 w zakresie stężeń od 30 ng/ml do 5000 ng/ml. Wiązanie z białkami osocza jest małe, a niezwiązana frakcja waha się od 60% przy stężeniu kwasu zoledronowego 2 ng/ml do 77% przy stężeniu 2000 ng/ml. <u>Szczególne populacje pacjentów</u> <u>Dzieci i młodzież</u> Ograniczone dane farmakokinetyczne u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości wskazują, że farmakokinetyka kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 3 do 17 lat jest podobna jak u pacjentów dorosłych po podaniu podobnej dawki w mg/ kg mc. Wiek, masa ciała, płeć i klirens kreatyniny wydają się nie mieć wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na kwas zoledronowy.
	Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości. • Leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową (ang. <i>tumor-induced hypercalcaemia</i>–TIH) u dorosłych pacjentów.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis musi być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów. Pacjenci, którym podano produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą dla pacjenta.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><i>Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości</i></p> <p><i>Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami z przerzutami do kości to 4 mg kwasu zoledronowego co 3 do 4 tygodni. Pacjenci powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę. Podejmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, należy uwzględnić, że początek działania leku występuje po 2-3 miesiącach.</p> <p><i>Leczenie TIH</i></p> <p><i>Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Zalecana dawka w leczeniu hiperkalcemii (stężenie wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami ≥ 12 mg/dl lub ≥ 3 mmol/l) to jednorazowa dawka 4 mg kwasu zoledronowego.</p> <p><i>Zaburzenie czynności nerek, TIH:</i></p> <p>Zastosowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis u pacjentów z TIH oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek można rozważyć wyłącznie po dokonaniu oceny ryzyka względem korzyści z leczenia. W badaniach klinicznych wyłączone z leczenia pacjenci, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 400 mikromol/l lub 4,5 mg/dl. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z TIH, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest mniejsze niż 400 mikromol/l lub 4,5 mg/dl.</p> <p><i>Zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości:</i></p> <p>Rozpoczynając terapię produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis u pacjentów ze szpiczakiem mnogim lub z przerzutami guzów litych do kości, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny (CL_{cr}). Klirens kreatyniny oblicza się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy przy pomocy wzoru Cockcroft-Gaulta. Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość $CL_{cr} < 30$ ml/min. W badaniach klinicznych z</p>	

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia										
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003 produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis wyłączono z leczenia pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekraczało 265 mikromol/l lub 3 mg/dl. U pacjentów z przerzutami do kości i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, definiowanymi w tej populacji na podstawie wartości CL_{Cr} od 30 do 60 ml/min, zaleca się następujące dawkowanie produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis:										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Klirens kreatyniny przed leczeniem (ml/min)</th> <th>Zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 60</td> <td>4,0 mg kwasu zoledronowego</td> </tr> <tr> <td>50-60</td> <td>3,5 mg* kwasu zoledronowego</td> </tr> <tr> <td>40-49</td> <td>3,3 mg* kwasu zoledronowego</td> </tr> <tr> <td>30-39</td> <td>3,0 mg* kwasu zoledronowego</td> </tr> </tbody> </table>	Klirens kreatyniny przed leczeniem (ml/min)	Zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis*	> 60	4,0 mg kwasu zoledronowego	50-60	3,5 mg* kwasu zoledronowego	40-49	3,3 mg* kwasu zoledronowego	30-39	3,0 mg* kwasu zoledronowego
Klirens kreatyniny przed leczeniem (ml/min)	Zalecana dawka produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis*											
> 60	4,0 mg kwasu zoledronowego											
50-60	3,5 mg* kwasu zoledronowego											
40-49	3,3 mg* kwasu zoledronowego											
30-39	3,0 mg* kwasu zoledronowego											
		<p>*Dawki obliczono przyjmując, że docelowe wartości AUC wynoszą 0,66 (mg•h/l) (CL_{Cr} = 75 ml/min). Uważa się, że podanie mniejszych dawek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek pozwoli osiągnąć takie same wartości AUC, jak u pacjentów z klirensem kreatyniny 75 ml/min.</p> <p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis, przed podaniem każdej następnej dawki należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy, a leczenie należy przerwać, jeśli czynność nerek ulegnie pogorszeniu. W badaniach klinicznych pogorszenie czynności nerek definiowano w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia (<1,4 mg/dl lub <124 mikromol/l), wzrost o 0,5 mg/dl lub 44 mikromol/l; • Dla pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia (> 1,4mg/dl lub >124 mikromol/l), wzrost o 1 mg/dl lub 88 mikromol/l. 										

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003 W badaniach klinicznych wznawiano podawanie produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis tylko wtedy, gdy stężenie kreatyniny powróciło do zakresu wartości wyjściowej $\pm 10\%$. Leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis należy wznowić, podając taką samą dawkę, jaką podawano w chwili przerwania terapii. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania. <u>Sposób podawania</u> Podanie dożylnie. Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, następnie rozcieńczony w 100 ml, należy podawać w pojedynczej infuzji dożylnej trwającej nie krócej niż 15 minut. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek kwasu zoledronowego. <u>Sposób przygotowania zmniejszonych dawek produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis</u> Pobrać odpowiednią objętość koncentratu, zgodnie z ustalonym dawkowaniem: <ul style="list-style-type: none"> • 4,4 ml dla dawki 3,5 mg • 4,1 ml dla dawki 3,3 mg • 3,8 ml dla dawki 3,0 mg. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem. Pobrany koncentrat należy następnie rozcieńczyć w 100 ml jałowego roztworu 0,9% w/v NaCl lub w 5% w/v roztworze glukozy. Dawka leku musi być podana w jednorazowej infuzji dożylnej, trwającej nie krócej niż 15 minut. Nie wolno mieszać koncentratu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis z roztworami do infuzji zawierającymi wapń lub inne kationy dwuwartościowe, takimi jak roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu i należy go podawać jako pojedynczą dawkę dożylną przez oddzielną linię infuzyjną. Przed i po podaniu produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Karmienie piersią <p><u>Ogólne</u></p> <p>Przed podaniem produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis pacjenci muszą zostać zbadani, aby upewnić się, że są odpowiednio nawodnieni. Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności krążenia.</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis należy dokładnie monitorować badane standardowo w hiperkalcemii parametry metaboliczne, takie jak: stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, hipofosfatemii lub hipomagnezemii, może być konieczne wprowadzenie krótkotrwałej terapii uzupełniającej. Pacjenci z nieleczoną hiperkalcemią mają z reguły w pewnym stopniu zaburzoną czynność nerek, dlatego u takich pacjentów należy rozważyć dokładne monitorowanie czynności nerek.</p> <p>W leczeniu osteoporozy i choroby kości (choroba Pageta) dostępne są inne produkty lecznicze, które zawierają jako substancję czynną kwas zoledronowy. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis nie powinni jednocześnie otrzymywać takich produktów leczniczych ani innych bisfosfonianów, ponieważ łączne skutki działania tych leków nie są znane.</p> <p><u>Niewydolność nerek</u></p> <p>Stan pacjentów z TIH i objawami pogorszenia czynności nerek należy odpowiednio ocenić, decydując, czy oczekiwana korzyść wynikająca z podawania produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis przewyższa możliwe ryzyko. Podejmując decyzję o leczeniu pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobieżenia powikłaniom kostnym, należy pamiętać, że początek efektu leczniczego występuje po 2–3 miesiącach.</p> <p>Stosowanie kwasu zoledronowego zgodnie ze wskazaniami związane jest z doniesieniami o występowaniu zaburzeń czynności nerek. Do czynników, które mogą zwiększać ryzyko pogorszenia czynności nerek należą: odwodnienie, zaburzenie czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, podawanie wielu cykli kwasu zoledronowego i innych bisfosfonianów oraz zastosowanie innych produktów leczniczych o toksycznym działaniu na nerki. Pogorszenie czynności nerek jest rzadsze, chociaż możliwe po podaniu kwasu zoledronowego w dawce 4 mg w czasie 15 minut. Donoszono o pogorszeniu czynności nerek do niewydolności nerek i konieczności przeprowadzenia dializ u pacjentów po dawce początkowej lub pojedynczej 4 mg kwasu zoledronowego. Także, chociaż rzadziej, u niektórych pacjentów otrzymujących długotrwałe kwas zoledronowy w zalecanych dawkach, w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.</p>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003 Przed podaniem każdej kolejnej dawki produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Rozpoczynając terapię u pacjentów z przerzutami do kości oraz łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się podanie mniejszych dawek kwasu zoledronowego. U pacjentów z oznakami pogorszenia czynności nerek podczas leczenia, produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis należy odstawić. Terapię powinno się wznowić jedynie wówczas, gdy stężenie kreatyniny w surowicy powróci do wartości wyjściowych z 10% odchyleniem. Leczenie produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis należy wznowić, podając taką samą dawkę, jaką stosowano przed przerwaniem leczenia. Ze względu na potencjalny wpływ kwasu zoledronowego, na czynność nerek, brak szczegółowych danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania u pacjentów z istniejącą ciężką niewydolnością nerek (w badaniach klinicznych określoną jako stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 400 mikromol/l lub $\geq 4,5$ mg/dl dla pacjentów z TIH i ≥ 265 mikromol/l lub ≥ 3 mg/dl dla pacjentów z nowotworami i przerzutami do kości) oraz tylko ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z istniejącą ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. <u>Niewydolność wątroby</u> Z uwagi na ograniczone dane kliniczne w grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów. Martwica <i>Martwica kości szczęki</i> Występowanie martwicy kości szczęki (ONJ, ang. <i>osteonecrosis of the jaw</i>) u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy zgłaszano niezbyt często w badaniach klinicznych. Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz z literatury fachowej wskazują na większą częstość występowania martwicy kości szczęki w zależności od rodzaju nowotworu złośliwego (zaawansowany rak piersi, szpiczak mnogi). W jednym z badań stwierdzono częstsze przypadki martwicy kości szczęki u pacjentów ze szpiczakiem w porównaniu z innymi rodzajami nowotworów. Należy opóźnić rozpoczęcie leczenia lub nowego kursu terapii u pacjentów z niewygojonymi, otwartymi zmianami w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej, z wyjątkiem sytuacji, które wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia bifosfonianami zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i odpowiedniego zachowawczego leczenia stomatologicznego oraz indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dokonując oceny indywidualnego ryzyka wystąpienia ONJ należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003 <ul style="list-style-type: none"> siła działania bisfosfonianu (większe ryzyko występuje po podaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko występuje w przypadku podania pozajelitowego) i dawka skumulowana bifosfonianu rozpoznanie raka, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu leczenie skojarzone: chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi, leczenie kortykosteroidami choroby zębów w przeszłości, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcję zębów) i źle dopasowane protezy zębowe. <p>Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, przechodzenia rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub brak gojenia się owrzodzenia albo obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Zoledronic acid Actavis. W trakcie leczenia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim do podania leku. Jeśli podczas terapii bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, przeprowadzenie zabiegów z zakresu chirurgii szczękowej może przyczynić się do nasilenia tego stanu. W przypadku pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegów stomatologicznych nie istnieją dane, które potwierdziłyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianem zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.</p> <p>Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu martwicy kości szczęki. Należy rozważyć czasową przerwanie leczenia kwasem zoledronowym, aż do ustąpienia tego stanu oraz zminimalizować czynniki ryzyka martwicy kości szczęki, o ile jest to możliwe.</p> <p><i>Martwica innych miejsc anatomicznych</i></p> <p>Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenie ucha. Ponadto, odnotowano sporadyczne przypadki martwicy kości w innych miejscach, w tym w biodrze i kości udowej, zgłaszane głównie u dorosłych pacjentów z rakiem leczonych kwasem zoledronowym.</p> <p><u>Ból mięśniowo-szkieletowy</u></p>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003
		<p>Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazało ciężki i sporadycznie powodujący niesprawność ból kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Jednakże takie doniesienia nie były częste. Czas pojawienia się objawów może być różny, od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy te ustępują po zakończeniu leczenia. Część pacjentów miała nawroty objawów po powtórny rozpoczęciu leczenia kwasem zoledronowym lub innym bisfosfonianem.</p> <p><u>Nietypowe złamania kości udowej</u></p> <p>Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej, od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym, aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciężenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.</p> <p>Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.</p> <p><u>Hipokalcemia</u></p> <p>U pacjentów leczonych kwasem zoledronowym zgłaszano występowanie hipokalcemii. Wtórnie do przypadków ciężkiej hipokalcemii zgłaszano występowanie arytmii serca i neurologicznych zdarzeń niepożądanych (w tym drgawek, niedoczulicy i tężyczki). Zgłaszano przypadki ciężkiej hipokalcemii wymagające hospitalizacji. W niektórych przypadkach hipokalcemia może zagrażać życiu pacjenta. Zaleca się ostrożność podczas stosowania kwasu zoledronowego z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują hipokalcemię, ponieważ mogą one mieć synergiczne działanie skutkujące ciężką hipokalcemią. Przed rozpoczęciem leczenia kwasem zoledronowym należy oznaczyć stężenie wapnia w surowicy i skorygować istniejącą hipokalcemię. Pacjenci powinni otrzymywać odpowiednią suplementację wapniem i witaminą D.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Sód</p>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegur 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/759/001 EU/1/12/759/002 EU/1/12/759/003 Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Produkt leczniczy Zoledronic acid Actavis musi być przepisywany i podawany pacjentom wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w dożylnym podawaniu leków z grupy bisfosfonianów.	

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Kwas zoledronowy refundowany jest w:

- ramach załącznika C: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem do Obwieszczenia MZ (C68), jako lek wydawany bezpłatnie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji – produkty lecznicze Desinobon, Fayton, Osporil, Zoledronic acid Accord, Zomikos

oraz

- w ramach listy aptecznej we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (na ryczałt) – produkty lecznicze Desinobon, Fayton, Osporil, Zoledronic acid Accord, Zoledronic acid Actavis, Zomikos, Zerlinda (MZ 18/02/2021).

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

10.3 Sposób finansowania komparatora – kwas zoledronowy

Tabela 47. Sposób finansowania komparatora – kwas zoledronowy – załącznik A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 18/02/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Acidum zoledronicum</i>	Desinobon, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy	97,20	102,06	101,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	16,65
<i>Acidum zoledronicum</i>	Fayton, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 fiol.po 100 ml	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy	91,80	96,39	101,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,98
<i>Acidum zoledronicum</i>	Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy	91,80	96,39	101,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,98
<i>Acidum zoledronicum</i>	Osporil, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 fiol.po 100 ml	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy	98,28	103,19	101,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,78
<i>Acidum zoledronicum</i>	Zerlinda, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 worek po 100 ml	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy	94,82	99,56	101,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,16
<i>Acidum zoledronicum</i>	Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do	83,16	87,32	100,64	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	3,20

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol. (5 ml)	podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy				wskazaniach na dzień wydania decyzji		
<i>Acidum zoledronicum</i>	Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy	91,80	96,39	101,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	10,98
<i>Acidum zoledronicum</i>	Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiol. (5 ml)	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy	367,20	385,56	407,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,20
<i>Acidum zoledronicum</i>	Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	146.3, Leki stosowane w chorobach kości- bisfosfoniany do podawania pozajelitowego- kwas zoledronowy	95,04	99,79	101,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	14,38

Tabela 48. Sposób finansowania komparatora – kwas zoledronowy – załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 18/02/2021).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Acidum zoledronicum</i>	Desinobon, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	1117.0, bisfosfoniany- kwas zoledronowy	97,20	102,06	96,39	C.68.	bezpłatny	0

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Acidum zoledronicum</i>	Fayton, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 fiol.po 100 ml	1117.0, bisfosfoniany- kwas zoledronowy	91,80	96,39	96,39	C.68.	bezpłatny	0
<i>Acidum zoledronicum</i>	Fayton, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	1117.0, bisfosfoniany- kwas zoledronowy	91,80	96,39	96,39	C.68.	bezpłatny	0
<i>Acidum zoledronicum</i>	Osporil, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 fiol.po 100 ml	1117.0, bisfosfoniany- kwas zoledronowy	91,80	96,39	96,39	C.68.	bezpłatny	0
<i>Acidum zoledronicum</i>	Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.	1117.0, bisfosfoniany- kwas zoledronowy	83,16	87,32	87,32	C.68.	bezpłatny	0
<i>Acidum zoledronicum</i>	Zomikos, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	1117.0, bisfosfoniany- kwas zoledronowy	95,04	99,79	96,39	C.68.	bezpłatny	0

C.68. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym

10.4 Wnioskowany program lekowy

Tabela 49. Wnioskowany program lekowy „Zapobieganie powikłaniom kostnym i dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikowania</p> <p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) stan sprawności wg ECOG 0-2;</p> <p>3) rozpoznanie:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) uogólniony proces nowotworowy (IV stopień zaawansowania) – potwierdzone histologicznie lub cytologicznie nowotwory lite</p> <p style="padding-left: 40px;">lub</p> <p style="padding-left: 20px;">b) szpiczak plazmocytowy;</p> <p>4) radiograficznie potwierdzona obecność:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) w przypadku nowotworów litych – co najmniej jednej zmiany przerzutowej do kości;</p> <p style="padding-left: 40px;">lub</p> <p style="padding-left: 20px;">b) w przypadku szpiczaka plazmocytoowego – co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany ogniskowej kości;</p>	<p>1. Dawkowanie denosumabu</p> <p>Denosumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Wszyscy chorzy powinni otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, chyba, że występuje u nich hiperkalcemia (w przypadku hipokalcemii może być konieczne zastosowanie dodatkowej suplementacji wapnia, zgodnie z punktem 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego).</p>	<p>1. Badania podczas kwalifikacji do leczenia denosumabem</p> <p>1.1. Guzy lite:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie rozpoznania nowotworu złośliwego;</p> <p style="padding-left: 20px;">b) potwierdzenie występowania co najmniej jednego osteolitycznego przerzutu do kości w badaniu obrazowym (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej);</p> <p style="padding-left: 20px;">c) aktywność ALAT;</p> <p style="padding-left: 20px;">d) aktywność AspAT;</p> <p style="padding-left: 20px;">e) stężenie bilirubiny;</p> <p style="padding-left: 20px;">f) stężenie wapnia;</p> <p style="padding-left: 20px;">g) stężenie kreatyniny;</p> <p style="padding-left: 20px;">h) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>1.2. Szpiczak plazmocytowy:</p> <p style="padding-left: 20px;">a) potwierdzenie diagnozy szpiczaka plazmocytoowego zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej;</p>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów – w przypadku pacjentów z przerzutami do kości z nowotworów litych, kwalifikowanych do programu zgodnie z punktem 1. 3) a).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu lekowego w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymują obecnie leczenie denosumabem i spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego w chwili rozpoczęcia leczenia.</p> <p>2. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ciężka, nieleczone hipokalcemia, zgodnie z punktem 4.4 Charakterystyce Produktu Leczniczego; 2) Niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej; 3) Martwica kości szczęki lub zapalenie kości szczęki w wywiadzie 4) Równoczesne leczenie bisfosfonianami; 5) Równoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab (z powodu osteoporozy). 		<ol style="list-style-type: none"> b) potwierdzenie występowania co najmniej jednej zmiany osteolitycznej w badaniu obrazowym (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); c) aktywność ALAT; d) aktywność AspAT; e) stężenie bilirubiny; f) stężenie wapnia; g) stężenie kreatyniny; h) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym. <p>2. Monitorowanie leczenia denosumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia: <ol style="list-style-type: none"> a) wapnia w surowicy <p>– w ciągu 2 tygodnie po podaniu pierwszej dawki oraz następnie w sytuacji kiedy wystąpią objawy hipokalcemii.</p> <p>Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia chorych z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan chorego;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej danych

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3. Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) objawy nadwrażliwości na denosumabu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu; 2) ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią; 3) wystąpienie atypowego złamania kości udowej; 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. wg ECOG. 		<p>dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; <p>Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

Xgeva® (denosumab)

w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

10.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	opis problemu zdrowotnego – szpiczak plazmocytowy, dobór komparatorów, opis komparatora i sposobu jego finansowania, jakość życia, obciążenie społeczne i ekonomiczne, niezaspokojone potrzeby
[REDAKCYJA]	opis problemu zdrowotnego – guzy lite z przerzutami do kości
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKCYJA]	redakcja tekstu, kontrola merytoryczna

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja przerzutów nowotworów litych do kości (<i>ICD-10 2019, ICD-11 2020</i>).	18
Tabela 2 Typowa prezentacja radiograficzna dla poszczególnych guzów kości (<i>Yu 2020</i>).	19
Tabela 3 Diagnostyka różnicowa kostnych zmian przerzutowych nowotworów litych (<i>Yu 2020</i>).	22
Tabela 4 Przeżycie całkowite w zależności od lokalizacji złamania oraz lokalizacji nowotworu litego (<i>Saad 2007</i>).	23
Tabela 5 Przeżycie pacjentów z przerzutami do kości nowotworów litych o poszczególnej lokalizacji (<i>Svensson 2017</i>).	23
Tabela 6 Przeżycia chorych z przerzutami kostnymi i synchronicznymi w innej lokalizacji w porównaniu do chorych z przerzutami jedynie kostnymi, w zależności od lokalizacji pierwotnego nowotworu litego (<i>Svensson 2017</i>).	24
Tabela 7 Częstość występowania przerzutów kostnych w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego (<i>Hernandez 2018</i>).	26
Tabela 8. Częstość przerzutów do kości w zależności od stadium zaawansowania i lokalizacji guza pierwotnego (<i>Hernandez 2018</i>).	27
Tabela 9. Liczba rozpoznań poszczególnych nowotworów złośliwych w 2018 r. w Polsce z podziałem ze względu na płeć (<i>KRN 2021</i>).	28
Tabela 10. Liczba zgonów z powodu poszczególnych nowotworów złośliwych w 2018 r. w Polsce z podziałem ze względu na płeć (<i>KRN 2021</i>).	29
Tabela 11 Zalecane schematy dawkowania denosumabu i bisfosfonianów u chorych z rakiem piersi z przerzutami do kości (<i>AGO 2021</i>).	46
Tabela 12 Zalecane radioizotopy u chorych z rakiem piersi z bolesnymi przerzutami do kości z progresją guza po standardowej terapii (<i>AGO 2021</i>).	47
Tabela 13. Zalecenia polskich i zagranicznych towarzystw naukowych dotyczące postępowania u pacjentów z przerzutami nowotworów litych do kości.	51
Tabela 14. Klasyfikacja ICD-10 szpiczaka plazmocytoowego (<i>ICD-10 2019</i>).	58
Tabela 15. Klasyfikacja WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywana klinicznie (<i>Giannopoulos 2020, Giannopoulos 2021</i>).	58
Tabela 16. Kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego według klasyfikacji IMWG z 2014 roku (<i>Jamroziak 2020</i>).	63
Tabela 17. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytoowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic (<i>Jamroziak 2020</i>).	65
Tabela 18. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) (<i>Giannopoulos 2021</i>).	65
Tabela 19. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) (<i>Giannopoulos 2021</i>).	66

Tabela 20. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016–2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (NFZ 2019).	66
Tabela 21. Zachorowania i zgony z powodu szpiczaka plazmocytoowego według płci w 2018 r. (Giannopoulos 2021).	67
Tabela 22. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (NFZ 2019).	68
Tabela 23. Dawkowanie leków zapobiegających rozwojowi powikłań kostnych (NCCN 5.2021).	77
Tabela 24. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do leczenia przeciwdziałającego osteolizie w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego.	81
Tabela 25. Zakres wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych produktów leczniczych objętych finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu SRE (MZ 18/02/2021).	88
Tabela 26. Liczebność populacji docelowej: chorzy z przerzutami do kości guzów litych.	99
Tabela 27. Liczebność populacji docelowej: chorzy ze szpiczakiem plazmocytoowym.	100
Tabela 28. Opis ocenianej interwencji – Xgeva (denosumab).	103
Tabela 29. Zlecenia AOTMiT dotyczące finansowania produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu.	110
Tabela 30. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Xgeva.	114
Tabela 31. Kryteria PICOS.	127
Tabela 32. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (Jamroziak 2020).	131
Tabela 33. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Bone Working Group of the International Myeloma Working Group (Terpos 2021).	131
Tabela 34. Kategorie rekomendacji w wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN 5.2021).	132
Tabela 35. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych European Hematology Association (EHA), European Society for Medical Oncology (ESMO) (Dimopoulos 2021) oraz Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) i Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) (SEOM-SOGUG Prostate Cancer 2017).	132
Tabela 36. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU Gruczoł Krokowy 2011).	132
Tabela 37. Kategorie rekomendacji w wytycznych Musculoskeletal Tumor Society, American Society for Radiation Oncology i American Society of Clinical Oncology (MSTS Femur 2019).	133
Tabela 38. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. i Deutschen Krebshilfe (LpO Supportive Therapie 2020, LPO Prostatakarzinom 2021).	133

Tabela 39. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych <i>Japanese Society of Medical Oncology (JSMO), Japanese Orthopedic Association (JOA), Japanese Urological Association (JUA) i Japanese Society for Radiation Oncology (JSRO) (Dimopoulos 2021)</i>	134
Tabela 40. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych <i>Japanese Urological Association (JUA) (JUA Prostate Cancer 2016)</i>	135
Tabela 41. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych <i>American Urological Association (AUA) (AUA 2020)</i>	135
Tabela 42. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych <i>Canadian Urological Association i Canadian Urologic Oncology Group (CUA-CUOG 2021)</i>	135
Tabela 43. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych <i>Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO 2021)</i>	136
Tabela 44. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych <i>American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario (AGO 2021)</i>	137
Tabela 45. Klasyfikacja rekomendacji w wytycznych <i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM Breast Cancer 2018)</i>	138
Tabela 46. Opis komparatora – kwas zoledronowy (<i>ChPL Zoledronic acid Actavis 2020</i>).	140
Tabela 47. Sposób finansowania komparatora – kwas zoledronowy – załącznik A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (<i>MZ 18/02/2021</i>).	151
Tabela 48. Sposób finansowania komparatora – kwas zoledronowy – załącznik C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (<i>MZ 18/02/2021</i>).	152
Tabela 49. Wnioskowany program lekowy „Zapobieganie powikłaniom kostnym i dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0).	154

Spis Wykresów

Wykres 1 Liczba* rozpoznanych przypadków poszczególnych nowotworów w Polsce w latach 2013-2018 (<i>KRN 2021</i>).	31
Wykres 2. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka plazmocytowego (<i>Jamroziak 2020</i>).	62

Piśmiennictwo

- AGO 2021** Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Dostępne online pod adresem: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- AHS Prostate Cancer 2020** Alberta Health Services. Advanced/Metastatic Prostate Cancer. Dostępne online pod adresem: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu010-met-prostate.pdf>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- AHS SCLC 2012** Alberta Health Services. Small Cell Lung Cancer: Extensive Stage. Dostępne online pod adresem: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu007-lcsc-extens-stage.pdf>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- Anderson 2018** Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Ogaily MS, Omel J, Raje N, Roodman GD, Yee GC, Kyle RA. Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(8): 812–818.
- AOTM 024/2012** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie 029/2012. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=85>
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- AOTM 104/2011** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 104 z 2011 r. Dostępne online pod adresem: <http://wwwold.aotm.gov.pl/index.php?id=631>
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- AOTMiT 15/2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie 15/2015. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3859-015-2015-zlc>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2021 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 204/2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie 204/2014. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3332-204-2014-zlc>
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.
- AOTMiT 226/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie 226/2020. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6993-226-2020-zlc>
Data ostatniego dostępu: 16.03.2021 r.

- AWMSG 2011** All Wales Medicines Strategy Geoup. Denosumab (Xgeva®). Prevention of skeletal-related events (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with bone metastases from solid tumours. Data publikacji: 16.06.2011 r. Dostępne online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/denosumab-xgeva2/>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- AWMSG 2018** All Wales Medicines Strategy Geoup. Denosumab (Xgeva®). Prevention of skeletal related events (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with multiple myeloma. Data publikacji: 23.07.2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/denosumab-xgeva1/>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- Bhowmik 2018** Bhowmik D, Hines DM, Intorcchia M, Wade RL. Economic burden of skeletal-related events in patients with multiple myeloma: analysis of US commercial claims database. J Med Econ. 2018;21(6):622-628
- BIA Xgeva 2021** ██████████ i wsp. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Body 2016** Body JJ, Pereira J, Sleeboom H, Maniadakis N, Terpos E, Acklin YP, Finek J, Gunther O, Hechmati G, Mossman T, Costa L, Rogowski W, Nahi H, von Moos R. Health resource utilization associated with skeletal-related events: results from a retrospective European study. Eur J Health Econ. 2016;17(6):711-21.
- CADTH 2011** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Denosumab. Project Number: SR0235-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/denosumab-14>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- CADTH 2016a** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Denosumab (Drug Plan Submission). Project Number: SR0433-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/denosumab-drug-plan-submission-0>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- CADTH 2016b** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Denosumab (Drug Plan Submission). Project Number: SR0433-001. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/denosumab-drug-plan-submission-1>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- Carter 2013** Carter Ja, Xiang J, Botteman MF. Clinical, Economic and Humanistic Burdens of Skeletal-related Events Associated with Bone Metastases. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2013;13(4):469-482. Dostępne online pod adresem: <https://www.medscape.com/viewarticle/810169>
Data ostatniego dostępu: 25.03.2021 r.
- ChPL Desinobon 2018** Charakterystyka Produktu Leczniczego Desinobon z dnia 2017.11.27
- ChPL Fayton 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fayton z dnia 2020.04.04

- ChPL Osporil 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Osporil z dnia 2019.01.05
- ChPL Pamifos-90 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pamifos-90 z dnia 2017.09.27
- ChPL Xgeva® 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva® z dnia 07.08.2020 r.
- ChPL Zerlinda 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zerlinda z dnia 2021.02.14
- ChPL Zoledronic acid Accord 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoledronic acid Accord z dnia 26.10.2020
- ChPL Zoledronic acid Actavis 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoledronic acid Actavis z dnia 22.10.2020
- ChPL Zomikos 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zomikos z dnia 2017.09.07
- CUA-COUG 2019** So AI, Chi KN, Danielson B, Fleshner NE, Kapoor A, Niazi T, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar S, Vigneault E, Saad F. Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naive and castration-sensitive prostate cancer. *Can Urol Assoc J.* 2020 Feb;14(2):17-23. DOI: 10.5489/cuaj.6384
- CUA-CUOG 2021** Saad F, Aprikian A, Finelli A, Fleshner NE, Gleave M, Kapoor A, Niazi T, North SA, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar SS, So A, Usmani N, Vigneault E, Chi KN. 2021 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J.* 2021 Feb;15(2):E81-E90. DOI: 10.5489/cuaj.7074
- Dimopoulos 2021** Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U, EHA Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2021; 32(3): 309–322.
- EMA 2011** European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). XGEVA denosumab. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-xgeva_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- EMA 2018** European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). XGEVA denosumab. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xgeva-ii-55_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- Engelhardt 2021** Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, Lebioda A. Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021; 21(2):e160-e175.

- EPAR Xgeva 2021** European Medicines Agency. Xgeva. European public assessment report. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- ESMO Bone Health 2020** Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, Oudard S, Bruland Ø, Flamen , Kurth A, Van Poznak C, Aapro M, Jordan K. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology Volume 31, ISSUE 12, P1650-1663. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.019
- ESMO NSCLC 2020** Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. DOI: 10.1093/annonc/mdy275.
- ESMO Prostate Cancer 2020** Parker C, Castro E, Fizazi K, Heldenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology Volume 31, ISSUE 9, P1119-1134, September 01, 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
- ESMO SCLC 2013** Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99-105. DOI: 10.1093/annonc/mdt178
- ESO-ESMO Breast Cancer 2020** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- EUA Prostate Cancer 2021** Mottet N, Cornford P, van der Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, van der Kwast TH, Lam TB, Mason MD, O'Hanlon S, Oprea-Lager DE, Ploussard G, van der Poel HG, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Van den Broeck T, Cumberbatch M, Farolfi A, Fossati N, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Moris L, Willemse PPM. EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Dostępne online pod adresem: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- FDA 2010** Food and Drug Administration. 2010 Notifications. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/2010-notifications>
Data ostatniego dostępu: 27.03.2021 r.
- FDA 2018** Amgen. FDA Approves XGEVA® (denosumab) For The Prevention Of Skeletal-Related Events In Patients With Multiple Myeloma Press Releases. Dostępne online pod adresem: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2018/01/fda-approves-xgeva-denosumab-for-the-prevention-of-skeletalrelated-events-in-patients-with-multiple-myeloma>
Data ostatniego dostępu: 27.03.2021 r.
- Fizazi 2011** Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-

- blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353695; PMCID: PMC3090685.
- Giannopoulos 2020** Giannopoulos K, Dmoszyńska A. IV. Choroby układu krwiotwórczego. G. Nowotwory limfoproliferacyjne. 5. Gammapatie monoklonalne. 5.2. Szpiczak plazmacytowy. W: *Interna Szczeklika 2020*. Medycyna Praktyczna, 2020.
- Giannopoulos 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Bogdan Małkowski, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmacytowego oraz innych dyskrazji plazmacytowych na rok 2021.
- Hardstock 2021** Hardstock F, Kocaata Z, Wilke T, Dittmar A, Ghiani M, Belozeroff V, Harrison DJ, Maywald U, Tesch H. Healthcare resource utilization and associated cost of patients with bone metastases from solid tumors who are naïve to bone-targeting agents: a comparative analysis of patients with and without skeletal-related events. *Eur J Health Econ*. 2021;22(2):243-254.
- HAS 2012** Haute Autorité de Santé. XGEVA. Cancérologie - Nouveau médicament. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 11 avr. 2012. Dostęp online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1245643/fr/xgeva
Data ostatniego dostępu: 27.03.2021 r.
- Henry 2011** Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125-32. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3304. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343556.
- Hernandez 2018** Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*. 2018 Jan 6;18(1):44. DOI: 10.1186/s12885-017-3922-0
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)*. Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021 r.
- ICD-11 2020** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 09/2020). Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/526287100>
Data ostatniego dostępu: 23.03.2021 r.
- IQWiG 2013** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A13-39] Denosumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a13-39.html>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.

- IQWiG 2014** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte –Nr. 224. Systematische Leitlinien-recherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/v12-02_abschlussbericht_leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-dmp-brustkrebs.pdf?rev=187210
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- IQWiG 2020** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMPBrustkrebs. Vorbericht. Dostępne online pod adresem: https://www.iqwig.de/download/v19-06_dmp-brustkrebs_vorbericht_v1-0.pdf?rev=187339
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Tom 2. Aktualizacja w dniu: 26.05.2020.
Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.03.2021 r.
- Jordan 2014** Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, Kyriakou C, Williams CD, Peters S, Davies FE. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 2014; 22(2):417-426.
- JUA Prostate Cancer 2016** Kakehi Y, Sugimoto M, Taoka R. Evidenced-based clinical practice guideline for prostate Cancer (summary: Japanese Urological Association, 2016 edition). *International Journal of Urology* (2017) 24, 648–666. DOI: 10.1111/iju.13380
- Jurczyszyn 2011** Jurczyszyn A [red], Skotnicki AB [red], SZPICZAK MNOGI wybrane zagadnienia Tom II. Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, Kraków 2011.
Dostępne online pod adresem: http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/dokumenty/ksiazki/szpiczak_mnogi_t2.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.04.2021 r.
- KRN 2018** Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. Dostępne online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/publikacje/>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2021 r.
- KRN 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza on-line. Dostęp online pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 28.04.2021 r.
- LCA Breast Cancer 2016** London Cancer Alliance. LCA Breast Cancer Clinical Guidelines. October 2013 (updated March 2016). Dostępne online pod adresem: <http://rmpartners.cancervanguard.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/lca-breast-cancer-clinical-guidelines-october-2013-updated-march-2016-.pdf>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- LpO Lungenkarzinom 2018** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion

1.0 – Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. Dostępne online pod adresem: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>

Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.

**LpO Mamma-
karzinom
2020** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.3 – Februar 2020. AWMF-Registernummer: 032-045OL. Dostępne online pod adresem: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>

Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.

**LpO Prostata-
karzinom
2021** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.01, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL. Dostępne online pod adresem: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>

Data ostatniego dostępu: 30.03.2021 r.

**LpO Supportive
Therapie
2020** Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Langversion 1.3. AWMF-Registernummer: 032/054OL. Dostępne online pod adresem: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>

Mateos 2020 Mateos MV, Fink L, Koneswaran N, Intorcchia M, Giannopoulou C, Niepel D, Cavo M. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. BMC Cancer. 2020; 20(1):170.

**MSTS Femur
2019** Musculoskeletal Tumor Society. THE TREATMENT OF METASTATIC CARCINOMA AND MYELOMA OF THE FEMUR: CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Dostępne online pod adresem: <http://msts.org/view/download.php/education/mbd-cpg-amended>

Data ostatniego dostępu: 30.03.2021 r.

MZ 02/07/18 OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 lipca 2018 r. w sprawie zaleceń postępowania dotyczących diagnostyki i leczenia raka piersi. Dostępne online pod adresem: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2018/53/akt.pdf

Data ostatniego dostępu: 23.04.2021 r.

**MZ
08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

**MZ
18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.

NCCN 5.2021 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 5.2021 – March 15, 2021

- NCCN Breast Cancer 2.2021** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2021 – March 12, 2021
- NCCN NSCLC 4.2021** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2021 – March 3, 2021
- NCCN Prostate Cancer 2.2021** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2021 – February 17, 2021.
- NCCN SCLC 3.2021** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2021 – March 12, 2021. Version 3.2021 – March 23, 2021
- NCCO 2018** Bollen L, Dijkstra SPD, Bartels RHMA, de Graeff A, Poelma DLH, Brouwer T, Algra PR, Kuijlem JMA, Minnema MC, Nijboer C, Rolf C, Sluis T, Terheggen MAMB, van der Togt-van Leeuwen ACM, van der Linden YM, Taal W. Clinical management of spinal metastases - The Dutch national guideline. *European Journal of Cancer* 104 (2018) 81-90. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.08.028
- NCPE 2011** National Centre for Pharmacoeconomics. Denosumab (Xgeva®). Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/denosumab-xgeva-3/>
Data ostatniego dostępu: 17.03.2021 r.
- NFZ 2019** Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia. Szpiczak plazmocytowy mnogi. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, 2019.
Dostępne online pod adresem: https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. Technology appraisal guidance [TA265]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta265>
Data ostatniego dostępu: 27.03.2021 r.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence. Bone metastases (hormone refractory prostate cancer) - denosumab [ID405]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag300>
Data ostatniego dostępu: 27.03.2021 r.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Denosumab for preventing skeletal-related events in multiple myeloma (terminated appraisal). Technology appraisal [TA549]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta549>
Data ostatniego dostępu: 27.03.2021 r.
- NICE 2021** NICE Pathway. Preventing and managing complications of myeloma. Last updated: 03 March 2021.
Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma#path=view%3A/pathways/myeloma/preventing-and-managing-complications-of-myeloma.xml&content=view-node%3Anodes-bone-disease>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.

- NICE Breast Cancer 2021** NICE Pathway. Advanced breast cancer: managing complications. Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer#path=view%3A/pathways/advanced-breast-cancer/advanced-breast-cancer-managing-complications.xml&content=view-node%3Anodes-bone-metastases>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- NICE Lung Cancer 2020** NICE Pathway. Managing metastatic prostate cancer. Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer/supportive-and-palliative-care-for-lung-cancer#content=view-node%3Anodes-bone-metastases>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- NICE Prostate Cancer 2020** NICE Pathway. Managing metastatic prostate cancer. Dostępne online pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer#path=view%3A/pathways/prostate-cancer/managing-metastatic-prostate-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-treatment>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- NZPCT 2012** Prostate Cancer Taskforce. Diagnosis and Management of Prostate Cancer in New Zealand Men. Dostępne online pod adresem: <https://www.health.govt.nz/publication/diagnosis-and-management-prostate-cancer-new-zealand-men-recommendations-prostate-cancer-taskforce>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- Olesen 2021** Olesen TB, Andersen IT, Ording AG, Ehrenstein V, Seesaghur A, Helleberg C, Silkjær T, Hernandez RK, Niepel D, Abildgaard N. Use of bisphosphonates in multiple myeloma patients in Denmark, 2005-2015. Support Care Cancer. 2021 Jan 18. doi: 10.1007/s00520-020-05934-8. Epub ahead of print. PMID: 33458807.
- PBAC 2011** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab, solution for subcutaneous injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva® - July 2011. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-07/pbac-psd-denosumab-july11>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- PBAC 2012** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2012 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/positive-recommendations>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- PBAC 2018a** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab: Injection 120 mg in 1.7 mL; Xgeva®. Data publikacji: lipiec 2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Denosumab-psd-july-2018>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- PBAC 2018b** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab: Injection 120 mg in 1.7 mL; Xgeva®. Data publikacji: listopad 2018 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/Denosumab-psd-november-2018>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.

- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab: Injection 120 mg in 1.7 mL; Xgeva®. Data publikacji: lipiec 2019 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/denosumab-injection-120-mg-in-1.7-ml-xgeva>
Data ostatniego dostępu: 24.03.2021 r.
- Portenoy 2021** Portenoy RK, Dhingra LK. Overview of cancer pain syndromes. Data ostatniej aktualizacji: 18 czerwca 2019 r. Dostęp online w serwisie www.UpToDate.com
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- PTHIT 2020** Zalecenia dla chorych na szpiczaka plazmocytozowego w czasie epidemii wirusem SARS-CoV-2 powodującym chorobę COVID-19. Dostępne online pod adresem: <https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/koronawirus/id/3911-zalecenia-dla-chorych-na-szpiczaka-plazmocytozowego-w-czasie-epidemii-wirusem-sars-cov-2-powodujacym-chorobe-covid-19> Data ostatniego dostępu: 26.04.2021 r.
- PTOK Pierś 2020** Jassem J (red.), Krzakowski M (red.), Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senku-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.
- PTOK Płuca, Opłucna i Śródpiersie 2019** Krzakowski M (red.). Jassem J (red.), Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056
- PTOK Układ Moczowo-Płciowy 2013** Stelmach A (red.), Potemski P. (red.), Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
- PTU Gruczoł Krokowy 2011** Demkow T, Zdrojowy R, Sosnowski M, Wolski Z, Chłosta P, Borkowski T. Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne. Dostępne online pod adresem: <https://www.pturol.org.pl/Image/files/Guidelines%20WYTYCZNE%20rak%20stercza.pdf>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2021 r.
- PTU Pęcherz Moczowy 2013** Wolski Z, Antoniewicz AA, Kołodziej A, Matuszewski M, Sosnowski M. Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS); u chorych z rakami przejściowonabłonkowymi górnych dróg moczowych; u chorych z naciekającym mięśniówką i przerzutowym rakiem pęcherza moczowego; u chorych z pierwotnym rakiem cewki moczowej. Opracowane i przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne.
Dostępne online pod adresem: <http://pturol.org.pl/Image/files/Guidelines%20CA-LOSC%20.pdf>
Data ostatniego dostępu: 23.04.2021 r.
- Raje 2018** Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legiec W, Krejčí M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370-381.
- Ribi 2021** Ribi K, Thürlimann B, Schär C, Dietrich D, Cathomas R, Zurrer-Härdi U, von Briel T, Anchisi S, Bohanes P, Blum V, von Burg P, Mannhart M, Caspar CB, von Moos R, Mark M. Quality of life

and pain in patients with metastatic bone disease from solid tumors treated with bone-targeted agents- a real-world cross-sectional study from Switzerland (SAKK 95/16). *BMC Cancer*. 2021; 21(1):182.

- Roodman 2021** Roodman GD. Mechanisms of bone metastases. Data ostatniej aktualizacji: 23 lipca 2018 r. Dostęp online w serwisie www.UpToDate.com
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- Rove 2009** Rove KO, Crawford ED. Metastatic cancer in solid tumors and clinical outcome: skeletal-related events. *Oncology (Williston Park)*. 2009;23(14 Suppl 5):21-7.
Dostępne online pod adresem: <https://www.cancernetwork.com/view/metastatic-cancer-solid-tumors-and-clinical-outcome-skeletal-related-events>
Data ostatniego dostępu: 29.03.2021 r.
- Saad 2007** Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007 Oct 15;110(8):1860-7. DOI: 10.1002/cncr.22991
- SCA Breast Cancer 2012** Saskatchewan Cancer Agency. Breast Cancer Treatment Guidelines. Dostępne online pod adresem: <http://www.saskcancer.ca/health-professionals-article/clinical-practice-guidelines/breast-cancer>
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- SCA Prostate Cancer 2008** Saskatchewan Cancer Agency. SCA Clinical Practice Guideline For Prostate Cancer. Dostępne online pod adresem: http://www.saskcancer.ca/images/pdfs/health_professionals/clinical_resources/clinical_practice_guidelines/prostate_cancer/CPG%20Prostate.pdf
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.
- SEOM Bone Metastases 2016** Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, Seguí MÁ, Virizuela JA, Carmona A, Cassinello J, Isla D, Jara C, Martín M. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016 Dec;18(12):1243-1253. DOI: 10.1007/s12094-016-1590-1.
- SEOM Breast Cancer 2018** Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, Álvarez López I, Antolin Novoa S, Bellet Ezquerria M, López-Tarruella Cobo S. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):31-45. DOI: 10.1007/s12094-018-02010-w
- SEOM-SOGUG Prostate Cancer 2017** Cassinello J, Arranz JA, Piulats JM, Sánche zA, Pérez-Valderrama B, Mellado B, Climent MÁ, Olmos D, Carles J, Lázaro M. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol* (2018) 20:57–68. DOI: 10.1007/s12094-017-1783-2
- SEOM-SOGUG Prostate Cancer 2020** González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, Gonzalez-Billalabeitia E, Lorente D, Maroto JP, Arranz JA. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. DOI: 10.1007/s12094-021-02561-5
- SIOG Prostate Cancer 2019** Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, Oudard S, Payne H, Prentice M, Puts M, Aapro M, Droz JP. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *European Journal of Cancer* 116 (2019) 116-136. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.031

- SIOG Prostate Cancer 2019** Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, Oudard S, Payne H, rentice M, Puts M, Aapro M, Droz P. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *European Journal of Cancer* 116 (2019) 116e136. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.04.031
- SMC 2011** Scottish Medicines Consortium. Medicines advice – denosumab (Xgeva). SMC ID: 752/11. Data publikacji zaleceń: 12 grudnia 2011 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/denosumab-xgeva-nonsubmission-752-11/>
Data ostatniego dostępu: 22.03.2021 r.
- SMC 2018** Scottish Medicines Consortium. Medicines advice – denosumab (Xgeva). SMC ID: SMC2110. Date advice published: 13 August 2018.
Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/denosumab-xgeva-non-submission-smc2110/>
Data ostatniego dostępu: 26.04.2021 r.
- Stopeck 2010** Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 10;28(35):5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21060033.
- Stopeck 2020** Stopeck A, Brufsky A, Kennedy L, Bhatta S, Bhowmik D, Buchaan J, Despiegel N, Hechmati G. Cost-effectiveness of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *Journal of Medical Economics* 2020; 23(1): 37-47.
- Svensson 2017** Svensson E, Christiansen CF, Ulrichsen SP, et al. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. *BMJ Open*2017;7:e016022. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016022
- Tella 2018** Tella SH, Kommalapati A, Singhi RK. Cost-effectiveness in managing skeletal related events in breast cancer: a strategy of less-intense dosing schedule of bone modifying agents. *Transl Cancer Res.* 2018;7(Suppl 1):S81-S84.
- Terpos 2021** Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, Ntanasis-Stathopoulos I, Schjesvold F, de la Rubia J, Kyriakou C, Hillengass J, Zweegman S, Cavo M, Moreau P, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Munshi N, Durie B, Raje N, Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *The Lancet. Oncology* 2021; 22(3): e119–e130.
- van Moos 2017** von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *Eur J Cancer.* 2017;71:80-94.
- Wysocki 2012** Wysocki P. Modulatory obrotu kostnego w leczeniu chorych z przerzutami do kości. *Onkol. Prak. Klin.* 2012; 8(2): 76-83
- Yu 2020** Yu HM, Hoffe SE. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of bone metastasis in adults. Data ostatniej aktualizacji: 25 lipca 2019 r. Dostęp online w serwisie www.UpToDate.com
Data ostatniego dostępu: 09.04.2021 r.