



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Xgeva (denosumab)

w ramach programu lekowego:

„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)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.30.2021

Data ukończenia: 29 lipca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association Education and Research, Inc.
auto-HSCT	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation)
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BF	bisfosfoniany
BMA	leczenie modyfikujące metabolizm kości (ang. bone-modifying agents)
BSC	najlepsza opieka medyczna (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCO	Cancer Care Ontario
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CrCl	klirens kreatyniny
CRPC	rak prostaty odporny na kastrację (ang. castration-resistant prostate cancer)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DEN	denosumab
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	przeżycie wolne od zdarzenia (ang. event-free survival)
EHA	European Hematology Association
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. euro-quality of life questionnaire)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FEARS	FDA Adverse Events Reporting System
GL	guzy lite
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IMWG	Międzynarodowa Grupa ds. Szpiczaka (ang. International Myeloma Working Group)
IQR	rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartylowy (ang. interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JOA	Japanese Orthopedic Association
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology
JSRO	Japanese Society for Radiation Oncology
JUA	Japanese Urological Association
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. monoclonal gammopathy of undermined significance)
MSTS	Musculoskeletal Tumor Society
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCO	Netherlands Comprehensive Cancer Organization
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
ONJ	martwica kości szczęki i żuchwy, osteonekroza szczęki i żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBO	placebo
PCM	szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; ang. plasma cell myeloma)
PDD	przewidziana dzienna dawka (ang. prescribed daily dose)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression-free survival)
PGS	Polska Grupa Szpiczakowa

PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PPP	perspektywa płatnika publicznego
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDI	względna intensywność dawki
RGK	rak gruczołu krokowego
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz. U. z 2020 r., poz. 74)
RP	rak piersi
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	badanie radiologiczne
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMM	szpiczak bezobjawowy (tłący) (ang. smouldering multiple myeloma)
SRE	zdarzenie kostne (ang. skeletal-related event)
TEAEs	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TTOT	czas do zakończenia leczenia (ang. time to off treatment)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
VBA	język oprogramowania Visual Basic for Application
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response)

WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZOL / ZA	kwas zoledronowy

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	81
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	89
14.	Źródła.....	90
15.	Załączniki.....	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.05.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4300.330.2021.13.PBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 3, fiol. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „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)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda.
Holandia

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska, 145
02-715 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.05.2021 r., znak PLR.4300.330.2021.13.PBO (data wpływu do AOTMiT 21.05.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 3, fiol. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.06.2021 r., znak OT.4231.30.2021.KP.4 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.07.2021 r. pismem znak AOTMiT-05/2021 z dnia 14.07.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xgeva (denosumab) stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Xgeva (denosumab) stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Xgeva (denosumab) stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Xgeva (denosumab) stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 2021 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Xgeva (denosumab) stosowanego w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Xgeva (denosumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie wnioskodawcy AOTMiT-05/2021 z dnia 14.07.2021 r. (data wpływu do AOTMiT 14.07.2021 r.)

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 3, fiol. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024
Kod ATC	M05BX04
Substancja czynna	denosumab
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów; Leczenie dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytozy z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości
Dawkowanie	<p><u>Zapobieganie powłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości:</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię.</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</p>
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	RANKL występuje w postaci przezbłonowego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteo-klastów, 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 plazmocytozy. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór.

Źródło: ChPL Xgeva

W Polsce refundowany jest inny lek, zawierający tą samą substancję czynną: Prolia (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz.po 1 ml, kod EAN 05909990761647, we wskazaniach obejmujących leczenie osteoporozy oraz osteoporozy pomenopauzalnej – innych niż oceniane w przedmiotowym wniosku refundacyjnym.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 r. – EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 kwietnia 2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Zapobieganie powłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.</p> <p>Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.</p>
Status leku sierocego	nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymaganie przedłożeń okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania (PSUR). Podmiot odpowiedzialny zapewni, że zostanie wprowadzona karta przypominająca dla pacjenta dotycząca martwicy kości szczęki.
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Xgeva

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xgeva był kilkakrotnie przedmiotem oceny Agencji, w tym w następujących wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego:

- w ramach RDTL – 3 zlecenia obejmujące następujące wskazania:
 - hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0) – nr 265/2020 BIP AOTMiT;
 - rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego – nr 226/2020 BIP AOTMiT;
 - rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) – nr 34/2019 w BIP AOTMiT;
- AWA – 1 zlecenie dotyczące następującego wskazania:
 - zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE, skeletal-related events) u chorych na RGK (raka gruczołu krokowego) z przerzutami do kości – nr: 29/2012 w BIP AOTMiT.

Tabela 3. Rekomendacje, Stanowiska oraz Opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 306/2020 z dnia 16 listopada 2020 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab), (...) we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0). <u>Uzasadnienie:</u> Decyzja podjęta na podstawie analizy przedstawionych w opracowaniu Agencji dowodów naukowych.
Opinia AOTMiT nr 152/2020 z dnia 19 listopada 2020 r.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab) (...) we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0) w populacji pacjentów po leczeniu chirurgicznym usunięcia gruczołów przytarczyc, po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów i innych finansowanych leków stosowanych w normalizacji kalcemii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie:</u> Decyzja podjęta na podstawie OPR nr 306/2020 oraz analizy przedstawionych w opracowaniu Agencji dowodów naukowych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 280/2020 z dnia 19 października 2020 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab), (...) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego z przeciwwskazaniem do stosowania bisfosfonianów. <u>Uzasadnienie:</u> Decyzja podjęta na podstawie analizy przedstawionych w opracowaniu Agencji dowodów naukowych.
Opinia AOTMiT nr 137/2020 z dnia 21 października 2020 r.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab) (...) we wskazaniu: leczenie raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego po niepowodzeniu bisfosfonianów lub z przeciwwskazaniami do nich, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie:</u> Decyzja podjęta na podstawie OPR nr 280/2020 oraz analizy przedstawionych w opracowaniu Agencji dowodów naukowych.
Opinia Rady Przejrzystości nr 61/2019 z dnia 11 marca 2019 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), pod warunkiem przeciwwskazań do stosowania bifosfonianów i przewidywanym czasem przeżycia co najmniej 3 miesiące. <u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę (...) dowody kliniczne, rekomendacje ekspertów, relatywnie niski koszt technologii lekowej oraz skuteczność kliniczną, Rada pozytywnie opiniuje zasadność finansowania denosumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
Opinia AOTMiT nr 19/2019 z dnia 15 marca 2020 r.	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9).</p> <p>Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na możliwe korzyści ze stosowania denosumabu w ocenianym wskazaniu w porównaniu do bisfosfonianów, m.in. w zakresie redukcji ryzyka rozwinięcia się powikłań/zdarzeń kostnych czy wydłużenia czasu do ich pojawienia się. Badania nie dostarczają jednak wiarygodnych danych dot. jakości życia pacjentów. Ponadto, część badań włączonych do analizy (w zakresie skuteczności praktycznej) stanowiły badania retrospektywne, co ogranicza wnioskowanie na ich podstawie.</p> <p>Warto wskazać, że odnalezione wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie denosumabu jako leku modyfikującego metabolizm kostny, który zaleca się do stosowania u wszystkich pacjentów z przerzutami raka piersi do kości.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 61/2012 z dnia 3 września 2012 r.</p>	<p>Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE, skeletal-related events) u chorych na RGK (raka gruczołu krokowego) z przerzutami do kości, z uwagi na brak danych dotyczących efektywności kosztowej tej technologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznaje, że wyniki ostatnio opublikowanych randomizowanych badań klinicznych i ich metaanalizy dowodzą, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości Xgeva (denosumab) jest skuteczniejszy w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) od placebo i nieznacznie bardziej skuteczny niż jedyny skuteczny w tym zastosowaniu bisfosfonian, Zometa (kwas zoledronowy). Poprzednia opinia Rady uznała, że leczenie Zometą znajduje się powyżej progu efektywności kosztowej. Aktualny brak danych dotyczących efektywności kosztowej Xgevy w porównaniu z leczeniem objawowym uniemożliwia wydanie pozytywnej rekomendacji.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 51/2012 z dnia 3 września 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego w XGEVA (denosumab) (...) we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu XGEVA (denosumab) (...) we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości". Wyniki dostępnych randomizowanych badań klinicznych wskazują, że u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości Xgeva (denosumab) jest lekiem nieznacznie skuteczniejszym w zapobieganiu powikłaniom kostnym (SRE) w porównaniu do kwasu zoledronowego. Jednakże nie uzyskano potwierdzenia efektywności kosztowej preparatu Xgeva (denosumab) w porównaniu z leczeniem objawowym w przedmiotowym wskazaniu. Zdaniem Prezesa Agencji właściwa analiza problemu powinna obejmować kierunkową analizę obejmującą porównanie kosztów leczenia denosumabem vs leczenie objawowe. Wyniki takiej analizy byłyby użyteczne zwłaszcza w świetle danych, iż oceniana technologia nie wydłuża całkowitego przeżycia, a jedynie czas do pierwszego SRE oraz wielokrotnych SRE w porównaniu do leczenia kwasem zoledronowym.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

Komentarz analityka Agencji: należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z obwieszeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku, produkt leczniczy Xgeva (denosumab) (kod EAN: 05909990881789) był finansowany

ze środków publicznych w ramach katalogu C, we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D.48.0). Natomiast zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ (tj. z dnia 21.06.2021 r., aktualnym na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) aktualnie lek Xgeva (denosumab) nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu, w związku z czym [redacted].

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „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)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności wg ECOG 0-2; 3) rozpoznanie: <ol style="list-style-type: none"> a) uogólniony proces nowotworowy (IV stopień zaawansowania) – potwierdzone histologicznie lub cytologicznie nowotwory lite lub b) szpiczak plazmocytowy; 4) radiograficznie potwierdzona obecność: <ol style="list-style-type: none"> a) w przypadku nowotworów litych – co najmniej jednej zmiany przerzutowej do kości; lub b) w przypadku szpiczaka plazmocytoowego – co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany ogniskowej kości; 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>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 spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego w chwili rozpoczęcia leczenia.</p>
Kryteria uniemożliwiające udział w programie:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ciężka, nieleczona 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).
Określenie czasu leczenia w programie	Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<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.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1.2. Guzy lite: <ol style="list-style-type: none"> a) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie rozpoznania nowotworu złośliwego; b) potwierdzenie występowania co najmniej jednego osteolitycznego przerzutu do kości w badaniu obrazowym (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej); c) aktywność AIAT d) aktywność AspAT; e) stężenie bilirubiny; f) stężenie wapnia; g) stężenie kreatyniny; h) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym. 1.2. Szpiczak plazmocytowy

	<ul style="list-style-type: none"> a) potwierdzenie diagnozy szpiczaka plazmocytoowego zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej; 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.
Monitorowanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie stężenia: <ul style="list-style-type: none"> a) wapnia w surowicy <ul style="list-style-type: none"> - w ciągu 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki oraz następnie w sytuacji kiedy wystąpią objawy hipokalcemii. Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia chorych z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan chorego; 2) Inne badanie w razie wskazań klinicznych.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego: „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)” we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Produkt leczniczy Xgeva (denosumab) miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/ wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Zgodnie z obwieszeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku, refundacji w ramach katalogu C podlegała prezentacja produktu leczniczego Xgeva zawierająca 1 fiolkę a 120 mg (EAN 05909990881789), we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D.48.0). Natomiast zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ (tj. z dnia 21.06.2021 r., aktualnym na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) aktualnie żadna prezentacja leku Xgeva (denosumab) nie jest finansowana ze środków publicznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva obejmują również instrument dzielenia ryzyka. W ramach RSS

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), wskazał potencjalne problemy w związku ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu: „U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów w przedmiotowej sytuacji klinicznej wszystkie metody alternatywne (paliatywna radioterapia, radioizotopy i leki przeciwbólowe) są mniej skuteczne w opóźnieniu występowania poważnych zdarzeń kostnych.”

Ekspert wskazał również rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu: „Rozwiązaniami, które mogłyby poprawić sytuację w przedmiotowym wskazaniu, obejmują wcześniejsze wykrywanie w stadium bez uogólnienia nowotworowego oraz bardziej prawidłowe leczenie radykalne chorych na nowotwory.”

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Kości to jedno z najczęstszych miejsc, gdzie lokalizują się przerzuty nowotworowe. Bóle spowodowane uszkodzeniem kości w przebiegu choroby nowotworowej mogą pochodzić z naciekania tkanki kostnej przez rosnący nowotwór lub być spowodowane zniszczeniem kości wywołanym przez przerzuty. Przyczyny te stanowią około 85% przypadków dolegliwości bólowych w zaawansowanej chorobie nowotworowej.

Źródło: www.onkonet.pl, Medycyna Praktyczna, APD wnioskodawcy

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; ang. plasma cell myeloma, PCM) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Jest to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe.

Najczęstszym objawem jest ból kostny zlokalizowany w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, rzadziej czaszce i kościach długich, wywołany przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. złamania kompresyjne kręgów).

Źródło: Jamroziak 2020, Medycyna Praktyczna, APD wnioskodawcy

Klasyfikacja

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

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-odbytnicze, 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).

Według klasyfikacji ICD-11 przerzuty nowotworów złośliwych do kości opisywane są kodem 2E03 (ICD-11 2020).

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

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).

Epidemiologia

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

Kości są trzecim (po wątrobie i płucach) najczęstszą lokalizacją przerzutów nowotworowych. Częstość występowania przerzutów kostnych jest zróżnicowana w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego.

Nie odnaleziono szczegółowych danych ani badań naukowych dotyczących częstości następowania przerzutów poszczególnych nowotworów złośliwych do kości odnoszących się do populacji polskiej. Według polskich wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów z rakiem płuca, przerzuty kostne występują u 30-40% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

W badaniu u pacjentów z USA najczęstsze występowanie przerzutów do kości zaobserwowano w przypadku nowotworów gruczołu krokowego i płuca. 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.

Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości należą m.in. rak prostaty (80%), rak płuca i rak piersi (50%), rak nerki, rak jajnika, rak tarczycy, rak żołądka. Rak prostaty daje przerzuty typu osteosklerotycznego, rak piersi i chłoniaki typu osteosklerotycznego i osteolitycznego, zaś pozostałe nowotwory zazwyczaj typu osteolitycznego.

Dla wszystkich podtypów nowotworów z częstymi przerzutami do kości, 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.

Źródło: Yu 2020, Hernandez 2018, KRN, PTOK

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1-2% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B.

Źródło: Giannopoulos 2021, Jamroziak 2020

Rokowanie

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

Obecność przerzutów w kościach może prowadzić do występowania zdarzeń kostnych (ang. skeletal-related event, SRE), do których zalicza się 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.

Ogółem rokowanie pacjentów z przerzutami kostnymi jest złe, a przeżycia 5-letnie w większości przypadków nie przekracza kilku procent. Najlepsze rokowanie dotyczące 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.

Źródło: Saad 2007, APD wnioskodawcy

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

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. Terapia umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

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.

Źródło: Giannopoulos 2021, Medycyna Praktyczna, APD wnioskodawcy

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję.

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego

Guzy lite (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5) z przerzutami do kości			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej			
„2 500 – ogólna liczba żyjących chorych na nowotwory lite w IV stopniu zaawansowania z przerzutami w kościach	„2 000 – liczba żyjących chorych na nowotwory lite w IV stopniu zaawansowania z przerzutami w kościach oraz	„80% (około 1 600 chorych)”	„Oszacowanie własne na podstawie częstości rozpoznawania przedmiotowej

oraz przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów w celu zapobiegania poważnym zdarzeniom kostnym."	przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów w celu zapobiegania poważnym zdarzeniom kostnym z w/w rozpoznaniem ustalonym w ciągu roku."		sytuacji klinicznej oraz wyników prospektywnych analiz."
--	---	--	--

W przekazanej AOTMiT opinii, prof. Krzakowski nie odniósł się do subpopulacji PCM.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO);
- American Urological Association Education and Research, Inc. (AUA);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- European School of Oncology (ESO);
- Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) i American Society of Clinical Oncology (ASCO);
- Netherlands Comprehensive Cancer Organization (NCCO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- 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).

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.06.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2019 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rak płuca – leczenie wspomagające w przerzutach kostnych</u></p> <p>Przerzuty w kościach występują u 30–40% chorych na NDRP. Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może zapobiegać występowaniu powikłań kostnych lub je opóźniać. Analiza podgrup w podobnym badaniu z użyciem denosumabu w różnych nowotworach, oprócz efektu antyosteolitycznego, wykazała również wydłużenie czasu przeżycia w podgrupie chorych na NDRP.</p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego. (I, B)</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i / lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2018 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rak piersi – leczenie wspomagające w przerzutach kostnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z przerzutami do kości od momentu rozpoznania należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniany, denosumab). (I, A) • Podstawą kwalifikacji do stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny jest rozpoznanie przerzutów w kościach w badaniu radiologicznym (RTG, TK). Leków tych nie należy stosować na podstawie stwierdzenia zmian wyłącznie w scyntygrafii. (II, A) • Leki modyfikujące metabolizm kostny można łączyć z leczeniem przeciwnowotworowym. (III, A) • Leki modyfikujące metabolizm kostny należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. (II, A) • Przed rozpoczęciem stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy przeprowadzić sanację jamy ustnej. (IV, A) • Podczas stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy w miarę możliwości unikać zabiegów dentystrycznych naruszających ciągłość błony śluzowej. W przypadku konieczności wykonania takiego zabiegu należy przerwać stosowanie bisfosfonianów na co najmniej 4 tygodnie przed i 4 tygodnie po zabiegu. Co 2–3 miesiące należy oceniać wydolność nerek (stężenie kreatyniny), a w przypadku podejrzenia martwicy kości żuchwy i/lub szczęki wykonać badanie jamy ustnej oraz panoramiczne zdjęcie RTG. (IV, A) <p><i>Jakość naukowych dowodów: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i / lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.</i></p>
<p>PTOK 2013 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące zapobiegania powikłaniom kostnym w przerzutowym raku gruczołu krokowego opornego na kastrację</u></p> <p>W zapobieganiu powikłaniom kostnym rekomenduje się kwas zoledronowy stosowany w dawce 4 mg i.v. co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym HTH). Lek ten opóźnia wystąpienie niepożądanych zdarzeń kostnych (różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kregów). Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia kwasem zoledronowym występują u 33% chorych wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu. Leczenie bisfosfonianem nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego i na jakość życia chorych. Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek.</p> <p>Denosumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora RANK, w porównaniu z kwasem zoledronowym wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana: 21 i 17 miesięcy), nie wpływając na parametry przeżycia lub jakość życia. U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13% wobec 6%). Lek stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie. Denosumab w porównaniu z placebo nieznacznie opóźnia wystąpienie przerzutów do kości (mediana: 29,5 i 25,2 miesiąca) u chorych na opornego na kastrację RGK bez obecności przerzutów, jednak nie wpływa na czas przeżycia całkowitego (mediana: 43,9 i 44,8 miesiąca). W przytoczonych przez autorów rekomendacji badaniach wykazano, iż u około 5% osób leczonych tym lekiem wystąpiła martwica kości szczęki.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące zdrowia kości u pacjentów z nowotworami</u></p> <p>Terapia za pomocą kwasu zoledronowego lub denosumabu powinna być rozpoczęta u wszystkich pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości, niezależnie od występowania objawów przerzutów do kości. (I, A)</p> <p>Terapia za pomocą leków modyfikujących metabolizm kostny powinna być rozpoczęta od momentu wykrycia przerzutów nowotworowych do kości. Ich stosowanie powinno być rozważane przez cały okres trwania choroby. (III, A)</p> <p>Terapia za pomocą kwasu zoledronowego lub denosumabu jest zalecana do stosowania u wszystkich pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty i przerzutami do kości, niezależnie od występowania objawów przerzutów do kości. (I, A)</p> <p>Terapia za pomocą kwasu zoledronowego lub denosumabu jest zalecana do stosowania u wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, nerki lub innymi litymi nowotworami, których przewidywany czas przeżycia przekracza 3 miesiące i którzy mają klinicznie istotne przerzuty do kości. (I, B)</p> <p>Terapię bisfosfonianami u pacjentów z remisją można przerwać po 2 latach. (II, B)</p> <p>U większości pacjentów leczonych kwasem zoledronowym można zmniejszyć częstotliwość podawania leku po 3-6 miesięcznej terapii „raz na 4 tygodnie” na „raz na 12 tygodni”. (I, B)</p> <p>Denosumab powinien być podawany raz na 4 tygodnie. Wydłużenie czasu pomiędzy podaniami nie może być aktualnie zalecane. (III, D)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Przerwanie terapii po dowolnym czasie nie jest zalecane. Wyjątek mogą stanowić pacjenci z wieloma przerzutami do kości w stanie remisji (ang. patients with oligometastatic bone disease in disease remission). (V, D)</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii za pomocą leków modyfikujących metabolizm kostny należy przeprowadzić u pacjentów ocenę stomatologiczną i jeżeli jest to możliwe wykonać konieczne zabiegi inwazyjne. (III, A)</p> <p>W trakcie terapii zalecane jest przyjmowanie witaminy D oraz wapnia w celu zachowania właściwego poziomu wapnia w surowicy krwi. (I, A)</p> <p>U pacjentów przerywających terapię denosumabem na dłużej niż 6 miesięcy, w celu zapobieżenia osteomalacji, zalecane jest przyjmowanie bisfosfonianów (np.: kwas zoledronowy). (III, B)</p> <p>U pacjentek we wczesnej fazie raka piersi, który uznano za obciążony znacznym ryzykiem nawrotu, po menopauzie oraz przed menopauzą, które są leczone za pomocą analogów gonadoliberyny, jest rekomendowana adjuwantowa terapia bisfosfonianami (np.: kwas zoledronowy, kwas, kwas kłodronowy, kwas ibandronowy). (I, A)</p> <p>Terapia powinna być rozpoczęta jednocześnie z (neo)adjuwantową chemioterapią (jeżeli jest właściwa) i powinna trwać 2-5 lat. (I, A)</p> <p>Terapia bisfosfonianami jako lekami modyfikującymi przebieg choroby nie jest zalecana u pacjentek przed menopauzą we wczesnej fazie raka piersi (nie przyjmujących analogów gonadoliberyny) oraz u kobiet i mężczyzn z innymi łagodnymi nowotworami. (I, E)</p> <p>Denosumab nie jest rekomendowany do podawania w celu zapobiegania powstaniu przerzutów. (I, D)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</i></p>
<p>MSTS/ASTRO/ASCO 2019 USA</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutów nowotworowych lokalizujących się w kości udowej</u></p> <p>Wobec braku wiarygodnych dowodów, zdaniem grupy roboczej, stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny, może pomóc w zmniejszeniu częstości złamań kości udowej u pacjentów z rakiem przerzutowym lub szpiczakiem mnogim i zmianami kostnymi. (Konsensus ekspertów)</p> <p>Klinicyści powinni rozważyć zmniejszenie częstości podawania kwasu zoledronowego do 12 tygodni (w porównaniu ze standardowym odstępem 4-tygodniowym), ponieważ wiąże się to z równoważnymi wynikami pod względem zapobiegania SRE i podobną częstością występowania działań niepożądanych u pacjentów z rakiem przerzutowym lub szpiczakiem mnogim. Klinicyści powinni rozważyć długoterminowe stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny w celu ograniczenia zdarzeń związanych z układem kostnym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. (Silna rekomendacja)</p> <p>Wobec braku wiarygodnych dowodów, zdaniem grupy roboczej, stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny należy rozważyć u pacjentów z rakiem przerzutowym lub szpiczakiem mnogim ze zmianami kostnymi, które zwiększają ryzyko wystąpienia złamania, niezależnie od histologii nowotworu. (Konsensus ekspertów)</p> <p><i>Stopnie rekomendacji: Konsensus ekspertów – w związku z brakiem wiarygodnych dowodów, grupa ekspertów opracowująca wytyczne praktyki klinicznej wydaje zalecenie na podstawie własnego doświadczenia; Słaba rekomendacja – wydana na podstawie wyników z dwóch lub większej liczby badań „niskiej” jakości lub jednego badania „umiarkowanej jakości, których kierunek jest zgodny z wydaną rekomendacją (za lub przeciw interwencji); Umiarkowana rekomendacja – wydana na podstawie wyników z dwóch lub większej liczby badań „umiarkowanej” jakości, których kierunek jest zgodny z wydaną rekomendacją (za lub przeciw interwencji); Silna rekomendacja – wydana na podstawie wyników z dwóch lub większej liczby badań „wysokiej” jakości, których kierunek jest zgodny z wydaną rekomendacją (za lub przeciw interwencji).</i></p>
<p>SEOM 2016 (Hiszpania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przerzutami nowotworów litych do kości</u></p> <p>Największą aktywność spośród bisfosfonianów w zapobieganiu występowania przerzutów nowotworowych do kości wykazuje kwas zoledronowy (dotyczy nowotworów piersi, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, raka płuc i innych nowotworów litych). U pacjentów z zdiagnozowanymi przerzutami powinien być podawany w dawce 4 mg iv co 3 lub 4 tygodnie, niezależnie od występowania objawów. Leczenie należy kontynuować przez cały okres trwania choroby. W przerzutowym raku piersi można rozważyć dawkę 4 mg co 12 tygodni.</p> <p>Terapia za pomocą denosumabu jest skuteczniejsza oraz łatwiejsza w zastosowaniu względem kwasu zoledronowego w opóźnianiu oraz zapobieganiu wystąpienia chorobowości ze strony przerzutów kostnych. Dawka denosumabu nie musi być modyfikowana u pacjentów z niewydolnością nerek.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>JSMO 2016 (Japonia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono szczegółowe informacje o konfliktach interesów poszczególnych autorów.</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przerzutami nowotworów do kości</u></p> <p>Stosowanie kwasu zoledronowego i denosumabu przynosi korzyści u pacjentów z przerzutami raka płuca do kości; niezależnie od występowania objawów. (Zalecenie silne, jakość dowodów A)</p> <p>Stosowanie kwasu zoledronowego, kwasu pamidronowego oraz denosumabu przynosi korzyści u chorych z rakiem piersi z przerzutami do kości. (Zalecenie silne, jakość dowodów A)</p> <p>Stosowanie kwasu zoledronowego oraz denosumabu przynosi korzyści u pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami do kości. (Zalecenie silne, jakość dowodów A)</p> <p>Stosowanie bisfosfonianów przynosi korzyści u pacjentów ze zmianami kostnymi w przebiegu szpiczaka plazmocytozy. (Zalecenie silne, jakość dowodów A)</p> <p><i>Siła rekomendacji: silna, słaba (brak wyjaśnienia szczegółowych kryteriów przyznania rekomendacji o danej sile) lub konsensus (>70% głosujących jednomyślnie)</i></p> <p><i>Poziom dowodów: A – wysoka wiarygodność dowodów; D – wyłącznie spekulacje (B oraz C – brak wyjaśnienia szczegółowych kryteriów nadania poziomu dowodu)</i></p>

W żadnej z odnalezionych rekomendacji klinicznej nie odniesiono się bezpośrednio do populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego – leczenie dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych **w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów**. W odnalezionych dokumentach odnoszono się ogólnie do występowania przerzutów guzów litych do kości i zalecają one stosowanie bisfosfonianów (głównie kwas zoledronowy) lub **denosumabu**. Leczenie powinno zostać rozpoczęte niezależnie od występowania objawów od zdiagnozowanych przerzutów kostnych. W części wytycznych wskazano, iż **denosumab** może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek (przeciwwskazanie do stosowania bisfosfonianów).

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGS);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- European Society for Medical Oncology (ESMO);
- European School of Oncology (ESO);
- Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) i American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Wyszukiwanie przeprowadzono 28.06.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PGS 2021 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy</u></p> <p>ZALECENIA SZCZEGÓŁOWE DOTYCZĄCE LECZENIA BISFOSFONIANAMI</p> <p>1. Zaleca się stosowanie następujących bisfosfonianów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas zoledronowy 4 mg i.v. co 3-4 tygodnie. <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas pamidronowy 30-90 mg i.v. co 3-4 tygodnie. <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas klodronowy 1600 mg/dz (2 x 800 mg) p.o. a la longue, zalecany tylko u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować bisfosfonianów dożylnie. <p>2. Leczenie bisfosfonianami powinno być wdrożone u wszystkich chorych na SzP, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii (objawowy szpiczak plazmocytowy), w tym u chorych bez radiograficznie</p>

	<p>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.</p> <p>3. Ze względu na brak wystarczających danych obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania bisfosfonianów u chorych ze szpiczakiem niewymagającym chemioterapii (MGUS i bezobjawowy szpiczak plazmocytowy). 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.</p> <p>4. U chorych z upośledzoną czynnością nerek zaleca się redukcję dawek bisfosfonianów lub odstąpienie od stosowania tych leków, zależnie od stopnia niewydolności.</p> <p>5. Chorzy leczeni bisfosfonianami mają zwiększone ryzyko martwicy kości szczęki. W celu prewencji tego powikłania wskazane jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i></p>
<p>PTOK 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wtyczne dotyczące leczenia szpiczaka plazmocytozy</u></p> <p>Występowanie powikłań kostnych w przebiegu PCM wpływa negatywnie na jakość życia chorych. Możliwości leczenia 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.</p> <p>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 bortezombu 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.</p> <p>W związku z możliwością wystąpienia powikłań, w tym szczególnie niewydolności nerek, hipokalcemii i martwicy kości szczękowej, w okresie leczenia bisfosfonianami wskazane jest: monitorowanie funkcji nerek i stężenia wapnia w surowicy, przestrzeganie higieny jamy ustnej oraz unikanie większych zabiegów dentystrycznych. (IVA) Jeżeli istnieje konieczność wykonania inwazyjnego zabiegu stomatologicznego, należy wstrzymać terapię bisfosfonianami na 2 miesiące przed taką procedurą i wdrożyć ponownie 2 miesiące po niej. Czas trwania leczenia bisfosfonianami nie jest dokładnie ustalony, ale najczęściej przyjmuje się 2 lub 3 lata z możliwością kontynuacji leczenia bezterminowo. W przypadku nawrotu PCM należy ponownie rozpocząć podawanie tych leków.</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i / lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – wskazania określone indywidualnie.</i></p>
<p>IMWG 2021 (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> otrzymane honorarium m.in. od <u>Amgen</u></p>	<p><u>Wtyczne dotyczące leczenia choroby kości w przebiegu szpiczaka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisfosfoniany <p>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.</p> <p>Chorym z objawowym PCM zaleca się kwas zoledronowy w dawce 4 mg i.v. co 3–4 tygodnie (15 min infuzja) lub kwas pamidronowy w dawce 30-90 mg i.v. co 3–4 tygodnie (45 min infuzja dla 30 mg, 2h infuzja dla 90 mg). (A)</p> <p>Poza bardziej wygodnym schematem dawkowania, kwas zoledronowy może być preferowany względem kwasu pamidronowego również ze względu na istotny wpływ kwasu zoledronowego na obniżenie śmiertelności. (B)</p> <p>Kwas zoledronowy jest preferowany względem kwasu klodronianowego ze względu na istotny wpływ kwasu zoledronowego na obniżenie ryzyka wystąpienia SRE oraz obniżenie śmiertelności, zwłaszcza u pacjentów z nowo zdiagnozowanym PCM oraz PCM z zajęciem kości w momencie diagnozy. (A)</p>

	<p>Tylko kwas zoledronowy w porównaniu do placebo lub braku leczenia, wykazał jednocześnie pozytywny wpływ na PFS i OS pacjentów. (A)</p> <p>Kwas zoledronowy należy podawać co miesiąc, przez co najmniej 12 miesięcy. (B)</p> <p>Jeśli po 12 miesiącach terapii kwasem zoledronowym nie osiągnięto bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, należy kontynuować leczenie, aż do uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi całkowitej. (D)</p> <p>Jeżeli po przerwaniu terapii kwasem zoledronowym lub kwasem pamidronowym nastąpi nawrót choroby (na podstawie parametrów biochemicznych), należy wznowić terapię w celu obniżenia ryzyka wystąpienia nowych SRE w trakcie nawrotu choroby. (B)</p> <p>Wszyscy pacjenci leczeni za pomocą bisfosfonianów powinni otrzymywać suplementy wapnia oraz witaminy D (A), w przypadku występowania hiperkalcemii dopiero po znormalizowaniu poziomu wapnia.</p> <p>U pacjentów należy monitorować poziomy następujących parametrów: klirens kreatyniny, elektrolity w surowicy i albuminę w moczu (tyko pacjenci leczeni kwasem pamidronowym) i w razie potrzeby należy odpowiednio dostosować dawki bisfosfonianów. (A)</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy przeprowadzić kompleksową diagnostykę stomatologiczną oraz wykonać wszelkie niezbędne zabiegi inwazyjne. (C)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Denosumab <p>Denosumab jest rekomendowany nowozdiagnozowanym chorym na PCM (A) oraz chorym z nawrotem lub opornością na leczenie z potwierdzoną obecnością zmian kostnych. (B)</p> <p>Zastosowanie denosumabu oraz kwasu zoledronowego wiąże się z takim samym efektem klinicznym w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia powłkań kostnych od momentu diagnozy PCM. (A)</p> <p>Stosowanie denosumabu może wydłużyć czas wolny od progresji choroby u nowozdiagnozowanych chorych na PCM kwalifikujących się do auto-HSCT. (B)</p> <p>Denosumab jest pierwszą opcją leczenia pacjentów z PCM i niewydolnością nerek. (B)</p> <p>Zastosowanie denosumabu można rozważyć u chorych z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, pod warunkiem ścisłego monitorowania. (D)</p> <p>Denosumab może być zastosowany u chorych z hiperkalcemią, zwłaszcza u pacjentów opornych na leczenie kwasem zoledronowy. (B)</p> <p>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)</p> <p><i>Siła rekomendacji: Silna rekomendacja – polecane; Słaba rekomendacja – Sugerowane</i></p> <p><i>Poziom dowodów: A – Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne wysokiej jakości (na przykład obliczenie wielkości próby, schemat blokowy włączenia pacjenta, analiza intencji leczenia, wystarczająca wielkość próby); B – Randomizowane badanie kliniczne o niższej jakości (np. Tylko z pojedynczą ślepą próbą, ograniczona wielkość próby: co najmniej 15 pacjentów na grupę badaną); C – Badanie porównawcze z poważnymi ograniczeniami metodologicznymi (na przykład brak zaślepienia, bardzo mała wielkość próby, brak randomizacji) lub duże retrospektywne badania obserwacyjne; D – Zaczepnięte z istniejącego dokumentu konsensusu lub oświadczenia opartego na głosowaniu opinii ekspertów podczas konferencji konsensusu.</i></p>
<p>NCCN v7.2021 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Onkologiczne wytyczne kliniczne NCCN – Szpiczak mnogi (plazmocytowy)</u></p> <p>Wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię PCM powinni otrzymywać jednocześnie bisfosfoniany (kategoria 1) lub denosumab. W badaniach RCT wykazano równoważne działanie kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego w obniżaniu ryzyka wystąpienia SRE. U pacjentów z niewydolnością nerek lekiem z wyboru jest denosumab.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić diagnostykę stomatologiczną.</p> <p>U pacjentów leczonych bisfosfonianami należy monitorować funkcje nerek.</p> <p>U pacjentów należy monitorować wystąpienie osteonekrozy żuchwy.</p> <p>Leczenie za pomocą bisfosfonianów i denosumabu powinno trwać 2 lata. Schemat dawkowania (co miesiąc lub co 3 miesiące) należy dobrać indywidualnie na podstawie charakterystyki pacjenta oraz odpowiedzi na leczenie.</p> <p><i>Siła rekomendacji: Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p>
<p>EHA ESMO 2021 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> otrzymane honorarium m. in. od Amgen</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej EHA-ESMO dotyczące diagnozy i postępowania w leczeniu szpiczaka mnogiego (plazmocytowego)</u></p> <p>Wszystkim pacjentom rozpoczynającym terapię PCM z osteolizą zaleca się stosowanie leków zapobiegających resorpcji kości np. kwasu zoledronowego lub denosumabu. Do leczenia kwalifikują się również chorzy, u których nie stwierdza się zmian kostnych w obrazie RT. (I, A)</p>

	<p>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)</p> <p>Terapia kwasem zoledronowym trwająca ponad 2 lata powinna być stosowana jedynie u pacjentów, którzy w czasie wcześniejszej terapii nie uzyskali odpowiedzi częściowej. U pacjentów którzy uzyskali odpowiedź częściową lub bardzo dobrą odpowiedź częściową terapia kwasem zoledronowym powinna trwać 12-24 miesiące. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby należy wznowić terapię kwasem zoledronowy. (I, A)</p> <p>W przypadku wystąpienia martwicy żuchwy należy przerwać terapię kwasem zoledronowym lub denosumabem. Leczenie można wznowić po wyleczeniu martwicy żuchwy. (II, B – konsensus panelu ekspertów)</p> <p>Nie zaleca się podawania bisfosfonianów chorym z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min – opcją z wyboru u tych chorych jest denosumab. (II, B)</p> <p>Terapia denosumabem powinna być ciągła. Zaprzestanie terapii denosumabem jest problematyczne ze względu na brak danych na temat właściwego sposobu zaprzestania terapii u pacjentów z PCM. Do czasu uzyskania tych danych, aby zapobiec zjawisku odbicia, po zaprzestaniu terapii denosumabem należy przez 6-9 miesięcy podawać kwas zoledronowy. (III, B)</p> <p>Pacjenci leczeni za pomocą bisfosfonianów lub denosumabu muszą otrzymywać suplementację witaminy D oraz wapnia. (I, A)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A – silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B – silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E – silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane).</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> otrzymane honorarium m. in. od Amgen</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące zdrowia kości u pacjentów z nowotworami</u></p> <p>Terapia za pomocą kwasu zoledronowego, kwasu pamidronowego lub denosumabu powinna zostać rozpoczęta w chwili rozpoznania szpiczaka plazmocytozy. (I, A)</p> <p>U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy oraz niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) terapią pierwszego wyboru jest denosumab. (I, A)</p> <p>Terapię bisfosfonianami u pacjentów z remisją można przerwać po 2 latach. (II, B)</p> <p>U większości pacjentów leczonych kwasem zoledronowym można zmniejszyć częstotliwość podawania leku po 3-6 miesięcznej terapii „raz na 4 tygodnie” na „raz na 12 tygodni”. (I, B)</p> <p>Denosumab powinien być podawany raz na 4 tygodnie. Wydłużenie czasu pomiędzy podaniami nie może być aktualnie zalecane. (III, D)</p> <p>Przerwanie terapii po dowolnym czasie nie jest zalecane. Wyjątek mogą stanowić pacjenci z wieloma przerzutami do kości w stanie remisji (ang. patients with oligometastatic bone disease in disease remission). (V, D)</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii za pomocą leków modyfikujących metabolizm kostny należy przeprowadzić u pacjentów ocenę stomatologiczną i jeżeli jest to możliwe wykonać konieczne zabiegi inwazyjne. (III, A)</p> <p>W trakcie terapii zalecane jest przyjmowanie witaminy D oraz wapnia w celu zachowania właściwego poziomu wapnia w surowicy krwi. (I, A)</p> <p>U pacjentów przerywających terapię denosumabem na dłużej niż 6 miesięcy, w celu zapobieżenia osteolizie, zalecane jest przyjmowanie bisfosfonianów (np.: kwas zoledronowy). (III, B)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Stopień rekomendacji: A – silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B – silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E – silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane).</i></p>
<p>MSTS/ASTRO/ASCO 2019 USA <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutów nowotworowych lokalizujących się w kości udowej</u></p> <p>Wobec braku wiarygodnych dowodów, zdaniem grupy roboczej, stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny, może pomóc w zmniejszeniu częstości złamań kości udowej u pacjentów z rakiem przerzutowym lub szpiczakiem mnogim i zmianami kostnymi. (konsensus ekspertów)</p> <p>Klinicyści powinni rozważyć zmniejszenie częstości podawania kwasu zoledronowego do 12 tygodni (w porównaniu ze standardowym odstępem 4-tygodniowym), ponieważ wiąże się to z równoważnymi wynikami</p>

	<p>pod względem zapobiegania SRE i podobną częstością występowania działań niepożądanych u pacjentów z rakiem przerzutowym lub szpiczakiem mnogim. Klinicyści powinni rozważyć długoterminowe stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny w celu ograniczenia zdarzeń związanych z układem kostnym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. (silna rekomendacja)</p> <p>Wobec braku wiarygodnych dowodów, zdaniem grupy roboczej, stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny należy rozważyć u pacjentów z rakiem przerzutowym lub szpiczakiem mnogim ze zmianami kostnymi, które zwiększają ryzyko wystąpienia złamania, niezależnie od histologii nowotworu. (konsensus ekspertów)</p> <p><i>Stopnie rekomendacji: Konsensus ekspertów – w związku z brakiem wiarygodnych dowodów, grupa ekspertów opracowująca wytyczne praktyki klinicznej wydaje zalecenie na podstawie własnego doświadczenia; Słaba rekomendacja – wydana na podstawie wyników z dwóch lub większej liczby badań „niskiej” jakości lub jednego badania „umiarkowanej jakości, których kierunek jest zgodny z wydaną rekomendacją (za lub przeciw interwencji); Umiarkowana rekomendacja – wydana na podstawie wyników z dwóch lub większej liczby badań „umiarkowanej” jakości, których kierunek jest zgodny z wydaną rekomendacją (za lub przeciw interwencji); Silna rekomendacja – wydana na podstawie wyników z dwóch lub większej liczby badań „wysokiej” jakości, których kierunek jest zgodny z wydaną rekomendacją (za lub przeciw interwencji).</i></p>
--	--

W odnalezionych wytycznych wskazywano, że profilaktyką i leczeniem powikłań kostnych należy objąć wszystkich chorych na aktywną postać PCM. Część środowisk eksperckich wskazuje na zasadność rozpoczęcia podawania leków zapobiegających resorpcji kości także u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych. Wytyczne zalecają leczenie za pomocą bisfosfonianów (kwas zoledronowy, kwas pamidronowy i kwas kłodronowy) oraz denosumabem. Bisfosfoniany nie powinny być stosowane lub należy obniżyć ich dawkę u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Leczeniem z wyboru u chorych z zaburzeniami funkcji lub niewydolnością nerek jest denosumab. W części wytycznych wskazywano na przewagę denosumabu nad kwasem zoledronowym w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia powikłań kostnych oraz wydłużeniem PFS.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymało się jedną odpowiedź, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Guzy lite (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5) z przerzutami do kości	
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
Technologie opcjonalne	„Jedyną możliwością leczenia – w przypadku chorych w przedmiotowej sytuacji klinicznej (tzn. przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów) – jest postępowanie objawowe (w tym – stosowanie radioterapii paliatywnej, radioizotopów oraz leków przeciwbólowych). Wymienione metody leczenia są mniej skuteczne w zapobieganiu zdarzeniom kostnym w związku z przerzutami w kościach. Stosowanie paliatywnej radioterapii i leków przeciwbólowych jest tańsze, natomiast droższą metodą jest stosowanie radioizotopów (dodatkowo - stosowanie radioizotopów ma ograniczone wskazania).”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Największe korzyści – możliwe do uzyskania w następstwie stosowania denosumabu w przedmiotowej sytuacji klinicznej – dotyczą chorych na raka piersi i raka gruczołu krokowego oraz – w mniejszym stopniu – raka płuca.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Grupą chorych, u których nie udowodniono w sposób przekonujący korzyści w następstwie stosowania denosumabu, stanowią chorzy z przerzutami kostnymi w przebiegu nowotworów narządów głowy, szyi, nerki oraz układu pokarmowego.”

W przekazanej AOTMiT opinii, prof. Krzakowski nie odniósł się do subpopulacji PCM.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2021.44), w ramach załącznika A. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” oraz załącznika C. „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań

i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest:

- kwas zoledronowy.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu – kwas zoledronowy

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Załącznik A. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”							
Osporil, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1 fiol.po 100 ml	05909991228392	91,80	96,39	107,33	ryczałt	5,47
Zerlinda, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1 worek po 100 ml	05909991103163	94,82	99,56	107,33	ryczałt	8,65
Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol. (5 ml)	05055565711958	83,16	87,32	100,53	ryczałt	3,20
Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.po 5 ml	05909990975730	83,16	87,32	100,53	ryczałt	3,20
Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	4 fiol. (5 ml)	05909990975747	365,04	383,29	405,20	ryczałt	3,20
Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.po 5 ml	05909990948994	89,64	94,12	107,33	ryczałt	3,20
Załącznik C. „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”							
Osporil, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml	1 fiol.po 100 ml	05909991228392	91,80	96,39	94,12	bezpłatny	0
Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.	05055565711958	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0
Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml	1 fiol.po 5 ml	05909990948994	89,64	94,12	94,12	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analizy Agencji
<i>Leczenie dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów</i>		
BSC i/lub placebo (w badaniach)	<p>Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na trzy główne rodzaje terapii możliwe do zastosowania u chorych z przerzutami z nowotworów litych do kości: bisfosfoniany (...), denosumab oraz stosowanie radiofarmaceutyków (najczęściej rad-223). Należy jednak zaznaczyć, że leczenie radiofarmaceutykami, (...), 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 równoległe 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.</p> <p>Jednocześnie zgodnie ze wnioskowanym programem lekowym do programu lekowego będą mogli zostać zakwalifikowani chorzy z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do zastosowania bisfosfonianów (...).</p> <p>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</p> <p style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100%; height: 1em;">[REDACTED]</p> <p>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).</p>	Wybór zasadny

<i>Leczenie dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości</i>		
Kwas zoledronowy BSC	<p>Zgodnie z zaleceniami krajowych i zagranicznych towarzystw naukowych wszyscy chorzy na aktywną postać szpiczaka plazmocytoowego powinni zostać objęci profilaktyką i leczeniem powikłań kostnych (...). Wytyczne kliniczne wskazują, że chorym należy podawać bisfosfoniany dożylnie – kwas zoledronowy (...) lub kwas pamidronowy (...) lub jeśli chory nie może przyjmować bisfosfonianów dożylnie podawany doustnie kwas klodronowy (...). Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej lekiem z wyboru powinien być kwas zoledronowy. (...) Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej są zgodnie z rzeczywistymi danymi NFZ oraz opinią ekspertów klinicznych wyrażoną w ankietach (...) – 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).</p> <p>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 (...), 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 трактование tego zapisu może wskazywać na brak objęcia refundacją chorych na szpiczaka plazmocytoowego z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości, która de facto nie jest przerzutem nowotworu. W opinii ekspertów klinicznych (...), kwas pamidronowy stosowany jest u nielicznych pacjentów (10%, max. 25%), na co ma wpływ zarówno wyższy koszt leku, jak i dłuższy czas podania w porównaniu do kwasu zoledronowego. Założenie to jest zgodne z danymi przekazanymi przez NFZ dla wszystkich wskazań (19,0 tys. pacjentów leczonych kwasem zoledronowym oraz 2,5 tys. – pamidronianem w 2020 r., co daje udział pamidronianu na poziomie 11%) (...).</p> <p>Pośród chorych na PCM bisfosfoniany nie mogą być podane pacjentom z upośledzoną czynnością nerek – CLcr < 60 ml/min (...) kwas zoledronowy nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem terapii, rozumianymi w tej populacji jako wartość CLcr < 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 [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>(...) komparatorami dla denosumabu w populacji chorych na PCM w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami 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).</p>	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena skuteczności klinicznej i 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.”

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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	Dzieci i młodzież Chorzy bez potwierdzonej radiograficznie co najmniej jednej zmiany przerzutowej do kości z guzów litych lub chorzy na PCM 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	Kryteria są zgodne z populacją wnioskowanego programu lekowego – brak uwag
Interwencja	denosumab (DEN) dawkowany zgodnie z ChPL Xgeva	inne interwencje	brak uwag
Komparatory	<u>Chorzy z przerzutami do kości z guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów:</u> najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO); <u>porównanie pośrednie:</u> badania porównujące kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo; <u>Chorzy na PCM:</u> bisfosfoniany (kwas zoledronowy/ZOL) dawkowany zgodnie z ChPL; w przypadku przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów: najlepsza opieka medyczna (+/- placebo/PBO); <u>porównanie pośrednie:</u> badania porównujące kwas zoledronowy z najlepszą opieką medyczną + placebo	Inne bisfosfoniany np. kwas pamidronowy, kwas kłodronowy Kwas zoledronowy/ZOL dawkowany niezgodnie z ChPL W przypadku badań włączanych do porównania pośredniego po stronie komparatorów w sytuacji nieodnalezienia prób versus najlepsza opieka medyczna + placebo dopuszczano badania prowadzone bez placebo	brak uwag
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE); liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem; współczynnik częstości występowania powikłań kostnych; jakość życia; bezpieczeństwo	Ocena farmakokinetyki/ farmoakodynamiki Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)	brak uwag
Typ badań	<u>Denosumab</u> – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej <u>Porównanie pośrednie (ZOL vs BSC+PBO)</u> – badania kliniczne	<u>Denosumab</u> – badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne <u>Porównanie pośrednie (ZOL vs BSC+PBO)</u> – badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej	Porównanie pośrednie (ZOL vs BSC+PBO) – badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej	
Inne kryteria	brak	brak	brak

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EmBase oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 15 kwietnia 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia. Wyszukiwanie przeprowadzono za pomocą zapytań odnoszących się do populacji, interwencji oraz komparatora. Przy wyszukiwaniu publikacji dla ocenianej interwencji uwzględniono wszystkie rodzaje publikacji (brak filtra), natomiast przy wyszukiwaniu publikacji dotyczących komparatora (ZOL) zastosowano filtr ograniczający wyniki do badań RCT (koniecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego ZOL vs DEN przez wspólną referencję BSC/PLC). W strategiach wnioskodawcy nie zastosowano żadnych innych filtrów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EmBase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 9 czerwca 2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 8 przeglądów systematycznych:
 - 5 dla guzów litych – Bozzo 2021, Ford 2013, Ford 2013a, Jakob 2020 i Wang 2015;
 - 3 dla PCM – Chen 2020, Chen 2021 i Hageman 2013;
- 14 pierwotnych badań:
 - 10 dla guzów litych:
 - 3 badania RCT oceniające DEN vs ZOL, uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs PBO/BSC w przerzutach do kości z guzów litych: Fizazi 2011, Henry 2011 (publikacja Henry 2011 i Henry 2014) i Stopeck 2010;
 - 4 badania RCT oceniające ZOL vs PBO/BSC; uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs PBO/BSC w przerzutach do kości z guzów litych: Kohno 2005, Rosen 2003 (publikacje Rosen 2003, Rosen 2004 i Schulman 2004), Saad 2002 (publikacje Saad 2002 i Saad 2004) i Zaghoul 2010;
 - 3 badania bez randomizacji na podstawie rejestrów, przeprowadzone w populacjach pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych: Bongiovanni 2021, Imai 2017 i Udagawa 2017;
 - 4 dla PCM:
 - 2 badania RCT oceniające DEN vs ZOL w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym i zmianami kostnymi, uwzględnione w porównaniu bezpośrednim, jak i porównaniu pośrednim DEN vs BSC: Raje 2016 i Raje 2018 (publikacje Raje 2018 i Terpos 2021);

- 2 badania RCT oceniające ZOL vs BSC w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym i zmianami kostnymi, uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs. BSC: Avilés 2007 i Avilés 2013.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Guzy lite			
Fizazi 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc. (Kalifornia, USA)	Wieloośrodkowe (342 ośrodki), dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie: - typ hipotezy: non-inferiority/superiority; - okres obserwacji: mediana: DEN 12,2 mies. (IQR 5,9; 18,5) vs ZOL 11,2 mies. (IQR 5,6; 17,4); - interwencje: DEN w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. ZOL w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; potwierdzony na podstawie wyniku badania histologicznego rak gruczołu krokowego; co najmniej jeden przerzut do kości, potwierdzony badaniem radiograficznym; udokumentowane niepowodzenie co najmniej jednej terapii hormonalnej; zachowane czynności narządów; stężenie wapnia skorygowane o stężenie albumin 2,0-2,9 mmol/l; stan sprawności w skali ECOG 0,1 lub 2. <u>Liczba pacjentów</u> DEN: 950 ZOL: 951	<u>Pierwszorzędowy:</u> - czas do pierwszego zdarzenia SRE; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE; - bezpieczeństwo; - przeżycie całkowite (OS); - ocena progresji choroby; - poziom PSA.
Henry 2011 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc. (Kalifornia, USA)	Wieloośrodkowe (321 ośrodków), dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie: - typ hipotezy: non-inferiority/superiority - okres obserwacji: mediana: DEN 6,7 mies. (IQR 3,2; 13,0) vs ZOL 6,4 mies. (IQR 3,1; 12,9); - interwencje: DEN w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. ZOL w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony guz lity lub szpiczak mnogi (z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego); potwierdzona w badaniu radiograficznym (badaniu RTG, TK lub MRI) obecność co najmniej jednego przerzutu do kości (osteolitycznego lub osteoblastycznego) lub zaawansowanie choroby obejmujące kości; stan sprawności w skali ECOG 0, 1 lub 2; klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min; zachowane czynności narządów; oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy. <u>Liczba pacjentów</u> DEN: 800 ZOL: 797	<u>Pierwszorzędowy:</u> - czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS; - progresja choroby; - czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych; - liczba chorych z powikłaniami kostnymi ogółem; - współczynnik częstości występowania powikłań kostnych; - profil bezpieczeństwa.
Stopeck 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Amgen oraz Daiichi Sankyo	Wieloośrodkowe (332 ośrodki), dwuramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie: - typ hipotezy: non-inferiority/superiority, - okres obserwacji: mediana 17 mies. - interwencje: DEN w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; histologiczne lub cytologiczne potwierdzony gruczolakorak piersi; aktualna lub wcześniejsza ocena radiologiczna (RTG, TK, MRI świadcząca o obecności przynajmniej 1 przerzutu raka do kości); odpowiednia czynność narządów (w tym stężenie wapnia w surowicy 	<u>Pierwszorzędowy:</u> - czas do pierwszego zdarzenia SRE; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS; - ocena progresji choroby; - częstość zdarzeń SRE; - czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE; - profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	ZOL w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.	skorygowane o stężenie albumin $\geq 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) i $\leq 11,5$ mg/dl (2,9 mmol/l); • stan sprawności w skali ECOG ≤ 2 . <u>Liczba pacjentów</u> DEN: 1026 ZOL: 1020	
Kohno 2005 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Wieloośrodkowe (51 ośrodków w Japonii), dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie: - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: 12 mies. - interwencje: ZOL w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut co 4 tygodnie, przez 12 miesięcy; PBO+BSC w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut co 4 tygodnie, przez 12 miesięcy.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek ≥ 20 r.ż.; • co najmniej 1 przerzut osteolityczny do kości spowodowany rakiem piersi w IV stopniu zaawansowania (potwierdzony RTG lub TK); • jeden przerzut osteolityczny do kości w przypadku chorych niepoddanych radioterapii w okresie 90 dni przed rozpoczęciem badania; • stan sprawności w skali ECOG ≤ 2 , w wyjątkowych przypadkach równym 3 (ze względu na ograniczoną aktywność spowodowaną zmianami kostnymi, u chorych leczonych ambulatoryjnie); • stężenie wapnia w surowicy $\geq 8,0$ mg/dl i $\leq 11,5$ mg/dl; • stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 mg/dl (177 μ mol/l); • stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ mg/dl (26 μ mol/l). <u>Liczba pacjentów</u> ZOL: 114 PBO+BSC: 113	<u>Pierwszorzędowy:</u> - roczna częstość zaostżeń; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - odsetek chorych z przynajmniej 1 SRE - czas do pierwszego zdarzenia SRE; - czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE; - zmiana wyniku oceny bólu (skala BPI); - zmiana wyniku oceny markerów resorpcji kości; - ocena bezpieczeństwa.
Rosen 2003 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Wieloośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie: - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: 9 mies. - interwencje ZOL w dawce 4,0 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 9 miesięcy; PBS+BSC w postaci iniekcji dożylnych podawanej co 3 tygodnie przez 9 miesięcy.	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek ≥ 18 r.ż.; • rak płuca lub inny rodzaj guzów litych z przerzutami do kości (z wyłączeniem raka piersi i gruczołu krokowego); • obecność co najmniej jednego przerzutu raka do kości; • stan sprawności w skali ECOG ≤ 2 . <u>Liczba pacjentów</u> ZOL: 257 PBO+BSC: 250	<u>Pierwszorzędowy:</u> - odsetek chorych z przynajmniej 1 SRE w ciągu 9 miesięcy obserwacji; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - czas do pierwszego zdarzenia SRE; - roczna częstość zaostżeń; - czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE; - zmiana wyn ku oceny bólu; - czas do ogólnej progresji choroby; - OS; - ocena bezpieczeństwa.
Saad 2002 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation (Hanover, USA)	Wieloośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie: - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: 15 mies. - interwencje: ZOL w dawce 4,0 mg stosowany w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 20 cykli (łącznie 15 miesięcy); PBS+BSC podawane w postaci iniekcji dożylnych co 3 tygodnie przez 20 cykli (łącznie 15 miesięcy).	<u>Kryteria włączenia:</u> • rak gruczołu krokowego z przerzutami do kości z udokumentowaną historią choroby w obrębie kości; • wzrastające stężenia swoistego antygenu sterczowego w trzech kolejnych pomiarach wykonywanych w trakcie stosowania terapii hormonalnej.; • stężenie testosteronu w surowicy w ramach zakresu kastracyjnego (< 50 ng/dl); • co najmniej trzy potwierdzone ogniska zwiększonej aktywności kostnej świadczącej o występowaniu w przeszłości lub obecnie przerzutów do kości;	<u>Pierwszorzędowy:</u> - odsetek chorych z przynajmniej 1 SRE; <u>Pozostałe (wybrane):</u> - czas do pierwszego zdarzenia SRE; - roczna częstość zaostżeń; - ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0, 1 lub 2. <p><u>Liczba pacjentów</u> ZOL: 214 PBO+BSC: 208</p>	
<p>Zaghloul 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>Jednośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, zaślepienie badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: superiority okres obserwacji: mediana 7,8 mies. (zakres: 1,8-14,9) interwencje: <p>ZOL w dawce 4,0 mg przez 6 miesięcy w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. Następnie chorzy byli pod obserwacją przez kolejne 6 miesięcy;</p> <p>PBO+BSC placebo przez 6 miesięcy w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie. Następnie chorzy byli pod obserwacją przez kolejne 6 miesięcy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; zajęcie kości spowodowane rakiem pęcherza (potwierdzone za pomocą RTG, scyntygrafii izotopowej, TK lub MRI); zachowana czynność nerek oraz wątroby (oznaczona jako nie większe niż 2-krotne przekroczenie górnej granicy normy); stężenie wapnia w surowicy $\geq 7,0$ mg/dl (1,75 mmol/l); stan sprawności wg Karnofsky'ego ≥ 60; przewidywana długość życia > 6 miesięcy. <p><u>Liczba pacjentów</u> ZOL: 20 PBO+BSC: 20</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z przynajmniej 1 SRE po 12 miesiącach obserwacji; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego zdarzenia SRE; czas do pierwszego i kolejnych zdarzeń SRE; zmiana wyn ku oceny bólu; OS.
Szczyk plazmocytowy			
<p>Raje 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>Wieloośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: non-inferiority, superiority; okres obserwacji: mediany DEN 17,3 mies. (IQR: 8,9-28,5) i ZOL 17,6 mies. (IQR: 9,4-28,1); interwencje: <p>DEN w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie;</p> <p>ZOL w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; ECOG: 0-2; nowo zdiagnozowany, udokumentowany szpiczak plazmocytowy; radiograficznie (RTG lub TK) potwierdzona obecność co najmniej jednej zmiany litycznej (lub co najmniej 1 zmiana lityczna w badaniu MRI); zaplanowana lub podawana terapia przeciwszczykowa pierwszej linii; prawidłowe czynności narządów; AST w surowicy $\leq 2,0 \times$GGN; ALT w surowicy $\leq 2,0 \times$GGN; całkowita bilirubina w surowicy $\leq 2,0 \times$GGN; klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min. <p><u>Liczba pacjentów</u> DEN: 859; ZOL: 859</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych; Kolejne powikłanie kostne zdefiniowano jako zdarzenie występujące ≥ 21 dni po poprzednim zdarzeniu. OS; PFS; ocena bezpieczeństwa.
<p>Raje 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc. (Kalifornia, USA)</p>	<p>Wieloośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> typ hipotezy: non-inferiority, superiority; okres obserwacji: średnia DEN 17,0 mies. (SD: 7,8), ZOL 17,4 mies. (SD: 8,0); interwencje: <p>DEN w dawce 120 mg podawany w postaci iniekcji podskórnej oraz placebo stosowane w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; ECOG: 0-2; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony guz lity lub szpiczak plazmocytowy (z wyjątkiem raka piersi i raka gruczołu krokowego); potwierdzona w badaniu radiograficznym (RTG, TK lub MRI) obecność ≥ 1 przerzutu do kości (osteolitycznego lub osteoblastycznego) lub zaawansowanie choroby obejmujące kości; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w trakcie badania; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych powikłań kostnych; Kolejne powikłanie kostne zdefiniowano jako zdarzenie występujące ≥ 21 dni po poprzednim zdarzeniu. OS; PFS;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	ZOL w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych trwającej 15 minut oraz placebo stosowane w postaci iniekcji podskórnej co 4 tygodnie.	<ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min; • zachowane czynności narządów. <u>Liczba pacjentów</u> DEN: 87; ZOL: 93	- ocena bezpieczeństwa.
Avilés 2013 <u>Źródło finansowania:</u> bd	Wielośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, niezaślepienie badanie: - typ hipotezy: superiority; - okres obserwacji: mediana 49,6 mies. (zakres: 34-72); - interwencje: ZOL w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych 1 raz w miesiącu przez 24 miesiące; BSC – brak leczenia osteoprotekcyjnego	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż. i < 65 r.ż.; • ECOG: 0-2; • nieleczony objawowy szpiczak plazmocytowy z mierzalną paraproteiną w surowicy i moczu; • prawidłowa czynność nerek: brak schyłkowej niewydolności nerek i klirens kreatyniny > 30 ml/min; • parametry hematologiczne: liczba płytek $> 50 \times 10^9/l$, liczba neutrofilii $> 0,75 \times 10^9/l$; • prawidłowa czynność wątroby. <u>Liczba pacjentów</u> ZOL+CHT: 151; CHT: 157	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 10-letni PFS (czas od daty rozpoczęcia wysokodawkowej terapii indukcyjnej (lub czas od rozpoczęcia kolejnego leczenia) do daty wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu); - 10-letni OS; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, całkowita (CR) i bardzo dobra częściowa (VGPR); - radiologiczna ocena występowania powikłań kostnych (SRE); - ocena bezpieczeństwa.
Avilés 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corp.	Wielośrodkowe, dwuramiennie, randomizowane, niezaślepienie; - typ hipotezy: superiority; - okres obserwacji: mediana 69,8 mies. (zakres: 36,5-96); - interwencje: ZOL w dawce 4 mg podawany w postaci iniekcji dożylnych co 4 tygodnie; BSC - brak leczenia osteoprotekcyjnego	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 r.ż.; • ECOG: < 3; • rozpoznanie PCM zajęcia narządów według kryteriów Smith 2001; • obecność ≥ 1 zmiany litycznej; • ujemny wynik testu na obecność wirusa HIV; • stadium zawaśnienia III wg klasyfikacji Durie-Salmon. <u>Liczba pacjentów</u> ZOL+CHT: 46; CHT: 48	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od zdarzenia (EFS, z ang. event-free survival) – mierzone od daty jakiegokolwiek udokumentowanej odpowiedzi do pierwszego dowodu progresji choroby (klinicznej, radiologicznej lub biochemicznej) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. - OS; <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> - ocena zapobiegania powikłaniom kostnym; - ocena bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań RCT znajduje się w rozdziałach 5.1-5.3, 6.1-6.3 oraz 15.11.1-15.11.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (nie-RCT) zostały opisane w rozdziałach 7.1-7.3 oraz 15.11.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań RCT uwzględnionych w AKL wnioskodawcy oceniano za pomocą skali Jadad oraz zgodnie z wytycznymi Agencji – wykorzystując narzędzie Cochrane Risk of Bias (wersja 2) – szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.1 oraz 6.1 AKL wnioskodawcy. Włączone do AKL wnioskodawcy opracowania wtórne oceniono za pomocą AMSTAR II (rozdz. 15.5 AKL wnioskodawcy). Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny jakości badań i najważniejsze informacje zostały przedstawione poniżej.

Guzy lite

Badania uwzględnione przy ocenie klinicznej dla populacji pacjentów z przerzutami guzów litych w skali Jadad oceniono na: 5 pkt. (Fizazi 2011, Henry 2011, Saad 2002) 4 pkt. (Stopeck 2010, Kohno 2005, Rosen 2003 – brak pełnych opisów randomizacji) oraz 3 pkt. (Zaghloul 2010 – brak opisu randomizacji oraz brak opisu zaślepienia). Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w każdej ocenianej domenie i w odniesieniu do wszystkich rozpatrywanych w analizie punktów końcowych oceniono na niskie dla badań: Fizazi 2011, Henry 2011 i Saad 2002. Dla pozostałych badaniach (Stopeck 2010, Kohno 2005, Rosen 2003, Zaghloul 2010) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla domen: proces randomizacji oraz ogółem, oceniono jako średnie (pozostałe domeny: niskie). Przyczyną był brak przedstawienia szczegółowego opisu procesu randomizacji, w związku z czym nie było możliwe ocenienie skuteczności jego utajnienia.

Szpiczak plazmocytowy

Badania uwzględnione przy ocenie klinicznej dla populacji pacjentów z szpiczakiem plazmocytowym w skali Jadad oceniono na: 5 pkt (Raje 2018 i Raje 2016), 3 pkt. (Avilés 2013 – brak zaślepienia) oraz 2 pkt. (Avilés 2007 – brak zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji). Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w każdej ocenianej domenie i w odniesieniu do wszystkich rozpatrywanych w analizie punktów końcowych oceniono na niskie dla badań: Raje 2018 i Raje 2016. „Badania Avilés 2007 i Avilés 2013 były próbami bez zaślepienia, w związku z czym ryzyko błędu systematycznego w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych, takich jak ocena bezpieczeństwa, uznano za wysokie; w przypadku oceny punktów obiektywnych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji czy liczba chorych ze zdarzeniami SRE) ryzyko błędu systematycznego uznano za niskie.” Dodatkowo w badaniu Avilés 2007 nie przedstawiono szczegółowego opisu procesu randomizacji, w związku z czym nie było możliwe ocenienie skuteczności jego utajnienia – w związku z tym, ryzyko pojawienia się błędu systematycznego związanego z procesem randomizacji uznano w tym badaniu za średnie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Badanie Zaghloul 2010 odbiegało od pozostałych badań uwzględnionych po stronie porównania ZOL vs PBO+BSC w ramach porównania pośredniego w populacji chorych z guzami litymi: była to stosunkowo niewielka próba (40 pacjentów ogółem, podczas gdy w pozostałych badaniach uwzględniono przynajmniej kilkuset pacjentów), w której oceniono jedynie skuteczność kliniczną, w rzadko spotykanej w innych badaniach populacji chorych z rakiem pęcherza, do tego nie było do końca jasne, jaki rodzaj zaślepienia zastosowano w badaniu, oraz czy randomizacja była utajniona; niemniej jednak, przeprowadzone analizy wrażliwości, w ramach których wykluczano to badanie z metaanaliz, nie wskazywały by jego uwzględnienie istotnie wpływało na ostateczne wyniki”;
- „W badaniu Henry 2011 populacja ogólna uwzględniała zarówno chorych z guzami litymi, jak również pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym – w związku z tym analizy oparto na dodatkowej publikacji Henry 2014, w której oceniano podgrupę pacjentów z wykluczeniem chorych ze szpiczakiem mnogim – fakt, że analiza przedstawiona w publikacji dotyczyła jedynie podgrupy chorych z badania Henry 2011 może stanowić pewne ograniczenie”;
- „Populacja badania Raje 2016 (chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym) stanowiła niewielką część (10%) populacji większego badania Henry 2011 – prowadzonego w populacji z przerzutami z guzów litych (z wykluczeniem raka piersi i raka prostaty) lub szpiczakiem plazmocytowym; analiza statystyczna była zaplanowana dla całej populacji uwzględnionej w badaniu Henry 2011 (1779 pacjentów), w związku z czym wyniki dla podgrupy chorych ze szpiczakiem mogły być zaburzone – w badaniu Henry 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego, jednak analiza w populacji pacjentów ze szpiczakiem, bez uwzględnienia dopasowania (ad hoc) wskazywała na istotne pogorszenie przeżycia u chorych z grupy denosumabu; autorzy przeprowadzili szczegółową analizę różnic w zmiennych wyjściowych i zmiennych w trakcie badania (baseline/on-study variables) w ramionach badania, które mogły mieć wpływ na różnicę w przeżywalności i wykonano kilka analiz dodatkowych uwzględniających różne czynniki dopasowania”;
- „Badania porównujące kwas zoledronowy z BSC w populacji PCM były słabej jakości – były to badania bez zaślepienia, jedno z nich (Avilés 2007) poza informacją o obecnej randomizacji nie przedstawiło żadnych szczegółów jej dotyczących; badania przedstawiały bardzo szczątkowy opis przeływu chorych”;
- „W tekście publikacji Avilés 2007 podano błędnie, że zmarło 37 pacjentów (zamiast 36) – 10 (20%) w grupie ZOL i 26 w grupie kontrolnej, ponadto 10 stanowi 21,7% z 46 chorych (a nie 20%)”;
- „W publikacji Avilés 2013 w kryteriach włączenia zaznaczono, że do badania włączano chorych ze stanem sprawności 0-2 wg ECOG, to w badaniu 36% i 37% pacjentów odpowiednio w grupie ZOL i grupie kontrolnej miało status ECOG >2; autorzy nie wyjaśnili przyczyn”;
- „W dwóch (Bongiovanni 2021 i Udagawa 2017) spośród 3 badań bez randomizacji, które opierały się na danych rejestrowych zbieranych retrospektywnie albo prospektywnie, oceniających denosumab w porównaniu do brak leczenia BMAs w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych, nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat dawkowania denosumabu – założono jednak, że był on stosowany w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego”;

- „W próbie Bongiovanni 2021 wyniki porównania DEN vs brak leczenia BMAs przedstawiono tylko dla jednego z wielu innych prezentowanych w publikacji do badania punktów końcowych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W żadnym z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy dla populacji guzów litych nie wyodrębniono wyników dla populacji w 100% zgodnej z wnioskowaną – dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w **przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów.**

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia osteoprotekcyjnego (najlepszą opieką medyczną) w populacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, co skutkowało koniecznością prowadzenia porównania pośredniego – taka analiza obarczona jest ryzykiem, gdyż wymaga szeregu założeń odnośnie heterogeniczności analizowanych badań; w przypadku prowadzonego porównania jednak nie odnotowano potencjalnych źródeł heterogeniczności, a dodatkowe analizy miały na celu weryfikację uzyskanych wyników.”
- „W populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym odnaleziono badania bezpośrednio porównujące denosumab z kwasem zoledronowym, natomiast brak było badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia osteoprotekcyjnego (najlepszą opieką medyczną) (w przypadku grupy chorych, u których nie można zastosować bisfosfonianów z uwagi na przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancją), konieczne więc było włączenie badań bezpośrednio porównujących kwas zoledronowy z BSC. Powinno się mieć jednak na uwadze ograniczenia metodologiczne związane z porównaniem pośrednim, oraz fakt, że włączone badania po stronie denosumabu i BSC różnią się okresem kilku lat, kiedy były przeprowadzane, co może wpływać na różnice w schematach leczenia choroby podstawowej które były stosowane u tych pacjentów (choć oba ramiona w zakresie danego porównania bezpośrednio podlegały zastosowaniu tych samych procedur). W przeglądzie systematycznym celem zachowania najwyższej wiarygodności założono, że w pierwszej kolejności do porównania pośredniego po stronie komparatora będą włączane badania prowadzone z zaślepieniem i placebo (taką metodykę miały badania dla DEN), ale w tym wypadku ze względu na brak takich prób klinicznych dla porównania ZOL vs PBO/BSC dopuszczono badania bez zaślepienia, z grupą kontrolną w postaci BSC (bez zastosowania bisfosfonianów).”
- „Denosumab charakteryzuje się niższą nefrotoksycznością niż kwas zoledronowy, przez co może być stosowany u osób z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów. Ponieważ kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do bisfosfonianów jest wtórne (kryterium refundacyjne) i badania rejestracyjne dla denosumabu porównywały ten lek z aktywną kontrolą – kwasem zoledronowym, zatem nie mogło być ono spełnione w próbach klinicznych. W związku z tym w przeglądzie systematycznym dopuszczono badania w populacji ogólnej, bez kryterium nietolerancji lub przeciwwskazań do bisfosfonianów. Można jednak przyjąć, że efekt denosumabu wykazany wśród chorych z czynnością nerek umożliwiającą zastosowanie bisfosfonianów powinien utrzymywać się również w populacji z upośledzoną czynnością nerek: mając na uwadze brak konieczności modyfikacji dawki denosumabu w zależności od stopnia czynności nerek i taką samą farmakokinetykę tego leku co bisfosfoniany (ChPL Xgeva 2020), można przyjąć podobną skuteczność denosumabu u pacjentów bez jak i z przeciwwskazaniem/nietolerancją bisfosfonianów.”
- „Jednym z głównych przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów jest niewydolność nerek, ze względu jednak, że w każdym z włączonych badań w jednym z ramion był kwas zoledronowy nie mogły zostać one przeprowadzone w takiej populacji; niemniej w badaniu RCT oceniającym populację chorych ze szpiczakiem plazmocytowym ryzyko wystąpienia AEs związanych z nefrotoksycznością było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych denosumabem w porównaniu do kwasu zoledronowego – w badaniu Raję 2018 w ocenie bezpieczeństwa dla tego parametru odnotowano istotne różnice na korzyść denosumabu.”
- „Biorąc pod uwagę charakter porównania pośredniego, zakres oceny jest determinowany przez dostępność punktów końcowych po obu stronach porównania pośredniego, oraz sposób prezentacji wyników w poszczególnych badaniach – w związku z tym, porównanie pośrednie mogło być wykonane jedynie w wąskim zakresie punktów końcowych; niemniej jednak, w populacji pacjentów z guzami litymi

w ramach porównania pośredniego zostały porównane najważniejsze punkty końcowe w ocenie profilaktyki zdarzeń kosztnych – czas do pierwszego SRE oraz częstość występowania tych zdarzeń.”

- „W populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym ocena wpływu leczenia na powikłania kostne/zdarzenia SRE ze względu różnice w raportowaniu tego punktu końcowego w badaniach dla DEN i BSC wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe, należy przy tym podkreślić, że to dodatkowe porównanie (obok podstawowego versus ZON w ogólnej populacji chorych na szpiczaka) to dotyczy tylko części docelowej populacji ze szpiczakiem (z przeciwwskazaniami/nietolerancją bisfosfonianów).”
- „Nie odnaleziono badań porównujących DEN vs ZOL lub brak leczenia w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji PCM, a dla porównania denosumabu vs brak leczenia BMAs w populacji pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych włączono tylko 3 badania bez randomizacji, które opierały się na danych rejestrowych zbieranych retrospektywnie albo prospektywnie.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Guzy lite

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC przeprowadzonego przez wspólną grupę ZOL (DEN vs. ZOL oraz PBO+BSC vs. ZOL) dla punktu końcowego – czas do pierwszego zdarzenia SRE.

Tabela 14. Wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC – czas do pierwszego zdarzenia SRE

Badanie	DEN vs ZOL [mediana miesięcy]		PBO+BSC vs ZOL [mediana miesięcy]	
	DEN	ZOL	PBO+BSC	ZOL
Guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty)				
Henry 2014	21,4 (95% CI: 15,7; NO)	15,4 (95% CI: 11,9; 19,2)	nd.	nd.
	HR = 0,81 (95% CI: 0,68; 0,96); p = 0,017		nd.	
Rak piersi				
Stopeck 2010	NO	26,4	nd	nd
	HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95); p = 0,01		nd	
Rak prostaty (CRPC)				
Fizazi 2011	20,7 (95% CI: 18,8; 24,9)	17,1 (95% CI: 15,0; 19,4)	nd	nd
	HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95); p = 0,008		nd	
Saad 2004	nd	nd	10,55	16,03
	nd		HR = 1,48 (95% CI: 1,10; 1,98); p = 0,009	
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77)			
Guzy lite ogółem (metaanaliza dostępnych badań)				

metaanaliza poszczególnych ramion	HR = 0,82 (95% CI: 0,75; 0,89); p < 0,0001	HR = 1,48 (95% CI: 1,10; 1,98); p = 0,009
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,75)	

W odnalezionych badaniach dla PK: czas do pierwszego zdarzenia SRE, zidentyfikowano oddzielne wyniki dla 3 subpopulacji pacjentów z przerzutami guzów litych: guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty), rak prostaty oraz rak piersi, przy czym tylko dla raka prostaty odnaleziono wyniki dla obu ramion porównania pośredniego (DEN vs ZOL oraz PBO+BSC vs ZOL). Na podstawie odnalezionych danych przeprowadzono porównanie pośrednie **DEN vs PBO+BSC** dla tej subpopulacji, które wskazuje na IS zmniejszenie ryzyka pojawienia się zdarzenia SRE w danym czasie po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z placebo: **HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77)**.

Wykorzystując dane ze wszystkich badań dla DEN, wykonano metaanalizę dla porównania DEN vs. ZOL uzyskując wynik dla populacji niezależnie od rodzaju nowotworu – wskazywała ona na IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących denosumab: HR = 0,82 (95% CI: 0,75; 0,89), p < 0,0001. W ramieniu PBO+BSC vs ZOL były dostępne wyniki z 1 badania (Saad 2004), w związku z czym nie było potrzeby przeprowadzania metaanalizy. Wykorzystując te dane w porównaniu pośrednim **DEN vs PBO+BSC**, również odnotowano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE w danym czasie po zastosowaniu denosumabu: **HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,75)**.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC przeprowadzonego przez wspólną grupę ZOL (DEN vs. ZOL oraz PBO+BSC vs. ZOL) dla punktu końcowego – czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE

Tabela 15. Wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC – czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE

Badanie	DEN vs ZOL	PBO+BSC vs ZOL
Guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty)		
Henry 2014	RR = 0,85 (95% CI: 0,72; 1,00); p = 0,048	nd
Rosen 2003	nd	RR = 1,37 (95% CI: 1,06; 1,77); p = 0,017
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	RR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84)	
Rak piersi		
Stopeck 2010	RR = 0,77 (95% CI: 0,66; 0,89); p = 0,001	nd
Kohno 2005	nd	RR = 1,69 (95% CI: 1,09; 2,67); p = 0,019
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	RR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,73)	
Rak prostaty		
Fizazi 2011	RR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,94); p = 0,004	nd
Saad 2004	nd	RR = 1,56 (95% CI: 1,18; 2,06); p = 0,002
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	RR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,72)	
Rak pęcherza moczowego		
Zaghloul 2010	nd	RR = 2,42 (95% CI: 1,26; 4,67); p = 0,008
Rak nerki		
Henry 2014	RR = 0,75 (95% CI: 0,49; 1,16); p = 0,19	nd
Schulman 2004	nd	RR = 2,54 (95% CI: 1,28; 5,05); p = 0,008
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	RR = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67)	
Rak płuc		

Henry 2014	RR = 0,90 (95% CI: 0,71; 1,13); p = 0,35	nd
Rosen 2003	nd	RR = 1,37 (95% CI: 0,99; 1,91); p = 0,061
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	RR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98)	
Guzy lite ogółem (metaanaliza dostępnych badań)		
metaanaliza poszczególnych ramion	RR = 0,81 (95% CI: 0,74; 0,88); p < 0,0001	RR = 1,54 (95% CI: 1,30; 1,82); p < 0,0001
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	RR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64)	

W odnalezionych badaniach dla PK: czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE zidentyfikowano oddzielne wyniki dla 6 subpopulacji pacjentów z przerzutami guzów litych: guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty), rak piersi, rak prostaty, rak pęcherza moczowego, rak nerki oraz rak płuca. Dane dla obu ramion porównania pośredniego (DEN vs ZOL oraz PBO+BSC vs ZOL) odnaleziono dla 5 subpopulacji (za wyjątkiem raka pęcherza moczowego) i przeprowadzone na ich podstawie porównania pośrednie wykazały IS różnice na korzyść DEN:

- guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty): **RR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84)**;
- rak piersi: **RR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,73)**;
- rak prostaty: **RR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,72)**;
- rak nerki: **RR = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67)**;
- rak płuca: **RR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98)**.

Wykorzystując dane ze wszystkich badań, wykonano metaanalizy wyników dla obu ramion porównania pośredniego – wskazały one na występowanie IS różnic między ocenianymi interwencjami:

- dla porównania DEN vs. ZOL, na korzyść DEN: RR = 0,81 (95% CI: 0,74; 0,88), p < 0,0001;
- dla porównania PBO+BSC vs ZOL, na korzyść ZOL: RR = 1,54 (95% CI: 1,30; 1,82), p < 0,0001.

Wykorzystując te dane w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC, odnotowano IS zmniejszenie częstości wystąpienia SRE po zastosowaniu denosumabu: **RR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64)**.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC przeprowadzonego przez wspólną grupę ZOL (DEN vs. ZOL oraz PBO+BSC vs. ZOL) dla punktu końcowego – roczna częstość SRE.

Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC – roczna częstość SRE

Badanie	DEN vs ZOL [roczna częstość SRE]		PBO+BSC vs ZOL [roczna częstość SRE]	
	DEN	ZOL	PBO+BSC	ZOL
Guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty)				
Rosen 2003	nd	nd	2,52	2,24
	nd		RR = 1,13 (95% CI: 0,99; 1,28); p = 0,069	
Rak piersi				
Stopeck 2010	0,45	0,58	nd	nd
	RR = 0,78 (95% CI: 0,61; 0,99); p = 0,04		nd	
Kohno 2005	nd	nd	1,10	0,63
	nd		RR = 1,74 (95% CI: 1,28; 2,37); p = 0,016	
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	RR = 0,44 (95% CI: 0,30; 0,66)			
Rak prostaty (CRPC)				
Saad 2004	nd	nd	1,47	0,77
	nd		RR = 1,91 (95% CI: 1,22; 3,00); p = 0,005	

Rak pęcherza moczowego			
Zaghloul 2010	nd	nd	2,05
	nd		RR = 2,16 (95% CI: 1,36; 3,41); p = 0,001
Guzy lite ogółem (metaanaliza dostępnych badań)			
metaanaliza poszczególnych ramion	RR = 0,78 (95% CI: 0,61; 0,99)		RR = 1,62 (95% CI: 1,14; 2,31)
porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC	RR = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,73)		

W odnalezionych badaniach dla PK: roczna częstość SRE, zidentyfikowano oddzielne wyniki dla 4 subpopulacji pacjentów z przerzutami guzów litych: guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty), rak piersi, rak prostaty oraz rak pęcherza moczowego, przy czym tylko dla raka piersi odnaleziono wyniki dla obu ramion porównania pośredniego (DEN vs ZOL oraz PBO+BSC vs ZOL). Na podstawie odnalezionych danych przeprowadzono porównanie pośrednie **DEN vs PBO+BSC** dla tej subpopulacji, które wskazuje na IS zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z placebo: **RR = 0,44 (95% CI: 0,30; 0,66)**.

Wykorzystując dane ze wszystkich badań dla PBO+BSC, wykonano metaanalizę dla porównania PBO+BSC vs. ZOL uzyskując wynik dla populacji niezależnie od rodzaju nowotworu – wskazywała ona na IS zwiększenie częstości wystąpienia SRE u pacjentów otrzymujących PBO+BSC: RR = 1,62 (95% CI: 1,14; 2,31). Dla porównania DEN vs ZOL były dostępne wyniki z 1 badania (Stopeck 2010), w związku z czym nie było potrzeby przeprowadzania metaanalizy. Wykorzystując te dane w porównaniu pośrednim **DEN vs PBO+BSC**, odnotowano IS zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu: **RR = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,73)**.

Szpiczak plazmocytowy

Poniżej przedstawiono wyniki porównania DEN vs ZOL na podstawie wyników badań Raje 2018 i Raje 2016 dla punktu końcowego – czas do pierwszego zdarzenia SRE.

W badaniach porównujących ZOL z BSC (Avilés 2007, Avilés 2013) nie oceniano ww. PK, w związku z czym nie było dla niego możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego DEN vs BSC.

W badaniu Raje 2018 przedstawiono wyniki dla analizowanego PK w kilku wariantach i dla każdego z nich wykonano metaanalizę z wynikami badania Raje 2016.

Tabela 17. Wynik porównania DEN vs. ZOL – czas do pierwszego SRE

Badanie	DEN vs ZOL	metaanaliza (Raje 2018 i Raje 2016)
Raje 2016	HR = 1,03 (95% CI: 0,68; 1,57); p = 0,89	HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213
Raje 2018 – analiza główna	HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,14), p = 0,010	
Raje 2018 – analiza dodatkowa 1 z uwzględnieniem czynników stratyfikacji	HR = 1,00 (95% CI: 0,87; 1,16), p = 0,95	HR = 1,01 (95% CI: 0,92; 1,12); p = 0,7758
Raje 2018 – analiza dodatkowa 2 z uwzględnieniem alternatywnego cenzorowania*	HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,13), p = 0,73	HR = 1,00 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9317
Raje 2018 – analiza dodatkowa 3 – IPCW#	HR = 0,98 (95% CI: 0,85; 1,14), p = 0,010	HR = 1,01 (95% CI: 0,91; 1,11); p = 0,9213
Raje 2018 – post hoc po 15 miesiącach	HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98); p = 0,039	HR = 0,82 (95% CI: 0,61; 1,09); p = 0,1695

* pacjenci bez zdarzeń SRE cenzorowani w dniu ostatniej oceny SRE, zamiast w momencie zakończenia fazy leczenia;

na podstawie modelu hazardów proporcjonalnych Cox'a, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji randomizacji i ważony odwrotnym prawdopodobieństwem cenzorowania (ang. inverse probability of censoring, IPCW) przy stwierdzeniu pierwszej progresji choroby w badaniu; HR < 1 na korzyść denosumabu

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań Raje 2018 i Raje 2016 wskazują na brak występowania IS różnic pomiędzy DEN i ZOL dla PK czas do pierwszego SRE. Różnice IS na korzyść DEN wykazano jedynie w ramach analizy post-hoc badania Raje 2018: **HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98); p = 0,039**.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania DEN vs ZOL (badania Raje 2018 i Raje 2016) oraz BSC vs ZOL (badania Avilés 2013 i Avilés 2007) dla punktów końcowych dotyczących częstość występowania SRE

Tabela 18. Wyniki porównania DEN vs ZOL (Raje 2018 i Raje 2016) dla punktów końcowych dotyczących częstość występowania SRE

Badanie	Punkt końcowy	Wynik
Roje 2018	Częstość występowania pierwszego SRE i kolejnych	DEN vs ZOL: RR = 1,01 (95% CI: 0,89; 1,15); p = 0,84
Roje 2016	Czas do pierwszego SRE i kolejnych	DEN vs ZOL: HR = 1,21 (95% CI: 0,86; 1,71); p = 0,3
Avilés 2013	Liczba pacjentów ze zdarzeniem SRE	BSC: 38/157 (24%); ZOL: 22/151 (14%);
		BSC vs. ZOL: Risk Ratio: 1,67 (95% CI: 1,03; 2,70)
		BSC vs. ZOL: RR = 1,66 (95% CI: 1,03; 2,67); p = 0,0363
		BSC vs. ZOL: RD = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,18); p = 0,0309
Avilés 2007	Liczba pacjentów ze zdarzeniem SRE	BSC: 23/48 (47%); ZOL: 10/46 (21%)
		BSC vs. ZOL: RR = 2,20 (95% CI: 1,18; 4,11); p = 0,0128
		BSC vs. ZOL: RD = 0,26 (95% CI: 0,08; 0,45); p = 0,0055
		BSC vs. ZOL: NNT = 4 (95% CI: 3; 14)

Przeprowadzona w badaniach Raje 2018 i Raje 2016 ocena częstości występowania SRE wskazuje na brak IS różnic pomiędzy DEN i ZOL. W badaniach porównujących BSC vs ZOL wykazano IS zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzenia SRE u chorych otrzymujących BSC. Ze względu różnice w raportowaniu PK dotyczących częstości występowania SRE w odnalezionych badaniach, wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania DEN vs ZOL (badania Raje 2018 i Raje 2016) oraz porównania pośredniego DEN vs. BSC (z uwzględnieniem wyników BSC vs. ZOL z badań Avilés 2013 i Avilés 2007) dla przeżycia całkowitego (OS)

Tabela 19. Wyniki porównania DEN vs. ZOL oraz porównania pośredniego DEN vs BSC – przeżycie całkowite

Badanie	DEN vs ZOL		BSC vs ZOL	
	DEN	ZOL	BSC	ZOL
Raje 2018	liczba zgonów: 121/859	liczba zgonów: 129/859	nd	nd
	mediana OS*: 49,5 (95% CI: NO; NO)	mediana OS*: NO (95% CI: NO; NO)	nd	nd
	HR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,16); p = 0,41		nd	
Raje 2016	liczba zgonów: 19/87 (22%)	liczba zgonów: 8/93 (9%)	nd	nd
	HR¹ = 2,26 (95% CI: 1,13; 4,50); p = 0,014		nd	
	HR ² = 1,86 (95% CI: 0,90; 3,84); p = 0,0954		nd	
	HR ³ = 1,31 (95% CI: 0,80; 2,15); p = 0,278		nd	
Avilés 2013	nd	nd	10-letnie OS: 48% (95% CI: 43,9%; 55,4%)	10-letnie OS: 67% (95% CI: 60,1%; 72,0%)
	nd		HR = 1,75 (95% CI: 1,25; 2,44)	
Avilés 2007	nd	nd	liczba zgonów: 26/48 (54%)	liczba zgonów: 10/46 (22%)
	nd	nd	5 letni OS: 46%	5 letni OS: 80%
	nd		HR = 2,38 (95% CI: 1,23; 4,55)	

metaanaliza poszczególnych ramion	<p>HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27); p = 0,5161 (z HR¹ Raje 2016);</p> <p>HR = 0,97 (95% CI: 0,77; 1,24); p = 0,6211 (z HR² Raje 2016);</p> <p>HR = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,22); p = 0,8095 (z HR³ Raje 2016)</p>	HR = 1,87 (95% CI: 1,38; 2,51); p < 0,0001
porównanie pośrednie DEN vs BSC	<p>HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79) (z HR¹ Raje 2016)</p> <p>HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76) (z HR² Raje 2016)</p> <p>HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76) (z HR³ Raje 2016)</p>	

*oszacowane po wystąpieniu 121 zgonów w grupie DEN i 129 w grupie ZOL;

¹ analiza bez uwzględnienia czynników dopasowania;

² model Coxa z uwzględnieniem dopasowania dla statusu ECOG, czynności nerek na początku badania, ASCT przed i trakcie badania oraz użycia nowych leków przeciwnowotworowych;

³ model Coxa z uwzględnieniem dopasowania na wystąpienie zgonu, wycofanie zgody oraz utratę z obserwacji

W ramach głównej analizy danych dla OS z badania Raje 2016 (DEN vs. ZOL) wykazano IS różnicę na korzyść ZOL: **HR = 2,26 (95% CI: 1,13; 4,50); p = 0,014**. Autorzy badania przeprowadzili analizę różnic charakterystyk pacjentów (baseline i w trakcie trwania badania) z obu ramion i na podstawie zidentyfikowanych rozbieżności przeprowadzono 2 analizy dodatkowe, w ramach których wykazano brak IS różnic pomiędzy DEN i ZOL dla OS (szczegółowe omówienie przedstawiono w rozdz. 6.5.3 str. 138-139 AKL wnioskodawcy). W ramach metaanalizy badań Raje 2018 i Raje 2016, niezależnie od uwzględnionego wyniku z Raje 2016, również wykazano brak IS różnic pomiędzy DEN i ZOL dla OS.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego DEN vs. BSC, w pierwszej kolejności przeprowadzono metaanalizę badań dla porównania BSC vs. ZOL (Avilés 2013 i Avilés 2007), w ramach której wykazano IS przewagę ZOL: **HR = 1,87 (95% CI: 1,38; 2,51); p < 0,0001**. Na podstawie powyższych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs. BSC, w którym niezależnie od uwzględnienia w ramieniu DEN poszczególnych wartości wyników metaanaliz, zawsze dla OS wykazywano IS różnicę na korzyść DEN:

- **HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79)** (z HR¹ Raje 2016);
- **HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76)** (z HR² i HR³ Raje 2016).

Poniżej przedstawiono wyniki porównania DEN vs ZOL (badanie Raje 2018) oraz porównania pośredniego DEN vs. BSC (z uwzględnieniem wyników BSC vs. ZOL z badań Avilés 2013 i Avilés 2007) dla przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Tabela 20. Wyniki porównania DEN vs. ZOL oraz porównania pośredniego DEN vs BSC – PFS

Badanie	DEN vs ZOL		BSC vs ZOL	
	DEN	ZOL	BSC	ZOL
Raje 2018	liczba zdarzeń PFS: 219	liczba zdarzeń PFS: 260	nd	nd
	mediana PFS: 46,1 mies. (95% CI: 34,3; NO)	mediana PFS: 35,4 mies. (95% CI: 30,2; NO)	nd	nd
	HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036		nd	
Avilés 2013	nd	nd	mediana PFS: 38,4 mies.	mediana PFS: 60,4 mies.
	nd	nd	10-letnie PFS: 52% (95% CI: 46%; 57%)	10-letnie PFS: 66% (95% CI: 60%; 73%)
	nd		HR = 1,69 (95% CI: 1,23; 2,33)	
Avilés 2007	nd	nd	5-letnie EFS*: 52%	5-letnie EFS*:
	nd		HR = 2,86 (95% CI: 1,28; 6,25)	
metaanaliza poszczególnych ramion	HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99)		HR = 1,82 (95% CI: 1,35; 2,45)	
porównanie pośrednie DEN vs BSC	HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64)			

* EFS przeżycie wolne od zdarzenia (ang. event-free survival)

W badaniu Raje 2018 (porównanie DEN vs. ZOL) dla PFS wykazano IS różnicę na korzyść DEN: **HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036**.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego DEN vs. BSC, w pierwszej kolejności przeprowadzono metaanalizę badań dla porównania BSC vs. ZOL (Avilés 2013 i Avilés 2007), w ramach której wykazano IS przewagę ZOL: **HR = 1,82 (95% CI: 1,35; 2,45)**. Na podstawie powyższych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs. BSC, w którym wykazano IS przewagę DEN: **HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64)**.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono oddzielnie dla subpopulacji z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych oraz dla subpopulacji szpiczaka plazmocytoowego.

Subpopulacja z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych

Analizę bezpieczeństwa denosumabu w porównaniu z PBO+BSC prowadzono ogółem, niezależnie od rodzaju nowotworu ocenianego w badaniu – w ramach oceny wnioskodawca porównał ryzyko wystąpienia: osłabienia (astenii), biegunki, bólu głowy, bólu kości, bólu stawów, duszności, gorączki, hipokalcemii (ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia), jadłowstrętu, obrzęków obwodowych, niedokrwistości, nudności, wymiotów, zaparć, zmęczenia, zmniejszonego łaknienia oraz zgonów. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki metaanalizy, czyli porównania pośredniego DEN vs PBO+BSC oraz wynik porównania DEN vs ZOL i PBO+BSC vs ZOL. Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione pogrubioną czcionką.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił ocenę skuteczności dla populacji z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych dla porównania DEN vs BSC z badań bez randomizacji – Bongiovanni 2021, Imai 2017 oraz Udagawa 2017. Zdarzenia niepożądane odnotowane zostały w badaniu Imai 2017, które przedstawiono w rozdz. 7.5. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa: subpopulacja GL

Punkt końcowy	DEN vs ZOL		PBO+BSC vs ZOL		DEN vs PBO+BSC (por. poś.)	
	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	RR (95% CI), p	RD (95% CI)
Oslabienie (astenia)	0,97 (0,86; 1,09) p = 0,5796	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5795	0,95 (0,76; 1,19) p = 0,6581	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6579	1,02 (0,79; 1,31)	0,00 (-0,06; 0,07)
Biegunka	1,11 (0,94; 1,31) p = 0,2254	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2248	1,01 (0,80; 1,29) p = 0,9100	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9100	1,09 (0,82; 1,46)	0,02 (-0,04; 0,08)
Ból głowy	0,91 (0,77; 1,09) p = 0,3094	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3091	0,78 (0,58; 1,06) p = 0,1076	-0,05 (-0,10; 0,01) p = 0,1045	1,17 (0,83; 1,66)	0,03 (-0,04; 0,09)
Ból kości	0,87 (0,70; 1,07) p = 0,1805	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1302	1,23 (1,10; 1,37) p = 0,0003	0,11 (0,05; 0,16) p = 0,0002	0,71 (0,56; 0,89)	-0,14 (-0,21; -0,07)
Ból stawów	0,90 (0,80; 1,00) p = 0,0586	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0582	1,00 (0,73; 1,39) p = 0,9771	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9770	0,89 (0,63; 1,26)	-0,03 (-0,09; 0,03)
Duszność	1,16 (1,02; 1,31) p = 0,0201	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0198	0,82 (0,65; 1,04) p = 0,1005	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,0983	1,41 (1,08; 1,83)	0,09 (0,02; 0,16)
Gorączka	0,68 (0,57; 0,81) p < 0,0001	-0,08 (-0,11; -0,04) p < 0,0001	0,71 (0,59; 0,87) p = 0,0007	-0,09 (-0,14; -0,04) p = 0,0005	0,96 (0,74; 1,25)	0,01 (-0,05; 0,07)
Hipokalcemia	2,20 (1,62; 2,99) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,10) p < 0,0000	0,20 (0,10; 0,39) p < 0,0001	-0,32 (-0,42; -0,21) p < 0,0001	10,93 (5,25; 22,75)	0,39 (0,28; 0,49)
Hipokalcemia 3 lub 4 stopnia nasilenia	3,70 (2,02; 6,78) p < 0,0001	0,04 (0,02; 0,05) p < 0,0001	1,03 (0,42; 2,54) p = 0,9508	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9508	3,60 (1,21; 10,68)	0,04 (-0,01; 0,08)
Jadłowstręt	0,82 (0,68; 1,00) p = 0,0471	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0463	1,00 (0,79; 1,27) p = 0,9944	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9944	0,82 (0,61; 1,12)	-0,04 (-0,11; 0,03)

Punkt końcowy	DEN vs ZOL		PBO+BSC vs ZOL		DEN vs PBO+BSC (por. poś.)	
	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	RR (95% CI), p	RD (95% CI)
Obrzęki obwodowe	1,11 (0,92; 1,33) p = 0,2847	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2843	0,80 (0,62; 1,05) p = 0,1061	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1037	1,375 (0,996; 1,896)	0,06 (0,00; 0,12)
Niedokrwistość	0,91 (0,83; 0,98) p = 0,0195	-0,03 (-0,05; 0,00) p = 0,0193	0,82 (0,67; 1,00) p = 0,0498	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0480	1,10 (0,89; 1,37)	0,03 (-0,03; 0,09)
Nudności	0,98 (0,90; 1,06) p = 0,5841	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5838	0,93 (0,73; 1,17) p = 0,5146	-0,03 (-0,13; 0,07) p = 0,5115	1,06 (0,83; 1,35)	0,03 (-0,08; 0,13)
Wymioty	0,92 (0,82; 1,05) p = 0,2131	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2127	0,95 (0,75; 1,21) p = 0,6696	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6501	1,00 (0,80; 1,24)	0,01 (-0,05; 0,06)
Zaparcia	0,93 (0,83; 1,05) p = 0,2210	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2207	1,06 (0,91; 1,24) p = 0,4590	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4588	0,87 (0,72; 1,07)	-0,04 (-0,10; 0,02)
Zmęczenie	1,01 (0,87; 1,16) p = 0,9192	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9378	0,82 (0,69; 0,97) p = 0,0242	-0,06 (-0,12; -0,01) p = 0,0230	1,23 (0,98; 1,53)	0,06 (0,00; 0,13)
Zmniejszone łaknienie	0,98 (0,85; 1,13) p = 0,7436	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7436	1,23 (0,80; 1,88) p = 0,3517	0,06 (-0,06; 0,17) p = 0,3493	0,80 (0,51; 1,25)	-0,06 (-0,18; 0,06)
Zgony	0,98 (0,90; 1,08) p = 0,7243	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7242	1,03 (0,77; 1,38) p = 0,8537	0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8537	0,96 (0,70; 1,30)	-0,01 (-0,10; 0,07)

Profil bezpieczeństwa denosumabu, w większości przypadków, nie odbiegał od profilu obserwowanego u pacjentów otrzymujących PBO+BSC. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs): hipokalcemia (ogólnie), duszność oraz hipokalcemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które obserwowano istotnie częściej po stronie denosumabu: odpowiednio RR = 10,93 (95% CI: 5,25; 22,75), RR = 1,41 (95% CI: 1,08; 1,83) oraz RR = 3,60 (95% CI: 1,21; 10,68) – przy czym w tym trzecim przypadku parametr RD nie uzyskał istotności statystycznej, co może sugerować niepewność oszacowania. Natomiast, bóle kości obserwowano istotnie rzadziej po zastosowaniu DEN, w porównaniu do standardowego leczenia: RR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89).

Subpopulacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości

W ramach oceny bezpieczeństwa w AKL wnioskodawcy przedstawiono AEs, dla których odnaleziono jakiegokolwiek dane jednocześnie w badaniach oceniających porównanie terapii DEN vs. ZOL lub BSC vs. ZOL (w więcej niż jednym badaniu w grupie DEN lub BSC). W ramach niniejszej AWA przedstawiono wyniki DEN vs. ZOL (porównania bezpośredniego z badań lub z metaanalizy) oraz, jeśli były dla danego AEs dostępne wyniki porównania pośredniego – DEN vs BSC, także te wartości.

W AKL wnioskodawcy oddzielnie przedstawiono szczegółową ocenę bezpieczeństwa stosowania denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (DEN vs. ZOL) na podstawie wyników badania Raje 2018 (w którym ocena bezpieczeństwa wykonana była u pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku). Ponadto, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badania Raje 2018 dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse events, TEAEs), określonych przez autorów badania jako kluczowe. Jako kluczowe zdarzenia niepożądane rozpatrywano m.in. TEAEs związane z nefrotoksycznością i stężeniem kreatyniny. Szczegółowe podsumowanie bezpieczeństwa na podstawie wyników z tej publikacji znajduje się w rodz. 6.6.9. AKL wnioskodawcy.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa: subpopulacja PCM, porównanie bezpośrednie DEN vs. ZOL

Punkt końcowy	DEN vs. ZOL		Źródła danych
	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	
AEs ogółem	0,99 (0,97; 1,01); p = 0,3087	-0,01 (-0,02; 0,010); p = 0,3084	Wynik metaanalizy z badań Raje 2018 i Raje 2016
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	0,99 (0,90; 1,09); p = 0,82	-0,01 (-0,05; 0,04); p = 0,82	
Hipokalcemia	1,36 (1,08; 1,69); p = 0,0075	0,04 (0,01; 0,08); p = 0,0071	

Punkt końcowy	DEN vs. ZOL		Źródła danych
	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	
Martwica kości szczęki (ONJ)	1,51 (0,93; 2,46); p = 0,0965	0,01 (0,00; 0,03); p = 0,0941	
Ostra białaczka	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	-0,001 (-0,004; 0,002); p = 0,4789	Badanie Raje 2018
Zgony	1,44 (0,55; 3,77); NS	0,05 (-0,08; 0,19); NS	Wynik metaanalizy z badań Raje 2018 i Raje 2016
Zgony związane z leczeniem	0,33 (0,01; 8,19); p = 0,5018	0,00 (0,00; 0,00); p = 0,4789	Badanie Raje 2018
Hiperglikemia	1,20 (0,52; 2,77); NS	0,00 (-0,01; 0,01); NS	Badanie Raje 2018

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa: kluczowe TEAEs, DEN vs ZOL; badanie Raje 2018

Punkt końcowy	DEN vs. ZOL		
	RR (95% CI)	RD (95% CI)	
TEAEs ogółem	0,99 (0,97; 1,01); p = 0,3567	-0,01 (-0,03; 0,01); p = 0,3564	
AEs związane z nefrotoksycznością:	ogółem	0,58 (0,45; 0,75); p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,04); p < 0,0001
	kreatynina >2 mg/dl	0,57 (0,37; 0,88); p = 0,0114	-0,03 (-0,05; -0,01); p = 0,0101
	kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej	0,51 (0,33; 0,79); p = 0,0029	-0,03 (-0,05; -0,01); p = 0,0023
	AEs związane z nefrotoksycznością u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤60 ml / min)	0,49 (0,33; 0,73); p = 0,0005	-0,13 (-0,21; -0,06); p = 0,0003
	kreatynina > 2 mg/dl u pacjentów z zaburzeniami nerek	0,59 (0,35; 0,99); p = 0,0469	-0,07 (-0,13; 0,00); p = 0,0440
	kreatynina podwojona w stosunku do wartości wyjściowej	0,35 (0,14; 0,89); p = 0,0270	-0,05 (-0,09; -0,01); p = 0,0210
AEs potencjalnie związane z reakcją ostrej fazy	0,62 (0,44; 0,89); p = 0,0091	-0,03 (-0,06; -0,01); p = 0,0082	
Hipokalcemia	1,36 (1,08; 1,72); p = 0,0091	0,04 (0,01; 0,08); p = 0,0086	

Porównanie DEN vs. ZOL wykazało, iż AEs ogółem wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów ($\geq 96\%$), jednak różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Stwierdzono istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokalcemii po stronie DEN (DEN: 17% vs. ZOL: 12%, RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,69)). Natomiast w odniesieniu do AEs prowadzących do zakończenia leczenia, ciężkich AEs (SAEs), zgonów, zgonów związanych z leczeniem, hiperglikemii, martwicy kości szczęki (ONJ) i ostrej białaczki nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

W badaniu Raje 2018 TEAEs wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów – 96% vs. 96,8% odpowiednio w grupach DEN vs ZOL. Ryzyko wystąpienia AEs związanych z nefrotoksycznością było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych DEN w porównaniu do ZOL: RR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75). Każde z rozpatrywanych AEs związanych z nefrotoksycznością było raportowane z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie DEN w porównaniu do grupy ZOL. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, ryzyko było większe w grupie DEN w porównaniu do ZOL i był to wynik istotny statystycznie: RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,72). Z kolei ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z reakcjami ostrej fazy było istotnie statystycznie mniejsze w grupie DEN w porównaniu do ZOL, RR = 0,62 (95% CI: 0,44; 0,89) i była to różnica istotna statystycznie.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa: subpopulacja PCM, porównanie pośrednie DEN vs. BSC¹

Punkt końcowy	DEN vs. BSC		Źródła danych
	RR (95% CI); p	RD (95% CI); p	
Zgony	0,58 (0,18; 1,80); NS	-0,27 (-0,50; -0,04); NS	Badania Raje 2018, Raje 2016 i Avilés 2007
Hiperglikemia	1,47 (0,52; 4,13); NS	0,03 (-0,05; 0,10); NS	Badania Raje 2018 i Avilés 2013

Porównanie pośrednie DEN vs. BSC nie wykazało statystycznie istotnych różnic dotyczących ryzyka wystąpienia zgonu oraz ryzyka wystąpienia hiperglikemii po zastosowaniu denosumabu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W AKL wnioskodawcy podano informację o przeprowadzonym w dniu 6 kwietnia 2021 r. wyszukiwaniu na stronach FDA, EMA oraz URPL. W wyniku wyszukiwania na stronie URPL odnaleziono 4 dokumenty związane z bezpieczeństwem stosowania wnioskowanej interwencji. Na stronie EMA odszukano krótkie podsumowanie bezpieczeństwa Xgeva, pokrywające się z ChPL Xgeva. Na stronie FDA nie odnaleziono żadnych doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Xgeva.

Poniżej opisane najważniejsze informacje z ww. dokumentów.

URPL

Na stronie URPL odnaleziono dokumenty skierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia – dotyczyły ryzyka wystąpienia nowych pierwotnych nowotworów złośliwych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xgeva. Zalecono wykonywanie badań stomatologicznych oraz właściwych zabiegów z zakresu stomatologii zapobiegawczej, a także edukację pacjentów w zakresie właściwej higieny jamy ustnej zapewnienia rutynowej opieki stomatologa oraz niezwłocznego zgłaszania wszelkich objawów występujących w obrębie jamy ustnej, w tym dotyczących ruchomości zębów, bólu lub obrzęku. Odnaleziono również komunikat do fachowców pracowników ochrony zdrowia oraz wdrożenie przypominającej karty dla pacjenta, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia martwicy kości szczękowej w trakcie leczenia produktem Xgeva. Informacje zawarte w pozostałych dokumentach odnalezionych na stronie URPL pokrywają się z ChPL Xgeva.

Poniżej, w tabeli, przedstawiono 5 najczęściej raportowanych działań niepożądanych na stronach FEARS (FDA), EudraVigilance (EMA) oraz VigiAccess.

Tabela 25. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane – FEARS, EudraVigilance, VigiAccess

Zdarzenie niepożądane	EudraVigilance, n (%)	FEARS	VigiAccess
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 972 (50,4%)	5 461 (31,9%)	30 378 (23,1%)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 789 (22,7%)	6 280 (36,7%)	35 291 (26,9%)
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 167 (14,8%)	-	-

¹ W AKL wnioskodawcy podano, iż w badaniach Avilés 2007 i Avilés 2013 (ZOL vs BSC) nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego. Z kolei w badaniu Avilés 2013 u żadnego chorego odnotowane AEs nie doprowadziły do zakończenia leczenia, nie stwierdzono też przypadku martwicy kości szczęki u żadnego pacjenta, ani ostrej białaczki, z tego względu nie wykonano liczbowego porównania pośredniego.

nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	1 028 (13%)	1 888 (11%)	-
zaburzenia żołądka oraz jelit	952 (12,1%)	2 077 (12,1%)	13 665 (10,4%)
urazy zatrucia i powikłania po zabiegach	-	2 233 (13,1%)	47 505 (36,2%)
zakażenia i zakażenia pasożytnicze	-	-	10 287 (7,8%)

Analityk Agencji w dniu 23.07.2021 r. przeprowadził wyszukiwanie weryfikująco-aktualizujące na stronach URPL, EMA i FDA, w wyniku którego nie odnaleziono żadnych dodatkowych dokumentów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Xgeva.

Według ChPL Xgeva, do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ocenianą technologią należą: hipokalcemia, duszność oraz ból mięśniowo-szkieletowy, natomiast do częstych ($\geq 1/100$): nowy nowotwór pierwotny, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość oraz martwica kości szczęki.

Hipokalcemia

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, (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 dentystryczne, 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.

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.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa jest spójny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach produktu Xgeva.

Po podaniu produktu Xgeva bardzo często odnotowywano hipokalcemię, przede wszystkim w ciągu pierwszych 2 tygodni. Hipokalcemia może być ciężka i objawowa. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy było na ogół odpowiednio wyrównywane przez suplementację wapnia i witaminy D. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu Xgeva są bóle mięśniowo-szkieletowe. U pacjentów otrzymujących produkt Xgeva odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest fakt, iż w żadnym z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy dla populacji guzów litych nie wyodrębniono wyników dla populacji w 100% zgodnej z wnioskowaną – dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w **przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów**. Ponadto, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia osteoprotekcyjnego (BSC) w subpopulacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych oraz w subpopulacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których nie można zastosować bisfosfonianów z uwagi na przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancją, w związku z tym w ramach AKL przedstawiono wyniki porównania pośredniego DEN vs. BSC dla ww. subpopulacji.

W ramach przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował 8 przeglądów systematycznych: 5 dla guzów litych (Bozzo 2021, Ford 2013, Ford 2013a, Jakob 2020, Wang 2015) i 3 dla PCM (Chen 2020, Chen 2021, Hageman 2013). W ww. opracowaniach wtórnych nie uwzględniono żadnych badań pierwotnych, które spełniłyby kryteria włączenia do AKL wnioskodawcy, a zostałyby pominięte. Wyniki odnalezionych przeglądów są zbieżne z wynikami skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu przedstawionymi w ramach AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali innych opracowań wtórnych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena „zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów, oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego”.

W AE wnioskodawcy populację stanowili:

- „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”;
- „dorośli pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym z chorobą kostną, tj. co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości”.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono następujące porównanie wnioskowanej technologii z technologią opcjonalną (komparatorem):

- u 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 komparatorem dla denosumabu jest brak aktywnego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym (rozumiane jako placebo w badaniach klinicznych);
- u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości:
 - w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami komparatorem dla denosumabu jest kwas zoledronowy;
 - w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfonianów technologią opcjonalną dla denosumabu jest brak aktywnego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym.

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w rozważanym stanie zdrowotnym (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za wnioskowaną interwencję (leczenie dostępne w ramach programu lekowego), w analizie pominięto perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta), uznając ją za tożsamą z perspektywą NFZ. Ponadto model elektroniczny nie umożliwia przedstawienie wyników z perspektywy wspólnej.

Uzasadniając wykazaniem istotnych różnic w efektywności klinicznej w AKL wnioskodawcy zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Analiza ekonomiczna przedstawia również wariant uwzględniający zaproponowany przez wnioskodawcę RSS.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał: „przyjętemu dożywotniemu horyzontowi czasowemu odpowiada modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni maksymalnie 200 cykli czterotygodniowych (15,3 lat) we wskazaniu leczenia chorych z przerzutami do kości guzów oraz 500 cykli czterotygodniowych (38,3 lat) we wskazaniu szpiczaka plazmocytoowego. Zgodnie z podstawowymi krzywymi OS przyjętymi w analizie, odsetek pacjentów dożywających

końca horyzontu analizy był znikomy (<1% we wskazaniu guzów litych i <0,1% we wskazaniu PCM), co potwierdza, że ustalony przedział czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywnotnego”.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono probabilistyczną oraz jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości – przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA).

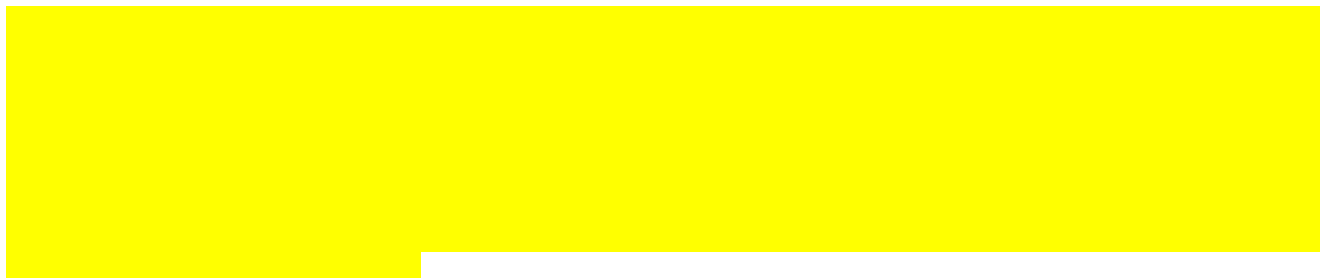
Warto dodać, iż ze względu na różnice w przebiegu choroby nowotworowej u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym – i w konsekwencji odmienną strukturę modeli ekonomicznych – wnioskodawca przeprowadził oddzielnie modelowanie dla wyróżnionych wskazań, przy czym analizę podstawową przedstawił dodatkowo dla populacji łącznej programu, ważąc koszty i wyniki zdrowotne udziałem obu wskazań w prognozowanej liczbie pacjentów objętych wnioskowanym programem lekowym.

Model dla subpopulacji chorych z guzami litymi z przerzutami do kości (tzw. populacja/wskazanie GL)



Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy: subpopulacja chorych z guzami litymi z przerzutami do kości





Model dla subpopulacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości (tzw. populacja/wskazanie PCM)



Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy: subpopulacja ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Populacja chorych z guzami litymi z przerzutami do kości

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia denosumabu zaczerpnięto z AKL – pochodziły z randomizowanych badań III fazy, porównujących *head-to-head* denosumab z kwasem zoledronowym we wskazaniu GL (rak gruczołu krokowego – Study 103, rak piersi – Study 136, rak płuca oraz innych typów guzów litych – Study 244). „Porównanie pośrednie denosumabu z placebo/BSC zaplanowano z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących te schematy w populacji pacjentów z przerzutami z guzów litych – z kolei, dostępne były badania porównujące kwas zoledronowy z placebo/BSC, w związku z czym możliwe było porównanie pośrednie denosumabu z placebo/BSC przez wspólny komparator – kwas zoledronowy”.

Wyniki zdrowotne strategii braku leczenia modelowano pośrednio w oparciu o względną częstość zdarzeń kosztnych w ramieniu placebo/braku leczenia względem kwasu zoledronowego w badaniach RCT.

„Modelowanie efektywności kosztów denosumabu we wskazaniu nowotworów litych przeprowadzono oddzielnie dla wyróżnionych typów guzów litych (rak piersi; rak gruczołu krokowego; niedrobnokomórkowy rak płuca; inne rodzaje guzów litych), a koszty i efekty uzyskane dla poszczególnych nowotworów uśredniono ważąc udziałem danego typu w łącznej populacji GL. W analizie podstawowej, strukturę populacji GL ze względu na typ nowotworu zaczerpnięto z literatury, wykorzystując dane z rzeczywistej praktyki dotyczące struktury leczenia BMA u pacjentów z nowotworami litymi w Stanach Zjednoczonych (Qian 2017). W ramach analizy wrażliwości testowano z kolei scenariusz z założeniem rozkładu typu nowotworów litych uzyskanego w modelu własnym chorobowości, przeprowadzonym w oparciu o dane KRN na potrzeby analizy wpływu na budżet”. Szczegóły dotyczące udziału poszczególnych typów nowotworów w populacji GL znajdują się poniższej tabeli.

Tabela 26. Udział poszczególnych typów nowotworów we wskazaniu GL

Typ nowotworu litego	Oszacowanie na podstawie literatury (Qian 2017) – analiza podstawowa
Rak gruczołu krokowego	26%
Rak piersi	33%
Niedrobnokomórkowy rak płuca	26%
Inne guzy lite	15%

Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości

Wynik dla obu opcji terapeutycznych uwspólniono, zakładając, że 70% pacjentów leczonych jest bisfosfonianami, a 30% populacji PCM nie otrzymuje żadnego leczenia. Zależność tę wyliczono na podstawie badań klinicznych i własnej ankiety wnioskodawcy wśród ekspertów klinicznych.

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz zużycia denosumabu zaczerpnięto również z AKL, a więc pochodziły z randomizowanego badania III fazy, porównującego *head-to-head* denosumab z kwasem zoledronowym – badanie Raje 2018 (Study 482). Roczną częstość SRE obliczano jako iloraz liczby zdarzeń w fazie leczenia oraz liczby pacjento-lat obserwacji w fazie leczenia w danej grupie. Przyjęto stałe

w czasie częstości SRE zależne od rodzaju otrzymywanego leczenia. W przypadku porównania denosumabu z brakiem leczenia modyfikującego metabolizm kostny, częstość zdarzeń kostnych obliczono opierając się na częstości SRE dla kwasu zoledronowego z badania Study 482 oraz na względnej redukcji częstości SRE kwasu zoledronowego vs. brak leczenia z metaanalizy badań RCT. „Ze względu na fakt, że program lekowy zakłada stosowanie denosumabu u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym ogółem w ramach niniejszego rozdziału uwzględniono zarówno porównanie bezpośrednie (właściwe dla populacji pacjentów, u których bisfosfoniany mogą zostać zastosowane) oraz porównanie pośrednie (dla grupy chorych, u których bisfosfoniany nie mogą zostać zastosowane, ze względu na istniejące przeciwwskazania lub wystąpienie ich nietolerancji).” W analizie podstawowej przyjęto HR równy 0,57 (95% CI 0,37; 0,76) z przeglądu Cochrane (Mhaskar 2017).

Ponadto, w analizie ekonomicznej wnioskodawcy „przedstawiono zbiorcze wyniki analizy kosztów użyteczności w populacji obejmującej oba oddzielnie modelowane wskazania (nowotwory lite i szpiczak plazmocytowy), przyjmując, jako wagi dla średnich kosztów i efektów, udział danej populacji w liczbie pacjentów leczonych denosumabem w horyzoncie analizy wpływu na budżet”. Udział poszczególnych subpopulacji w zbiorczej analizie kosztów-użyteczności został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 27. Udział poszczególnych subpopulacji w zbiorczej analizie kosztów-użyteczności

Wskazanie	Udział w populacji całkowitej ²
Nowotwory lite	■
Szpiczak plazmocytowy	■
Łącznie	■

W AE uwzględniono następujące parametry związane z efektywnością kliniczną ocenianych interwencji:

- Częstość występowania zdarzeń kostnych (SRE):

Subpopulacja GL: „w analizie podstawowej przyjęto, że częstości SRE różnią się pomiędzy wyróżnionymi typami guzów litych (rak gruczołu krokowego; rak piersi; rak płuca; inne typy guzów litych). Podobnie założono zależny od rodzaju nowotworu względny efekt ZA vs placebo”. Wyznaczony został także iloraz częstości SRE w warunkach rzeczywistej praktyki vs warunki badań RCT, który wyniósł 2,84 (Hechmati 2013). Ponadto w analizie podstawowej uwzględniano wyniki oceny SRE bez tzw. 21-dniowego okna czasowego, w celu zapobieżenia naliczania zależnych zdarzeń (np. powtórna operacja naprawcza złamania) jako oddzielnych SRE.

Subpopulacja PCM: „w celu uniknięcia niedoszacowania kosztów leczenia w analizie podstawowej uwzględniano wyniki oceny SRE bez 21-dniowego okna czasowego (analogicznie do populacji GL)”. Częstość zdarzeń kostnych w analizie podstawowej dostosowano do warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, korygując liczbę zdarzeń z badania RCT poprzez zastosowanie współczynnika wynoszącego 2,84 (Hechmati 2013).

- Rozkład poszczególnych zdarzeń kostnych (SRE):

Subpopulacja GL: rozkład poszczególnych zdarzeń kostnych zaczerpnięto z trzech badań RCT porównujących denosumab z kwasem zoledronowym. Na podstawie częstości ich występowania oszacowano udział w łącznej liczbie SRE w populacji GL. „Ze względu na fakt, że rozkład występowania poszczególnych SREs był zbliżony dla porównywanych ramion leczenia, w modelu założono tę samą strukturę SREs dla wszystkich interwencji, wyznaczoną w oparciu o liczby zdarzeń w połączonej grupie denosumabu i ZA. (...) Na potrzeby bardziej precyzyjnej analizy kosztów, w modelu uwzględniono dodatkowo podział złamań patologicznych na złamania kręgowe i pozakręgowe. Na podstawie tych samych źródeł danych przyjęto, że złamania kręgowe stanowią odpowiednio 55% (rak gruczołu krokowego), 42% (rak piersi) i 44% (rak płuca i inne GL) wszystkich obserwowanych złamań patologicznych.”

Subpopulacja PCM: rozkład poszczególnych zdarzeń kostnych zaczerpnięto z głównego badania RCT Study 482 (Raje 2018a) i był on zbliżony dla porównywanych ramion leczenia – założono tę samą strukturę SRE dla wszystkich interwencji. Dodatkowo, w celu precyzyjnej analizy kosztów, rozdzielono złamania patologiczne na złamania kręgowe oraz pozakręgowe (złamania kręgowe mają stanowić 52% wszystkich obserwowanych).

- Czas do zakończenia leczenia (TTOT)

² **Komentarz Analityka Agencji:** Przypuszcza się, że udział subpopulacji GL i PCM w populacji ogólnej oszacowano na podstawie

Szczegółowe wyliczenia liczebności populacji ogólnej i subpopulacji nie zostały zawarte w AE wnioskodawcy.

Subpopulacja GL: „roczną częstość dyskontynuacji leczenia obliczono jako iloraz liczby pacjentów, którzy zakończyli terapię w badaniu z przyczyn innych niż zgon oraz liczby pacjento-lat obserwacji. Uzyskaną roczną częstość przeliczono na 4-tygodniowe prawdopodobieństwo zakończenia leczenia.”

Subpopulacja PCM „czas do zakończenia leczenia (TTOT) definiowano jako przedział czasowy od randomizacji do podjęcia decyzji o zakończeniu podawania badanej interwencji lub (jeśli wystąpił wcześniej) zgonu” i we wskazaniu PCM modelowano ten parametr za pomocą funkcji przeżycia wykorzystując dane dotyczące czasu trwania leczenia z badania Study 482 (Raje 2018a). Krzywa Weibulla TTOT cechowała się realistyczną ekstrapolacją danych oraz dobrą jakością dopasowania dla obu ramion leczenia, dlatego przyjęto ją w analizie podstawowej – jest to zgodne z kryterium informacyjnym Akaike (AIC). Rozkład TTOT był bardzo zbliżony między kwasem zoledronowym, a denosumabem – na tej podstawie wnioskodawca przyjął brak różnic między opcjami terapeutycznymi w tym parametrze. W każdym cyklu przyjęto ograniczenie, stanowiące o tym, że wartość TTOT nie może być wyższa niż wartość przeżycia całkowitego.

- Czas przeżycia całkowitego (OS):

Subpopulacja GL: zarówno w badaniach bezpośredni DEN vs. ZA, jak w porównaniach pośrednich nie stwierdzono istotnych różnic w czasie przeżycia całkowitego związanych ze stosowaniem BMA. W związku z tym, w analizie podstawowej, przyjęto identyczne OS dla interwencji i komparatora. Krzywe OS modelowano za pomocą parametrycznych funkcji przeżycia, oddzielnie dla wyróżnionych w analizie typów GL, wykorzystując dane z odnalezionych badań RCT. Jako najlepiej dopasowany rozkład uznano (zgodnie z kryterium AIC) uogólniony model gamma. Przebieg krzywych przeżycia całkowitego w czasie dla poszczególnych GL zobrazowano na wykresach w AE wnioskodawcy (Wykres 4, 5, 6, 7, w rozdziale 4.4).

Subpopulacja PCM: czas przeżycia całkowitego w głównym badaniu randomizowanym (Study 482) definiowano jako przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia zgonu. „W analizie przeżycia metodą Kaplana-Meiera, pacjenci, u których nie zaobserwowano zgonu byli cenzorowani w momencie utraty z obserwacji lub (jeśli wystąpiło wcześniej) odcięcia danych”. Ze względu na niedojrzałość wyników dotyczących przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup), nie zaobserwowano istotnych różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi lekami modyfikującymi metabolizm kostny. Zgodnie z powyższym przyjęto w analizie ekonomicznej jednakowy czas przeżycia dla każdej interwencji. Analogicznie do parametru TTOT, dla przeżycia całkowitego, w celu ekstrapolacji danych, przyjęto model Weibulla.

- Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS):

Subpopulacja PCM: „czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) definiowano jako „przedział czasowy od daty randomizacji do daty wystąpienia wcześniejszego ze zdarzeń: pierwszej progresji choroby (ocena wg kryteriów IMWG) lub zgonu z dowolnej przyczyny.” Analogicznie do metodyki dla parametru OS „pacjenci, u których nie zaobserwowano zdarzenia PFS byli cenzorowani w momencie utraty z obserwacji lub (jeśli wystąpiło wcześniej) odcięcia danych.” Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w medianie PFS między kwasem zoledronowym a denosumabem, HR = 0,82 (95% CI 0,68; 0,99). Najlepszym dopasowaniem do danych w horyzoncie badania cechowały się modele Weibulla, log-logistyczny oraz uogólniony model gamma. Najbardziej zbliżoną projekcją różnicy median między denosumabem, a kwasem zoledronowym wskazał model uogólniony gamma. Na tej podstawie przyjęto ten model do analizy podstawowej. Dodatkowo zastosowano korektę prawdopodobieństwa PFS, uniemożliwiającą odsetek przeżycia wolnego od progresji bycia wyższym niż proporcja pacjentów dożywających danego cyklu.

- Częstość zdarzeń niepożądanych (AEs):

Subpopulacja GL: „Częstości występowania ciężkich AEs w każdym cyklu leczenia obliczono analogicznie jak częstości zdarzeń kostnych, dzieląc liczby epizodów AEs obserwowanych w trakcie badań klinicznych przez łączną liczbę osobo-lat obserwacji pacjentów. (...) Założono, że częstość AEs będzie jednakowa dla wyróżnionych rodzajów guzów litych. (...) Częstość występowania ciężkich AEs w przeliczeniu na cykl modelu (4 tyg.), oszacowano na 0,0044 w ramieniu denosumabu. (...) Jako że w grupie komparatora nie stosowano aktywnego leczenia z zastosowaniem BMA, zdarzenia niepożądane uwzględniono wyłącznie w grupie denosumabu (w trakcie aktywnego leczenia)”.

Subpopulacja PCM: w badaniu RCT Study 482 nie wykazano istotnej różnicy w częstości zdarzeń niepożądanych między ocenianymi opcjami terapeutycznymi. „Częstości występowania ciężkich AEs w każdym cyklu leczenia obliczono analogicznie jak częstości zdarzeń kostnych, dzieląc liczby epizodów AEs obserwowanych w trakcie badań klinicznych przez łączną liczbę osobo-lat obserwacji pacjentów (*at-risk*)”.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków modyfikujących metabolizm kostny (BMA);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty zdarzeń kostnych (SREs);
- koszty zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (AEs)

Koszty denosumabu przyjęto na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę. Wnioskowane warunki objęcia refundacją zawierają również instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Średni koszt jednostkowy (miligrama) kwasu zoledronowego obliczono jako średni koszt mg ZA w ramach katalogu CTH oraz wykazu aptecznego, ważony udziałem obu kategorii dostępności (). Ceny jednostkowe zaczerpnięto z:

- w ramach katalogu chemioterapii: z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r, przyjmując średnią cenę ze stycznia 2021 r. (w ramach uzupełnienia względem wymagań minimalnych zaktualizowano średni koszt za miligram kwasu zoledronowego przyjmując średnią cenę z kwietnia 2021 r.)
- w ramach wykazu aptecznego: z obwieszczenia MZ (z dnia 18.02.2021 r.), obliczając średnią kwotę refundacji ważoną liczbą sprzedanych mg refundowanych produktów leczniczych w 2020 r. zaczerpniętą z komunikatu DGL o wielkości kwoty refundacji leków za okres styczeń-grudzień 2020 r.³ (w ramach uzupełnienia względem wymagań minimalnych zaktualizowano średni koszt za mg ZA uwzględniając obwieszczenie MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA, biorąc pod uwagę usunięte 3 produkty zawierające ZA oraz zmianę urzędowych cen zbytu i podstawy limitu w grupie).

W modelu ekonomicznym przyjęto stosowanie kwasu zoledronowego co 4 tygodnie. „W analizie pominięto koszty preparatów wapnia i witaminy D, stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu denosumabem oraz bisfosfonianami. Preparaty wapnia oraz witamina D są dostępne pełnopłatnie bez recepty i nie są objęte wykazami leków refundowanych ze środków publicznych, w związku z czym zasadne jest założenie, że płatnik nie ponosi oddzielnie kosztów ich finansowania.”

Użyteczności stanów zdrowia

W związku z zapobieganiem powikłaniom kostnym, zarówno u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, modelu ekonomicznym wnioskodawcy uwzględniono:

- użyteczności wyjściowe (stanów zdrowotnych);
- obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami kostnymi;
- obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych;
- obniżenie użyteczności związane z drogą podania leków.

Obniżenie użyteczności związane ze zdarzeniami kostnymi założono wspólne dla obu populacji.

Tabela 28. Uwzględnione użyteczności stanów zdrowia wraz ze źródłami danych (w nawiasach)

Użyteczności	Populacja GL	Populacja PCM
Użyteczności wyjściowe (stanów zdrowotnych)	<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołu krokowego (Stopeck 2020 oraz niepublikowana, przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza EQ-5D w badaniu RCT Study 103): ; • Rak piersi (Stopeck 2020 oraz niepublikowana, przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza EQ-5D w badaniu RCT Study 136): ; • Rak płuca (Stopeck 2020 oraz niepublikowana, przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza EQ-5D w badaniu RCT Study 244): ; 	<ul style="list-style-type: none"> • Okres wolny od progresji choroby – PFS (van Agthoven 2004): 0,8; • Okres po wystąpieniu progresji choroby (van Agthoven 2004): 0,644; • Zgon (standardowe założenie): 0

³ Zgodnie z ChPL, kwas zoledronowy we wskazaniu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (w tym we wskazaniu PCM), stosuje się w ilości 4 mg co 3 do 4 tygodni.

	<ul style="list-style-type: none"> Inne guzy lite (Stopeck 2020 oraz niepublikowana, przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza EQ-5D w badaniu RCT Study 244): █████ 																																					
Obniżenie użyteczności związane z zdarzeniami kostnymi	<ul style="list-style-type: none"> Złamanie kręgowo (Matza 2014): -0,08; Złamanie pozakręgowo (Matza 2014): -0,08; Napromienianie kości (Matza 2014): -0,11; <ul style="list-style-type: none"> Operacja kości (Matza 2014): -0,15; Ucisk rdzenia kręgowego (Matza 2014): -0,535 																																					
Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	<p>Tabela 29. Utrata QALY związana z 1 epizodem AEs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj SRE</th> <th>Rak gruczołu krokowego (Study 103)</th> <th>Rak piersi (Study 136)</th> <th>Rak płuca (Study 244)</th> <th>Inne guzy lite (Study 244)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)</td> <td>-0,009</td> <td>-0,008</td> <td>-0,010</td> <td>-0,010</td> </tr> <tr> <td>hipokalcemia</td> <td>-0,006</td> <td>-0,006</td> <td>-0,008</td> <td>-0,008</td> </tr> <tr> <td>toksyczność nerek</td> <td>-0,012</td> <td>-0,012</td> <td>-0,015</td> <td>-0,015</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródła danych: analiza Oxford Outcomes w oparciu o dane EQ-5D pacjentów z badań RCT (u góry w nawiasach)</p>	Rodzaj SRE	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244)	martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	-0,009	-0,008	-0,010	-0,010	hipokalcemia	-0,006	-0,006	-0,008	-0,008	toksyczność nerek	-0,012	-0,012	-0,015	-0,015	<p>Tabela 30. Utrata QALY związana z 1 epizodem AEs</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj SRE</th> <th>Wartość redukcji użyteczności</th> <th>Średni czas trwania ciężkiego AE [dni]</th> <th>Utrata QALY / 1 epizod AE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)</td> <td>-0,036</td> <td>93</td> <td>-0,010</td> </tr> <tr> <td>hipokalcemia</td> <td>-0,113</td> <td>27</td> <td>-0,008</td> </tr> <tr> <td>toksyczność nerek</td> <td>-0,221</td> <td>27</td> <td>-0,015</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródła danych: analiza Oxford Outcomes w oparciu o dane EQ-5D pacjentów z badania RCT Study 244</p>	Rodzaj SRE	Wartość redukcji użyteczności	Średni czas trwania ciężkiego AE [dni]	Utrata QALY / 1 epizod AE	martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	-0,036	93	-0,010	hipokalcemia	-0,113	27	-0,008	toksyczność nerek	-0,221	27	-0,015
Rodzaj SRE	Rak gruczołu krokowego (Study 103)	Rak piersi (Study 136)	Rak płuca (Study 244)	Inne guzy lite (Study 244)																																		
martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	-0,009	-0,008	-0,010	-0,010																																		
hipokalcemia	-0,006	-0,006	-0,008	-0,008																																		
toksyczność nerek	-0,012	-0,012	-0,015	-0,015																																		
Rodzaj SRE	Wartość redukcji użyteczności	Średni czas trwania ciężkiego AE [dni]	Utrata QALY / 1 epizod AE																																			
martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ)	-0,036	93	-0,010																																			
hipokalcemia	-0,113	27	-0,008																																			
toksyczność nerek	-0,221	27	-0,015																																			
Obniżenie użyteczności związane z drogą podania leków	<ul style="list-style-type: none"> Denosumab – wstrzyknięcie podskórne leku (Matza 2013): -0,015; Kwas zoledronowy – infuzja dożylna leku (Matza 2013): -0,027 																																					

Dyskontowanie

W trakcie modelowania uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 31. Uwzględnione koszty i założenia – podsumowanie (populacja GL oraz populacja PCM)

Parametr	Wartość / założenie (subpopulacja GL)	Wartość / założenie (subpopulacja PCM)	Źródła danych dla obu wskazań
Horyzont czasowy	dożywotni (200 cykli 4-tyg., tj. 15,3 lat)	dożywotni (500 cykli 4-tyg., tj. 38,3 lat)	Wytyczne AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	28 dni		Założenie wnioskodawcy
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5,0%		Wytyczne AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania efektów	3,5%		
Udział poszczególnych subpopulacji	████	████	założenie wnioskodawcy
Skuteczność i bezpieczeństwo			
Częstość SRE	Tabela 32. Częstość SRE / cykl 4-tyg.		Study 482, Hechmati 2013, Mhaskar 2017, Study 103, Study 136, Study 244, Saad 2002/Saad 2004, Kohno 2005, Rosen 2003
	Wskazanie	Wynik	
	Denosumab		
	RGK	0,162	
	Rak piersi	0,101	
	Tabela 33. Częstość SRE / cykl 4-tyg.		
	Interwencja	Wynik	
	Denosumab	0,129	
	Kwas zoledronowy	0,136	

Parametr	Wartość / założenie (subpopulacja GL)	Wartość / założenie (subpopulacja PCM)	Źródła danych dla obu wskazań																																																		
	<table border="1"> <tr> <td>Inne GL</td> <td>0,140</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Brak leczenia</td> </tr> <tr> <td>RGK</td> <td>0,322</td> </tr> <tr> <td>Rak piersi</td> <td>0,233</td> </tr> <tr> <td>NDRP</td> <td>0,390</td> </tr> <tr> <td>Inne GL</td> <td>0,235</td> </tr> </table>	Inne GL	0,140	Brak leczenia		RGK	0,322	Rak piersi	0,233	NDRP	0,390	Inne GL	0,235	<table border="1"> <tr> <td>Brak leczenia</td> <td>0,238</td> </tr> </table>	Brak leczenia	0,238																																					
Inne GL	0,140																																																				
Brak leczenia																																																					
RGK	0,322																																																				
Rak piersi	0,233																																																				
NDRP	0,390																																																				
Inne GL	0,235																																																				
Brak leczenia	0,238																																																				
Rozkład SRE	<p>Tabela 34. Rozkład rodzajów zdarzeń kostnych (SRE)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie</th> <th>Wynik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">RGK</td> </tr> <tr> <td>Złamanie kręgowie</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>Złamanie pozakręgowie</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>Napromienianie kości</td> <td>66%</td> </tr> <tr> <td>Operacja kości</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Ucisk rdzenia kręgowego</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Rak piersi</td> </tr> <tr> <td>Złamanie kręgowie</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Złamanie pozakręgowie</td> <td>34%</td> </tr> <tr> <td>Napromienianie kości</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>Operacja kości</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>Ucisk rdzenia kręgowego</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">NDRP; inne GL</td> </tr> <tr> <td>Złamanie kręgowie</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>Złamanie pozakręgowie</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>Napromienianie kości</td> <td>57%</td> </tr> <tr> <td>Operacja kości</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Ucisk rdzenia kręgowego</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenie	Wynik	RGK		Złamanie kręgowie	15%	Złamanie pozakręgowie	12%	Napromienianie kości	66%	Operacja kości	2%	Ucisk rdzenia kręgowego	6%	Rak piersi		Złamanie kręgowie	24%	Złamanie pozakręgowie	34%	Napromienianie kości	35%	Operacja kości	5%	Ucisk rdzenia kręgowego	2%	NDRP; inne GL		Złamanie kręgowie	14%	Złamanie pozakręgowie	18%	Napromienianie kości	57%	Operacja kości	6%	Ucisk rdzenia kręgowego	5%	<p>Tabela 35. Rozkład rodzajów zdarzeń kostnych (SRE) – wszystkie interwencje</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zdarzenie</th> <th>Wynik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Złamanie kręgowie</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>Złamanie pozakręgowie</td> <td>39%</td> </tr> <tr> <td>Napromienianie kości</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>Operacja kości</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Ucisk rdzenia kręgowego</td> <td>1%</td> </tr> </tbody> </table>	Zdarzenie	Wynik	Złamanie kręgowie	43%	Złamanie pozakręgowie	39%	Napromienianie kości	11%	Operacja kości	7%	Ucisk rdzenia kręgowego	1%	Study 103, Study 136, Study 244, Study 482
Zdarzenie	Wynik																																																				
RGK																																																					
Złamanie kręgowie	15%																																																				
Złamanie pozakręgowie	12%																																																				
Napromienianie kości	66%																																																				
Operacja kości	2%																																																				
Ucisk rdzenia kręgowego	6%																																																				
Rak piersi																																																					
Złamanie kręgowie	24%																																																				
Złamanie pozakręgowie	34%																																																				
Napromienianie kości	35%																																																				
Operacja kości	5%																																																				
Ucisk rdzenia kręgowego	2%																																																				
NDRP; inne GL																																																					
Złamanie kręgowie	14%																																																				
Złamanie pozakręgowie	18%																																																				
Napromienianie kości	57%																																																				
Operacja kości	6%																																																				
Ucisk rdzenia kręgowego	5%																																																				
Zdarzenie	Wynik																																																				
Złamanie kręgowie	43%																																																				
Złamanie pozakręgowie	39%																																																				
Napromienianie kości	11%																																																				
Operacja kości	7%																																																				
Ucisk rdzenia kręgowego	1%																																																				
Częstość AEs	denosumab: 0,0044	denosumab: 0,0021 kwas zoledronowy: 0,0018	Study 103, Study 136, Study 244, Study 482																																																		
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia denosumabem	RGK: █████ Rak piersi: █████ NDRP: █████ Inne GL: █████	-	Study 103, Study 136, Study 244, Study 244																																																		
OS, TTOT	<p>Tabela 36. Parametry modelu przeżycia całkowitego – OS (uogólniony rozkład gamma) – wszystkie interwencje</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wskazanie</th> <th>Rozkład</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RGK</td> <td>μ (Intercept) = 6,582 σ (Scale) = 0,924 δ (Shape) = 0,624</td> </tr> <tr> <td>Rak piersi</td> <td>μ (Intercept) = 7,217 σ (Scale) = 0,858 δ (Shape) = 0,850</td> </tr> <tr> <td>NDRP</td> <td>μ (Intercept) = 5,561 σ (Scale) = 0,937</td> </tr> </tbody> </table>	Wskazanie	Rozkład	RGK	μ (Intercept) = 6,582 σ (Scale) = 0,924 δ (Shape) = 0,624	Rak piersi	μ (Intercept) = 7,217 σ (Scale) = 0,858 δ (Shape) = 0,850	NDRP	μ (Intercept) = 5,561 σ (Scale) = 0,937	<p>Tabela 37. Parametry modelu przeżycia całkowitego i modelu czasu do zakończenia leczenia – wszystkie interwencje</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Rozkład</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Model przeżycia całkowitego – OS (model Weibulla)</td> </tr> <tr> <td>μ (Intercept)</td> <td>8,107</td> </tr> <tr> <td>σ (Scale)</td> <td>0,898</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Rozkład	Model przeżycia całkowitego – OS (model Weibulla)		μ (Intercept)	8,107	σ (Scale)	0,898	<p>Populacja GL: Model parametryczny dopasowany do danych OS z badań: Study 103, Study 136, Study 244 oraz Study 482.</p> <p>Populacja PCM: Model parametryczny dopasowany do danych TTOT z badania Study 482</p>																																		
Wskazanie	Rozkład																																																				
RGK	μ (Intercept) = 6,582 σ (Scale) = 0,924 δ (Shape) = 0,624																																																				
Rak piersi	μ (Intercept) = 7,217 σ (Scale) = 0,858 δ (Shape) = 0,850																																																				
NDRP	μ (Intercept) = 5,561 σ (Scale) = 0,937																																																				
Parametr	Rozkład																																																				
Model przeżycia całkowitego – OS (model Weibulla)																																																					
μ (Intercept)	8,107																																																				
σ (Scale)	0,898																																																				

Parametr	Wartość / założenie (subpopulacja GL)		Wartość / założenie (subpopulacja PCM)		Źródła danych dla obu wskazań
	Inne GL	δ (Shape) = 0,303	Model czasu do zakończenia leczenia – TTOT (model Weibulla)		
		μ (Intercept) = 5,561 σ (Scale) = 1,214 δ (Shape) = 0,134			
			μ (Intercept)	7,0915	
			σ (Scale)	0,8773	
Koszty i dawkowanie					
Denosumab	koszt				założenie wnioskodawcy
	dawka	120 mg / cykl			ChPL Xgeva
Kwasu zoledronowy	koszt	18,08 zł / mg (72,31 zł / 1 fiolka 4 mg)		średni koszt refundacji w ramach katalogu CTH, wykaz apteczny	
	dawka	4 mg / cykl		ChPL Zoledronic acid Actavis, Study 482, wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (Giannopoulos 2021)	
Względna intensywność dawki (RDI)	Denosumab: RGK: Rak piersi: NDRP; inne GL: 		Denosumab: Kwas zoledronowy: 		Study 482, Study 103, Study 136, Study 244
Koszt jednostkowy podania leku	denosumab: 108,16 zł		BMA: denosumab: 108,16 zł, kwas zoledronowy: 389,82 zł		Zał. 1 do NFZ 59/2021/DGL
Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia za cykl	denosumab: 28,49 zł		denosumab – 28,49 zł, kwas zoledronowy – 133,47 zł		zakres diagnostyki określonego w projekcie PL, wycena jednostkowych świadczeń wg NFZ, wycena świadczenia okresowej oceny skuteczności chemioterapii (pacjenci stosujący ZA w ramach katalogu CTH) i wyceny wizyty ambulatoryjnej z katalogu AOS (pacjenci nabywający ZA w aptece otwartej) wg NFZ
Koszty leczenia SRE	Złamanie kręgowo: 12 678,00 zł Złamanie pozakręgowo: 6 438,07 zł Napromienianie kości: 3 431,52 zł Operacja kości: 6 438,07 zł Ucisk rdzenia kręgowego: 12 678,00 zł				założenia wnioskodawcy, danych z portalu Statystyki NFZ za 2019 r.
Koszty leczenia AEs	Martwica kości szczęki i żuchwy (ONJ): 3 446,79 zł Hipokalcemia: 1 798,10 zł Toksyczność nerek: 4 702,51 zł				

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej – łączna populacja programu lekowego (GL i PCM)⁴ z perspektywy NFZ

Parametr	Denosumab	Komparator*
	bez RSS / z RSS	
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	2,386	2,125
Efekt inkrementalny [QALY]	0,261	
ICUR [zł/QALY]		

* Komparatorem dla GL jest postępowanie objawowe, dla PCM bisfosfoniary () oraz postępowanie objawowe ()

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej – populacja GL oraz PCM z perspektywy NFZ

Parametr	Populacja GL		Populacja PCM	
	Denosumab	Komparator*	Denosumab	Komparator*
	bez RSS / z RSS		bez RSS / z RSS	
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	0,716	0,502	3,499	3,208
Efekt inkrementalny [QALY]	0,215		0,291	
ICUR [zł/QALY]				

* Komparatorem dla GL jest postępowanie objawowe, dla PCM bisfosfoniary () oraz postępowanie objawowe ()

Komentarz Analityka Agencji: Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu MZ przedstawił aktualizację analizy ekonomicznej (w części dotyczącej populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy oraz tylko w wariantcie z RSS) z uwagi na zmianę ceny kwasu zoledronowego w wykazie aptecznym oraz w katalogu chemioterapii względem analizy podstawowej dla pierwotnych analiz. Wnioskodawca nie przedstawił zaktualizowanych kosztów dla łącznej populacji (PCM + GL), ani wyników analizy w wariantcie bez RSS. Z uwagi na powyższe, postanowiono o przedstawieniu wyników analizy podstawowej, które zaczerpnięto z pierwotnie dostarczonych modeli wnioskodawcy oraz analizy AE.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie denosumabu w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze (niezależnie od uwzględnienia/nieuwzględnienia RSS). Oszacowany ICUR dla porównania DEN vs. komparator (komparatorem dla GL jest postępowanie objawowe, dla PCM bisfosfoniary ()) oraz postępowanie objawowe () w analizie podstawowej wyniósł: . Natomiast w grupie chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL) oszacowany ICUR wyniósł: , a w grupie chorych ze szpiczakiem plazmocytozy (PCM): . Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), z perspektywy NFZ, zarówno bez, jak i z uwzględnieniem RSS⁵, jest równy wysokości prog⁶,

⁴ **Komentarz Analityka Agencji:** Przy założeniu wnioskodawcy udziału 40% (GL) i 60% (PCM) w liczbie leczonych denosumabem (na podst. AWB wnioskodawcy)

⁵ **Komentarz Analityka Agencji:** wnioskodawca w swojej AE zapisał „ze względu na charakter proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (określenie maksymalnej ceny hurtowej brutto dla świadczeniodawcy obniżonej względem limitu finansowania wynikającego z ceny oficjalnej), nie ma on wpływu na wysokość ceny progowej. Wyliczona progowa cena zbytu netto odnosi się więc zarówno do wariantu z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS”.

⁶ 155 514 PLN/QALY

o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, dla produktu Xgeva, 3 fiołki po 120 mg wynosi:

- dla łącznej populacja programu lekowego (GL i PCM): [REDACTED].
- dla populacji chorych z przerzutami do kości guzów litych (zbiorczo): [REDACTED]
 - dla populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego: [REDACTED]
 - dla populacji z rakiem piersi: [REDACTED];
 - dla populacji z niedrobnokomórkowym rak płuca: [REDACTED];
 - dla populacji z innymi guzami litymi: [REDACTED]
- dla populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM): [REDACTED];

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badanie: Raje 2018 (Study 482), gdzie denosumab istotnie wydłużał czas przeżycia wolnego od progresji względem kwasu zoledronowego w populacji z PCM, czyli wykazano przewagę DEN nad komparatorem. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W odniesieniu do strategii braku leczenia (populacja z przerzutami do kości guzów litych oraz subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją bifosfonianów ze szpiczakiem plazmocytowym), art. 13 ust. 3 nie ma zastosowania, gdyż brak jest refundowanego komparatora w rozważanym wskazaniu. W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej wnioskodawca nie przeprowadził kalkulacji i obliczeń, o których mowa w rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Ze względu na fakt, że w modelach kosztów-użyteczności denosumabu w populacjach GL i PCM wykorzystywano częściowo różne parametry, analizę wrażliwości – deterministyczną (jednokierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA) przeprowadzono oddzielnie dla obu wskazań.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej (scenariuszowej) analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia:

- dla populacji GL:
 - brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
 - alternatywną długość horyzontu czasowego (39 cykli (36 mies.));
 - częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego;
 - korektę częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie Hatoum 2008 (współczynnik korygujący = 2,01);
 - założenie efektu denosumabu w zakresie przeżycia (OS) w populacji NDRP (HR=0,78 dla DEN);
 - alternatywny zestaw dla utraty QALY z powodu SRE na podstawie analizy opisowej EQ-5D z badań RCT;
 - pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków;
 - pominięcie zdarzeń niepożądanych;
 - RR SRE dla braku leczenia niezależne od rodzaju guza (przyjęto wspólne oszacowanie RR dla wszystkich typów GL);
 - alternatywny rozkład rodzajów GL (na podstawie modelu chorobowości dla Polski);
- dla populacji PCM:
 - brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
 - alternatywną długość horyzontu czasowego (51 cykli 4-tyg. (47 mies.));
 - częstość SRE – analizę landmark (różna w okresach do 14 mies. i powyżej 14 mies.);

- częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego;
- rozkład Weibulla PFS;
- korektę częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie Hatoum 2008 (współczynnik korygujący = 2,01);
- brak korekty częstości SRE do warunków rzeczywistych;
- założenie braku efektu denosumabu względem ZA w częstości SRE;
- założenie efektu denosumabu względem ZA w zakresie przeżycia (OS) (HR=0,90 dla DEN vs. ZA);
- pominięcie redukcji użyteczności z powodu podania podskórnego / dożylnego leków;
- pominięcie zdarzeń niepożądanych;
- różnice w czasie leczenia denosumabem i ZA (dłuższy czas leczenia denosumabem względem ZA);
- dawkowanie ZA co 3 tygodnie;

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, których testowanie powodowało największe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Pogrubioną czcionką zaznaczono wartości ICUR, które są poniżej progu opłacalności.

Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 6.1. AE wnioskodawcy.

Tabela 40. Wybrane wyniki analizy wrażliwości dla populacji GL oraz PCM

Testowany parametr / założenie	Populacja chorych z przerzutami do kości guzów litych		Testowany parametr / założenie	Populacja chorych ze szpiczakiem plazmocytowym	
	ICUR [zł/QALY] (% zmiana względem analizy podstawowej)			ICUR [zł/QALY] (% zmiana względem analizy podstawowej)	
	bez RSS	z RSS		bez RSS	z RSS
Analiza podstawowa	70%	70%	Analiza podstawowa	83%	87%
Częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	104%	110%	Horyzont badania RCT	76%	76%
Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych w oparciu o badanie Hatoum 2008	109%	116%	Częstość SRE – z uwzględnieniem 21-dniowego okna czasowego	48%	50%
Alternatywny zestaw dla utraty QALY z powodu SRE	70%	70%	Brak korekty częstości SRE do warunków rzeczywistych	83%	87%

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia⁷:

- dla populacji GL:
 - rak piersi – ryzyko względne wystąpienia SRE (brak leczenia vs ZA);
 - rak gruczołu krokowego – ryzyko względne wystąpienia SRE (brak leczenia vs ZA);

⁷ **Komentarz Analityka Agencji:** jako uzasadnienie opisanego w AE wnioskodawcy jedynie pięciu zmiennych (dla każdego z modeli – GL i PCM) wskazano na zbyt dużą liczbę parametrów testowanych w ramach automatycznej procedury DSA w wersji elektronicznej modelu oraz zachowanie przejrzystości w AE wnioskodawcy. Opisanie zmiennych zachowało się największym wpływem na wyniki modelu. Wyniki dla szerszego zakresu parametrów są dostępne w modelach elektronicznych załączonych do analiz wnioskodawcy.

- niedrobnokomórkowy rak płuca, inne guzy lite – ryzyko względne wystąpienia SRE (brak leczenia vs ZA);
- koszty zdarzeń kostnych (SREs);
- utrata QALY – napromienianie kości;
- dla populacji PCM:
 - odsetek pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać bisfosfonianów;
 - roczna częstość SRE – denosumab;
 - użyteczność w stanie po progresji choroby;
 - roczna częstość SRE – ZA;
 - ryzyko względne wystąpienia SRE (ZA vs brak leczenia);

Zestawienie wartości ICUR w wariantach jednokierunkowej AW o największym wpływie na wynik inkrementalny przedstawiono na diagramach tornado w rozdz. 6.1 AE wnioskodawcy (zarówno dla populacji GL, jaki i PCM, a także z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS).

Niezależnie od uwzględnienia RSS, czy bez RSS, w żadnym wariantcie scenariuszowej oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania z analizy podstawowej – terapia DEN pozostawała efektywna kosztowo względem komparatora zarówno w przypadku populacji GL (porównanie DEN vs brak leczenia) i populacji PCM (porównanie DEN vs ZA / brak leczenia). Oba modele (GL i PCM) były najbardziej wrażliwe na założenia i parametry związane z modelowaniem częstości zdarzeń kostnych (ryzyko względne wystąpienia SREs dla braku leczenia, korekty częstości zdarzeń kostnych do warunków rzeczywistych, uwzględnienia 21-dniowego okna czasowego).

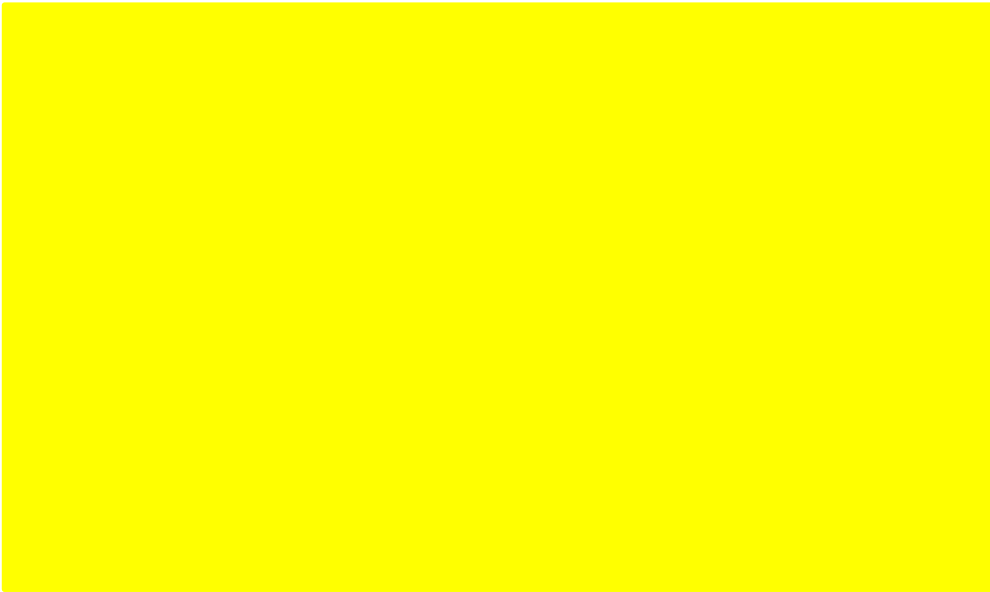
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną, dla perspektywy NFZ, prawdopodobieństwo opłacalności terapii denosumabem w porównaniu z poszczególnymi komparatorami, przy założonym progu opłacalności wyniosło:

- █████ (z RSS) / █████ (bez RSS) w populacji GL;
- █████ (z RSS) / █████ (bez RSS) we wskazaniu szpiczaka plazmocytoowego.



Rysunek 3. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników probabilistycznej analizy wrażliwości na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja GL)



Rysunek 4. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników probabilistycznej analizy wrażliwości na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja GL)



Rysunek 5. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników probabilistycznej analizy wrażliwości na płaszczyźnie kosztów-użyteczności, bez uwzględnienia RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM)



Rysunek 6. Wykres rozrzutu (scatterplot) wyników probabilistycznej analizy wrażliwości na płaszczyźnie kosztów-żyteczności, z uwzględnieniem RSS dla produktu Xgeva (populacja PCM)

Zestawienie wszystkich wyników przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono w rodz. 6.2. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W opisie AE populację określono zgodnie z wnioskiem, w tym z treścią wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca w analizie ekonomicznej przedstawił aktualną sytuację leczenia chorych z przerzutami kostnymi nowotworów litych, u których występują przeciwwskazania do zastosowania bisfosfonianów lub nietolerancja oraz leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości, aby następnie zdecydować, iż na podstawie przeglądu doniesień naukowych oraz opinii polskich ekspertów klinicznych, komparatorem dla DEN w populacji GL został brak aktywnego leczenia, a w populacji PCM w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami kwas zoledronowy, a w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfonianów brak aktywnego leczenia. Zasadność wyboru komparatorów oceniono w rodz. 3.6. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przyjęta technika analityczna (CUA) jest uzasadniona istotnymi różnicami w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami. W ramach AKL wykazano wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem (kwasem zoledronowym)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca porównał stosowanie technologii wnioskowanej do placebo/BSC (przez wspólny komparator – kwas zoledronowy w populacji pacjentów z przerzutami z guzów litych oraz w populacji chorych na szpiczaka plazmocytozy)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do zastosowania bisfosfonianów) oraz do komparatora – kwasu zoledronowego (w populacji szpiczaka plazmocytoowego).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy; ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni maksymalnie 200 cykli czterotygodniowych (15,3 lat) we wskazaniu leczenia chorych z przerzutami do kości guzów oraz 500 cykli czterotygodniowych (38,3 lat) we wskazaniu szpiczaka plazmocytoowego. Jest to podejście zasadne.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy przedstawiono uzasadnienie dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych. Ostatecznie do przeglądu włączono łącznie 17 badań użyteczności stanów zdrowia w guzach litych z przerzutami do kości oraz 6 publikacji w szpiczaku plazmocytoowym z powikłaniami kostnymi. Do oszacowania wartości użyteczności, wykorzystano wszystkie 23 włączone badania.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości – deterministyczną (jednokierunkową i scenariuszową) oraz probabilistyczną (PSA).

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „W modelowaniu skuteczności denosumabu wykorzystano dane z badań RCT obejmujących populację nie w pełni zgodną z wnioskowaną. W szczególności, do badań dotyczących zastosowania denosumabu u dorosłych pacjentów z przerzutami do kości guzów litych nie włączano chorych z ciężką niewydolnością nerek (CrCl <30 ml/min), ze względu na przeciwwskazanie do zastosowania w tej grupie chorych interwencji porównawczej – kwasu zoledronowego. Przyjęcie w modelu danych z populacji całkowitej badań RCT jest zatem równoznaczne z założeniem, że skuteczność denosumabu u chorych, którzy nie mogą otrzymywać BF, jest porównywalna do obserwowanej w populacji bez przeciwwskazań do ZA (...) Podobnie, badanie RCT wykorzystane jako źródło danych klinicznych w modelu dla szpiczaka plazmocytoowego obejmowało pacjentów z nowozdiagnozowanym szpiczakiem (Raje 2018a), podczas gdy wnioskowany program dopuszcza wprowadzenie denosumabu również na późniejszym etapie choroby (...);”
- „Zestaw użyteczności przyjęty w modelach opierał się na różnych źródłach danych i metodach pomiaru użyteczności (TTO, EQ-5D); wykorzystane badania źródłowe charakteryzowały się ograniczoną jakością (niewielka próba uczestników, pomiar użyteczności metodami bezpośrednimi u osób z populacji ogólnej), co zwiększa niepewność otrzymanych wyników. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 zalecane jest używanie jednej metody pomiaru dla wszystkich stanów, najlepiej pochodzących z tego samego badania; w ramach wykonanego przeglądu nie zidentyfikowano jednak danych pozwalających na spełnienie ww. kryteriów (...);”
- „Źródłem kluczowych danych modelu dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa denosumabu oraz komparatorów były badania RCT porównujące *head-to-head* denosumab z kwasem zoledronowym, jak również badania RCT dla kwasu zoledronowego vs. brak leczenia, które posłużyły do oszacowania wyników zdrowotnych strategii braku leczenia; w związku z powyższym, przedstawione w analizie klinicznej ograniczenia dotyczące badań klinicznych oraz porównania pośredniego odnoszą się również do analizy ekonomicznej.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotnie statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparatory dla denosumabu wybrano: u 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 – brak aktywnego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, z kolei u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości, w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami – kwas zoledronowy, a w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfonianów – brak aktywnego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym.

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano udostępnione przez wnioskodawcę globalne modele farmakoekonomiczne, oddzielne dla populacji z przerzutami do kości guzów litych oraz ze szpiczakiem plazmocytowym, w których uwzględniano różne parametry.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W sposób szczegółowy omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ nieaktualnego na dzień złożenia wniosku. W analizach wnioskodawcy uwzględniono dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, natomiast wówczas było dostępne Obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. Wnioskodawca, wraz z przesłaniem uzupełnienia analiz o wymagania minimalne, w nawiązaniu do pisma z dnia 22.06.2021 r. (znak: OT.4231.30.2021.KP.4), zaktualizował analizy o koszty z aktualnego na dzień ukończenia AWA Obwieszczenia MZ (z dnia 21.06.2021 r.). Aktualizacja analizy wykazała nieistotne zmiany (obniżenie ICUR o mniej niż 0,2%) względem pierwotnej. Ostatecznie obliczenia zostały wykonane z wykorzystaniem Obwieszczenia aktualnego na dzień ukończenia AWA. Nie przedstawiono w niniejszej AWA zaktualizowanych wyników uzyskanych w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych ze względu na brak części wyników (dotyczących wariantu bez RSS oraz dla populacji ogólnej) oraz na niewpływające na wnioskowanie różnice kosztów w porównaniu do analiz pierwotnych. Nie było konieczności przeprowadzania obliczeń własnych Agencji.

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie. Niemniej jednak zidentyfikowano ograniczenia, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ograniczenie niniejszej analizy stanowi fakt, iż w AE wnioskodawcy nie przedstawiono wszystkich wyników analizy wrażliwości, a wybrano pięć zmiennych (dla każdego z modeli – GL i PCM) o największym wpływie na wyniki modelu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji oraz walidację wewnętrzną i zewnętrzną, a także dołączył raport z walidacji.

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono z zastosowaniem standardowych procedur: testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych, analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel). Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości.

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji wykonano systematyczne wyszukiwanie innych analiz farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania denosumabu we wskazaniu zgodnym z projektem wnioskowanego programu lekowego. W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono dwa badania porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w populacji

pacjentów z chorobą kostną w przebiegu szpiczaka plazmocytoowego (Raje 2018 oraz Terpos 2019); nie zidentyfikowano natomiast analiz opłacalności produktu Xgeva w populacji GL u chorych z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów (wszystkie publikowane AE dotyczyły porównania denosumabu vs ZA, a zatem w populacji niezgodnej z wnioskowaną).

Z kolei w ramach walidacji zewnętrznej dokonano porównania rocznych częstości zdarzeń kostnych (SREs) w ramieniu komparatora wyznaczonych w modelu oraz pochodzących z badań nierandomizowanych dotyczących zastosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (Hatoum 2008, Hechmati 2013). Nie odnaleziono badań długookresowych, których wyniki można porównać z uzyskanymi w modelu dla ocenianej interwencji. Roczna częstość zdarzeń kostnych uzyskana w modelu znajdowała się w zakresie oszacowań wynikających z badań obserwacyjnych dla kwasu zoledronowego.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę kosztów-użyteczności, przeprowadzoną w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez RSS. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazały, że terapia DEN, zarówno w populacji ogólnej (tj. subpopulacja GL i subpopulacja PCM), jak i w poszczególnych subpopulacjach (GL, PCM) w porównaniu z komparatorem, jest technologią droższą i skuteczniejszą.

Największe ograniczenie AE wnioskodawcy stanowi fakt, iż wnioskodawca założył arbitralnie udziały poszczególnych subpopulacji GL oraz PCM w łącznej populacji (). Oszacowanie udziałów zostało przeprowadzone na podstawie liczebności chorych, mogących stosować omawianą terapię we wnioskowanym wskazaniu oraz udziału przejęcia rynku przez denosumab w III roku refundacji. Takie założenie, w opinii Analityków Agencji, obarczone jest dużą niepewnością. Ponadto, alternatywne założenia nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

Poza tym, pewne niepewności wynikają z nieuwzględnienia wszystkich wyników analizy wrażliwości w AE wnioskodawcy, a jedynie wybranie pięciu zmiennych (dla każdego z modeli – GL i PCM) o największym wpływie na wyniki modelu.

Warto podkreślić, że w aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA Obwieszczenia MZ (z dnia 21 czerwca 2021 r.) lek Xgeva nie znajduje się w katalogu chemioterapii, gdzie umieszczony był w poprzednich Obwieszczeniach MZ.

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, w ramach którego odnaleziono analizy ekonomiczne odpowiadające ocenianemu problemowi decyzyjnemu – publikacje Raje 2018 oraz Terpos 2019. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych, które można by włączyć do niniejszej AWA, ponad te, uwzględnione przez wnioskodawcę.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (...)”.

W AWB wnioskodawcy, powołując się na polskie wytyczne HTA (wytyczne AOTMiT), wskazano, iż „z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w rozważanym stanie zdrowotnym (zaniebdywalnych w stosunku do wydatków płatnika publicznego), w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za wnioskowaną interwencję (leczenie w ramach programu lekowego), w analizie pominięto perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z PPP⁸”. W AWB przedstawiono perspektywę płatnika publicznego. Przekazany wraz z AWB wnioskodawcy model elektroniczny nie umożliwia oszacowania wydatków z perspektywy wspólnej (uwzględniającej NFZ i pacjenta).

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano, iż „trzyletni horyzont jest w szczególności uzasadniony prognozami przedstawionymi przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego, zgodnie z którymi po trzecim roku refundacji spodziewana jest stabilizacja przyszłych udziałów denosumabu”. Przyjęto, że refundacja produktu leczniczego Xgeva zostanie rozpoczęta od dnia [REDACTED].

W AWB wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Xgeva (denosumab) nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast pacjenci z populacji docelowej przyjmują:

- w grupie pacjentów z przerzutami do kości guzów litych oraz z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (subpopulacja GL): brak leczenia BMA;
- w grupie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości oraz w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami: kwas zoledronowy;
- w grupie ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości oraz w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfonianów: brak leczenia BMA.

Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której produkt leczniczy Xgeva (denosumab) zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach ocenianego programu lekowego, [REDACTED] i „[REDACTED] technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym stanie klinicznym (kwas zoledronowy; brak leczenia BMA)”.

„Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. (...) alternatywne warianty skonstruowano w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (w szczególności: prognozowane udziały rynkowe wnioskowanej technologii). Wariant podstawowy analizy uzupełniono o analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu” (opisane w rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA).

Założono, że denosumab we wnioskowanym wskazaniu będzie refundowany w ramach [REDACTED].

⁸ PPP – perspektywa płatnika publicznego

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2019.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową w analizie podstawowej AWB wnioskodawcy 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)”, którzy będą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Subpopulacja GL

Wnioskodawca przeprowadził modelowanie chorobowości w subpopulacji GL, zastosowano model w formie przepływu pacjentów w czasie, uwzględniono lata 1999-2024. Podobnie, jak w AE wnioskodawcy, w AWB uwzględniono następujące rodzaje guzów: rak gruczołu krokowego⁹, rak piersi¹⁰, rak płuca¹¹ oraz inne guzy lite¹². Na podstawie odnalezionych publikacji, w oszacowaniach liczebności populacji docelowej uwzględniono kolejne parametry:

- liczbę nowych rozpoznań poszczególnych rodzajów GL dla każdego roku z zakresu czasowego 1999-2014: źródło danych: KRN

„Jako punkt wyjścia przyjęto dane dotyczące zachorowalności na nowotwory złośliwe raportowane przez KRN. W modelowaniu uwzględniono wszystkie nowe przypadki nowotworów złośliwych począwszy od 1999 roku (zachorowalność po 2018 r. ekstrapolowano na dalsze lata w oparciu o dane z wcześniejszych lat).”

- roczną liczbę rozpoznań przerzutów do kości guzów litych dla poszczególnego zakresu kodów ICD-10: źródło danych: Hernandez 2018

„(...) w oparciu o długookresowe dane dotyczące przeżycia wolnego od przerzutów do kości (licząc od daty rozpoznania nowotworu), pochodzące z analizy elektronicznej bazy 569 000 pacjentów onkologicznych w Stanach Zjednoczonych (Hernandez 2018), wyznaczono roczną liczbę rozpoznań przerzutów do kości guzów litych dla poszczególnego zakresu kodów ICD-10.”

- roczną liczbę (chorobowość) chorych z przerzutami do kości guzów litych: źródło danych: Svensson 2017

Na podstawie analizy przeżycia pacjentów onkologicznych po wystąpieniu przerzutów do kości (w podziale na typy GL), opartej o dane z duńskiego badania kohortowego (N=17 251; Svensson 2017), „dane dotyczące 1-, 3- i 5-letniego przeżycia ekstrapolowano na horyzont długookresowy, a otrzymane krzywe przeżycia po wystąpieniu przerzutów – przypisane pacjentom w momencie rozpoznania przerzutów do kości – posłużyły w modelu do wyznaczenia (...) chorobowości”.

- odsetek pacjentów, u których w praktyce rozważa się stosowanie BMA: źródło danych: Arellano 2015

„Odsetek pacjentów (z wyliczonej chorobowości), u których w praktyce rozważa się stosowanie BMA (bisfosfonianami lub denosumabem) przyjęto na poziomie 54,2% w analizie podstawowej. Wartość tę zaczerpnięto z dużej analizy elektronicznych rekordów pacjentów z przerzutami do kości guzów litych w Stanach Zjednoczonych (N=24 512; Arellano 2015). Celem badania było określenie rzeczywistego zużycia bisfosfonianów ze szczególnym uwzględnieniem podgrupy chorych z niewydolnością nerek. Łącznie w okresie badania leczenie z zastosowaniem bisfosfonianów otrzymało 54,2% pacjentów. Na tej podstawie przyjęto, że w warunkach rzeczywistych leczenie w zapobieganiu powikłaniom kostnym rozważa się u 54,2% pacjentów, tj. 14-15 tys. rocznie w Polsce.”

- [redacted]: źródło danych: [redacted]

Według [redacted]

⁹ Uwzględniono kod ICD-10: C61

¹⁰ Uwzględniono kod ICD-10: C50

¹¹ Uwzględniono kod ICD-10: C34

¹² Uwzględniono kody ICD-10: C18-C20; C16-C17; C01-C14, C30-C32; C53-C54, C56; C64; C67; C73; C62

- [redacted] : źródło danych: [redacted]

Subpopulacja PCM

„Ze względu na znaczące różnice w liczbie nowych zachorowań na PCM (ICD-10 C.90) raportowanej przez KRN oraz NFZ (1 452 zachorowania wg KRN vs 2 580 wg raportu NFZ w 2016 r.; Raport PCM NFZ 2019), jak również fakt, że leczenie w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów może być wprowadzone na różnych etapach choroby (nie tylko u chorych z nowozdiagnozowanym PCM), jako punkt wyjścia w wariantcie podstawowym przyjęto roczną chorobowość szpiczaka plazmocytozowego w Polsce.”

Na podstawie odnalezionych publikacji, w oszacowaniach liczebności populacji docelowej uwzględniono kolejne parametry:

- rozpowszechnienie PCM: źródło danych: dane NFZ (liczba pacjentów, którym udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 w latach 2016-2020)

„W wariantcie podstawowym przyjęto konserwatywnie wzrost chorobowości PCM w kolejnych latach, ekstrapolując dane NFZ na horyzont analizy (2022-2024).”

- [redacted] : źródło danych: [redacted], dane literaturowe (**komentarz analityka Agencji**: w AWB wnioskodawcy nie wskazano źródeł bibliograficznych tych danych)

- [redacted] : źródło danych: [redacted]

- [redacted] : źródło danych: [redacted]

W AWB wnioskodawcy uwzględniono pacjentów otrzymujących ZA w ramach katalogu chemioterapii (liczba pacjentów, dla których sprawozdano świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 z produktem 5.08.10.0000076 (ACIDUM ZOLEDRONICUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG) w latach 2016-2020). Ze względu na brak danych NFZ dotyczących [redacted]

Na podstawie danych

- [redacted] : źródło danych: [redacted]

Wnioskodawca założył, iż [redacted]

- [redacted] : źródło danych: [redacted]

W ABW wnioskodawcy przyjęto, iż [redacted]

W scenariuszu istniejącym udziały poszczególnych technologii (denosumabu oraz komparatorów) „[redacted] wskazań klinicznych oraz opinie ekspertów przedstawione w ramach badania ankietowego”:

- [redacted];
- [redacted].

„W scenariuszu nowym zakłada się, że wprowadzenie finansowania produktu Xgeva w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje częściowe zastąpienie technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym stanie klinicznym (kwas zoledronowy; brak leczenia BMA). Udziały rynkowe denosumabu w pierwszych trzech latach realizacji programu określono w oparciu o prognozy polskich ekspertów klinicznych”, ankietowanych przez wnioskodawcę. Przyjęto następujące założenia dotyczące udziałów denosumabu w poszczególnych subpopulacjach:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Dane wejściowe – rozpowszechnienie poszczególnych terapii na rynku wg oszacowań wnioskodawcy

Technologia lekowa		Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Denosumab	populacja docelowa ogółem	■	■	■	■	■	■
	subpopulacja GL	■	■	■	■	■	■
	subpopulacja PCM	■	■	■	■	■	■
Bisfosfoniary	populacja docelowa ogółem	■	■	■	■	■	■

Technologia lekowa		Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
	subpopulacja GL	■	■	■	■	■	■
	subpopulacja PCM	■	■	■	■	■	■
Brak leczenia	populacja docelowa ogółem	■	■	■	■	■	■
	subpopulacja GL	■	■	■	■	■	■
	subpopulacja PCM	■	■	■	■	■	■

W AWB wnioskodawcy analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o AE wnioskodawcy, uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt leków,
- koszt podania leków,
- koszt monitorowania i diagnostyki,
- koszt leczenia SRE,
- koszt leczenia AEs.

W związku z powyższym, w AWB wnioskodawcy przedstawiono jedynie zestawienie wartości wejściowych do modelu. Szczegóły dotyczące sposobu oraz źródeł szacowań w/w danych przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA oraz w AE wnioskodawcy.

Szczegółowe zestawienie parametrów modelu AWB wnioskodawcy znajduje się w rozdz. 9. AWB wnioskodawcy (tab. 20., str. 36-39).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	5 810	6 006	6 201
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	635	1 540	2 060

* W AWB wnioskodawca wskazał, iż „w 2019 roku leczenie substancją czynną denosumab w ramach katalogu chemioterapii otrzymało 87 pacjentów” oraz „biorąc pod uwagę specyfikę choroby oraz zbliżoną liczbę pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych denosumabem w poprzednich latach, należy uznać, że w 2020 i 2021 r. ■ pacjentów było/jest leczonych denosumabem”.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]			Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]			Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te wyniosą w I roku, w II roku i w III roku (z RSS odpowiednio:).

W AWB wnioskodawcy dodatkowo przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z podziałem na poszczególne subpopulacje, tj. dla subpopulacji GL (w tym w podziale na poszczególne typy nowotworów litych) i dla subpopulacji PCM oraz na poszczególne interwencje, szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 13. AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenia wnioskodawcy zostały wystarczająco uzasadnione. W ramach oszacowań uwzględniono polskie dane dotyczące chorobowości w populacji GL, a także rozpowszechnienia PCM i odsetka pacjentów z PCM, którzy . Źródłem części danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej były . Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, do leczenia denosumabem włączani będą pacjenci, u których stan sprawności oceniono na 0-2 wg skali ECOG, natomiast w AWB wnioskodawcy nie odniesiono się do tej kwestii.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca powołał się na zapisy w wytycznych Agencji oraz , według których, po 3. roku refundacji spodziewane jest osiągnięcie przez denosumab docelowych udziałów w rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez denosumab nie jest możliwe. Jak wskazał wnioskodawca w rozdz. 15. AWB wnioskodawcy, oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Xgeva jest bardzo trudne i stanowi jedno z ograniczeń analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ nie można jednoznacznie stwierdzić, jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. Parametr dotyczący deklarowanej rocznej wielkości dostaw leku jest niższy niż zakładany w AWB wnioskodawcy poziom sprzedaży. Ponadto, we wniosku wskazano jedynie wielkość dostaw w I i II roku refundacji, natomiast zgodnie z AWB

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		wnioskodawcy długość horyzontu czasowego analizy wynosi 3 lata.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek miałby być dostępny w ramach [REDAKTOWANE]
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oraz analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 15. AWB wnioskodawcy):

- „Za jedno z ograniczeń można uznać niepewność związaną z oszacowaniem rocznej liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej interwencji. Pomimo korzystania w ramach oszacowania populacji ze źródeł o wysokiej wiarygodności (dane KRN i NFZ, badanie ankietowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych, wysokiej jakości publikacji naukowe), prognozowana liczebność, ze względu na specyfikę populacji docelowej, cechuje się niepewnością może różnić się względem rzeczywistych wartości. W szczególności, roczna liczebność populacji z przerzutami do kości guzów litych jest trudna do zweryfikowania, gdyż nie ma ustalonej praktyki sprawozdawania przerzutów do kości jako odrębnej jednostki chorobowej, przez co nie są wiarygodnie raportowane w statystykach KRN i NFZ (pomimo możliwości sprawozdania przerzutów do kości poprzez kod C79.5, często są one rozpatrywane jako całość z pierwotną chorobą nowotworową). Poza tym wykorzystanie danych pochodzących z badania ankietowego zawsze obarczone jest niepewnością, zwłaszcza w obliczu występujących niespójności oszacowań między ankietowanymi; należy jednak podkreślić, że w podstawowym wariantcie analizy korzystano z wartości mieszczących się w przedziale wskazanym przez ekspertów klinicznych oraz starano się uwzględnić wartości, których wybór był uzasadniony danymi niezależnymi tj. dane z publikacji naukowych, czy dane NFZ. Ponadto, z uwagi na brak rejestrów medycznych w Polsce, które mogłyby posłużyć za źródło potrzebnych danych do wykonania niniejszej analizy, zdecydowano się wykorzystać wyniki badań ankietowych, jako bardzo często stosowaną praktykę przy przygotowaniu analiz HTA, akceptowaną przez AOTMiT (RP 85/2018).”
- „Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Xgeva oraz jego udział docelowy. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie a priori (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na mnogość czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez denosumab po jego refundacji w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentów leczonych denosumabem we wnioskowanym programie. Całkowite wydatki inkrementalne w całym rozważanym horyzoncie czasowym w wariantcie minimalnym wyniosły [REDAKTOWANE].”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analicy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdziale powyżej). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Oszacowania liczebności populacji docelowej w AWB wnioskodawcy, w odniesieniu do subpopulacji GL wykonano na podstawie danych KRN oraz odnalezionych publikacji. Dane epidemiologiczne pochodzące z badań zagranicznych, w tym pozaeuropejskich, mogą nie stanowić pełnego odzwierciedlenia warunków polskich. W ramach analizy wrażliwości testowano część parametrów wykorzystanych do oszacowań liczebności populacji

docelowej (tj. alternatywne dane dotyczące struktury rodzajów GL, struktury rodzajów GL z korektą o średni czas leczenia BMA, minimalny i maksymalny odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF w subpopulacji GL oraz maksymalny odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF w subpopulacji PCM). Liczebność subpopulacji PCM oszacowano na podstawie danych NFZ (dotyczące rozpowszechnienia PCM oraz [redacted]), natomiast dane dla pozostałych parametrów zaczerpnięto z [redacted]. Nie wskazano czy odnaleziono alternatywne źródła danych dla tych parametrów, w ramach analizy wrażliwości testowano jedynie maksymalny, [redacted], odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF w subpopulacji PCM. Nie testowano alternatywnych odsetków pacjentów [redacted].

W związku z powyższym, oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej należy traktować z ostrożnością. Należy także zauważyć, iż również wnioskodawca jako jedno z ograniczeń AWB wskazał niepewność związaną z oszacowaniem rocznej liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej interwencji.

Ekspert ankietowany przez Agencję, prof. Krzakowski, wskazał, iż liczebność subpopulacji dorosłych pacjentów 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 radiologicznie zmianą przerzutową do kości, w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów, u której wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynosić około 1 600 chorych (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Natomiast zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczebność subpopulacji GL w kolejnych latach refundacji wynosić będzie odpowiednio: [redacted] pacjentów. Prof. Krzakowski nie podjął się oszacowania liczebności subpopulacji z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym¹³, ponadto, do dnia zakończenia prac nad niniejszą AWA do Agencji nie płynęły inne odpowiedzi od ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinię. Analitycy Agencji uznali, iż przeprowadzenie obliczeń własnych, w ramach których w modelu elektronicznych wnioskodawcy uwzględniona zostanie jedynie alternatywna liczebność subpopulacji GL, bez zmiany liczebności subpopulacji PCM, może nie być wiarygodne i w związku z tym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

W ramach oszacowań dotyczących liczebności subpopulacji PCM, przyjęto, że „ [redacted] [redacted]. Należy zauważyć, iż koszt za miligram ZA w ramach refundacji aptecznej jest około 2 razy wyższy niż koszt ten w ramach katalogu chemioterapii (zgodnie z obliczeniami w modelu ekonomicznym wnioskodawcy koszty te wynoszą odpowiednio: [redacted]), w związku z czym ww. założenie może mieć wpływ na wyniki AWB. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych odsetków pacjentów [redacted]. Model elektroniczny wnioskodawcy umożliwiał wprowadzenie alternatywnych wartości tego parametru, natomiast analitycy Agencji nie odnaleźli alternatywnego źródła takich danych, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

W analizie podstawowej AWB rozpowszechnienie poszczególnych schematów, zarówno w scenariuszu istniejącym i nowym, zaczerpnięto z [redacted]. Dodatkowo, w ramach oszacowań w wariantów minimalnego i maksymalnego AWB uwzględniono alternatywne udziały denosumabu w scenariuszu nowym (źródłem tych danych również [redacted]). W opinii analityków Agencji, przeprowadzenie testowania alternatywnych wartości udziałów wnioskowanej technologii jest podejściem prawidłowym.

Po dacie złożenia wniosku zostało opublikowane nowe obwieszczenie MZ (obwieszczenie aktualne na dzień ukończenia niniejszej AWA: z dnia 21.06.2021 r.), jednakże w AWB wnioskodawcy do oszacowania kosztów leków zostały wykorzystane dane NFZ, w związku z czym nie było konieczności wykonania obliczeń własnych Agencji w zakresie uwzględnienia cen leków z obwieszczenia aktualnego na dzień ukończenia niniejszej AWA.

W związku z faktem, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oraz kosztów ocenianej interwencji i komparatora (kwas zoledronowy) analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB

¹³ Subpopulacja dorosłych pacjentów, w stanie ECOG 0-2, z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego, w przypadku co najmniej jednej potwierdzonej radiograficznie zmiany osteolitycznej lub zmiany ogniskowej kości

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W wariancie minimalnym uwzględniono „alternatywne udziały denosumabu w zastępowaniu braku leczenia w scenariuszu nowym oszacowane na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z badania ankietowego”, natomiast w wariancie maksymalnym „przyjęto alternatywne udziały denosumabu w zastępowaniu BF w scenariuszu nowym oszacowane na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z badania ankietowego” oraz „w populacji chorych z guzami litymi w oszacowaniu liczebności populacji docelowej przyjęto, odsetek chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją BF na podstawie średniej z odpowiedzi ekspertów klinicznych z badania ankietowego”.

W tabeli poniżej pogrubioną czcionką zaznaczono warianty skrajne, kursywą – warianty minimalne i maksymalne.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości wg wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametr [źródło]		Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [mln PLN]		
		I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy				
Wariant minimalny: alternatywne udziały denosumabu [średnia z opinii ekspertów wnioskodawcy]	Tabela 47. Alternatywne udziały denosumabu w scenariuszu nowym*			
	Rok	Subpopulacja GL – brak leczenia	Subpopulacja PCM	
			terapia BF	brak leczenia
	I			
II				
III				
Wariant maksymalny: alternatywny odsetek z przeciwwskazaniami / nietolerancją BF [średnia z opinii ekspertów wnioskodawcy]	Tabela 48. Alternatywne odsetki pacjentów z przeciwwskazaniami / nietolerancją BF*			
	Rok	Subpopulacja GL	Subpopulacja PCM	
	I			
II				
III				
AW 1: Cena produktu Xgeva niższa o 5% [założenie wnioskodawcy]				
AW 2: Cena produktu Xgeva wyższa o 5% [założenie wnioskodawcy]				
AW 3: Alternatywna metoda oceny SRE w badaniu RCT – uwzględnienie analizy landmark w oszacowaniu kosztów SRE w populacji PCM [badanie Study 482]		częstość SRE – różna w okresach do 14 mies. i powyżej 14 mies.		
AW 4: Alternatywna struktura rodzajów GL [badanie Qian 2017]		RGK: 26% Rak piersi: 33% Rak płuca: 26% Inne GL: 15%		
AW 5: Struktura rodzajów GL z korektą o średni czas leczenia BMA		RGK: 41% Rak piersi: 37% Rak płuca: 8% Inne GL: 14%		
AW 6: Koszty leków wg dawek planowych: bez uwzględnienia ew. czasowych przerw w leczeniu i wydłużenia odstępu między dawkami		RDI = 1		
AW 7: Korekta częstości SRE do warunków rzeczywistych;		współczynnik korygujący = 2,01		

Parametr [źródło]	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [mln PLN]		
	I rok	II rok	III rok
alternatywne źródło danych [badanie Hatoum 2008]			
AW 8: Min. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF – subpopulacja GL [wartość min. z opinii ekspertów]			
AW 9: Max. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF – subpopulacja GL [wartość max z opinii ekspertów]			
AW 10: Max. odsetek pacjentów z nietolerancją / przeciwwskazaniami do BF – subpopulacja PCM [wartość max z opinii ekspertów]			

* Wartości zaczerpnięte z modelu elektronicznego wnioskodawcy

Największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy, niezależnie od uwzględnienia RSS, miało przyjęcie alternatywnego źródła danych odnoszących się do [redacted]. Ponadto duży wzrost wydatków, w porównaniu do wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy, powodował

Żaden z testowanych parametrów nie wpłynął na zmianę wnioskowania (tj. objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało [redacted] płatnika publicznego).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej bez względu na zastosowanie RSS.

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków. Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości parametrów nie wpłynął na zmianę wnioskowania. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące [redacted]

[redacted] testowane w analizie wrażliwości miały istotny wpływ na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego”.

Wnioskodawca w ramach AR zaproponował

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie [REDAKTION] PLN rocznie (z perspektywy NFZ). Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej w wariantach analizy wskazanych przez wnioskodawcę, za wyjątkiem kosztów inkrementalnych: w III roku refundacji w wariantach podstawowym AWB bez uwzględnienia RSS, w III roku w wariantach maksymalnym AWB (niezależnie od uwzględnienia RSS), w III roku w wariantach AW2 i AW5 analizy wrażliwości (wariant bez RSS), w II (wariant bez RSS) i III roku (niezależnie od uwzględnienia RSS) wariantów AW6 i AW7 analizy wrażliwości oraz w III roku (niezależnie od uwzględnienia RSS) wariantów AW9 i AW10 analizy wrażliwości.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawione uwagi do zapisów programu lekowego „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)” zamieszczone w opinii eksperta klinicznego.

Tabela 49. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z opinią eksperta klinicznego

prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej	
Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	<p>Należy dodać punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieobecność wskazań lub brak możliwości zastosowania paliatywnej radioterapii zmian osteolitycznych (szczególnie – chorzy z umiejscowieniami przerzutów kostnych zagrażających złamaniami i innymi powikłaniami kostnymi); <p>Uzasadnienie: Stosowanie farmakologicznego leczenia antyosteolitycznego nie powinno być stosowane w zastępstwie paliatywnej radioterapii (szczególnie u chorych z zagrażającymi złamaniami lub innymi powikłaniami kostnymi);</p> <ul style="list-style-type: none"> nieobecność laboratoryjnych przeciwwskazań do stosowania denosumabu zgodnie z odpowiednimi zapisami opracowania Charakterystyki Produktu Leczniczego. <p>Uzasadnienie: Wśród zapisów dotyczących badań wykonywanych podczas kwalifikowania chorych do programu znajdują się oznaczenia aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny oraz wapnia.</p>
Kryteria wyłączenia	<p>Należy dodać punkt „stwierdzenie progresji osteolitycznych zmian kostnych”.</p> <p>Uzasadnienie: stosowanie denosumabu ma na celu opóźnienie występowania powikłań kostnych oraz zahamowanie progresji zmian przerzutowych.</p>
Czas leczenia w programie	<p>Należy dodać punkt „stwierdzenie progresji osteolitycznych zmian kostnych”.</p> <p>Uzasadnienie: stosowanie denosumabu ma na celu opóźnienie występowania powikłań kostnych oraz zahamowanie progresji zmian przerzutowych.</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.07.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „denosumabum” oraz „Xgeva”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniami oraz 3 informacje o braku możliwości wykonania oceny lub bez jednoznacznego stanowiska. W rekomendacjach pozytywnych, warunkowych zwraca się głównie uwagę na stosowanie denosumabu w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów oraz na wymóg obniżenia kosztu leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla leku Xgeva (denosumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych	Denosumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna we wskazaniu zapobiegania zdarzeniom kostnym u dorosłych, wynikających z przerzutów do kości po raku piersi i guzach litych, wyłączając raka prostaty, w przypadku : <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów oraz • wnioskodawca zgodzi się na zaproponowane obniżenie kosztów leku.
PBAC 2018 i 2011	zapobieganie powikłaniom kostnym u pacjentów z szpiczakiem mnogim (inaczej plazmocytozom) (2018)	PBAC nie rekomenduje refundacji denosumabu we wskazaniu zapobiegania zdarzeniom kostnym w szpiczaku mnogim. Propozycja wnioskodawcy dotycząca kosztu leku nie odpowiada wymaganiom analizy minimalizacji kosztów.
	zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych (2011)	PBAC rekomenduje refundację denosumabu we wskazaniu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych, tłumacząc akceptowalną efektywnością względem inkrementalnych kosztów w porównaniu z kwasem zoledronowym.
CADTH 2016	zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych	Denosumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna we wskazaniu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych, pod warunkiem : <ul style="list-style-type: none"> • zrównania kosztu leku do kosztu dożylnych bisfosfonianów stosowanych w tym samym wskazaniu, • obniżenie kosztu terapii.
IQWiQ 2013	w zarejestrowanych wskazaniach	Wniosek wycofany, ze względu na przedawnienie „podstawy prawnej dotyczącej oceny świadczeń”.
HAS 2012	zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych	HAS rekomenduje włączenie leku Xgeva do listy leków refundowanych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2011	zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych	Denosumab nie jest zalecany jako opcja terapeutyczna we wskazaniu zapobiegania zdarzeniom kostnym u dorosłych, wynikających z przerzutów do kości po guzach litych. W związku z wykonywanymi działaniami NICE w celu wydania rekomendacji nt. denosumabu w tym wskazaniu – wydano jedynie zalecenie. Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku o refundację denosumabu w tym wskazaniu.
	zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych ze zmianami osteolitycznymi po raku pochodzenia hematologicznego	Denosumab nie jest zalecany jako opcja terapeutyczna we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych ze zmianami osteolitycznymi po raku pochodzenia hematologicznego. Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku o refundację denosumabu w tym wskazaniu.
NCPE 2011	zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych	Denosumab może być rozważany jako kosztowo-efektywna opcja terapeutyczna we wskazaniu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych
Zorginstituut 2011	zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z przerzutami do kości z guzów litych	Komitet orzeka, że denosumab ma ograniczoną przewagę skuteczności nad kwasem zoledronowym, mające przewyższać teoretyczne skutki uboczne. Denosumab i bisfosfoniary mają równą wartość terapeutyczną w leczeniu przerzutów do kości z guzów litych

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bulgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Xgeva [redacted]

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 3, fiol. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024 w ramach programu lekowego „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)”.

Niniejsza technologia lekowa była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w ramach RDTL we wskazaniach: hiperkalcemia w przebiegu rak przytarczyc (ICD-10: C75.0), rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego i rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), a także w ramach AWA we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE, skeletal-related events) u chorych na RGK (raka gruczołu krokowego) z przerzutami do kości.

Problem zdrowotny

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

Kości są trzecim (po wątrobie i płucach) najczęstszą lokalizacją przerzutów nowotworowych. Częstość występowania przerzutów kostnych jest zróżnicowana w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego.

Nie odnaleziono szczegółowych danych ani badań naukowych dotyczących częstości następowania przerzutów poszczególnych nowotworów złośliwych do kości odnoszących się do populacji polskiej. Według polskich wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów z rakiem płuca, przerzuty kostne występują u 30-40% chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości należą m.in. rak prostaty (80%), rak płuca i rak piersi (50%), rak nerki, rak jajnika, rak tarczycy, rak żołądka. Dla wszystkich podtypów nowotworów z częstymi przerzutami do kości, 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.

Obecność przerzutów w kościach może prowadzić do występowania zdarzeń kostnych (SRE), do których zalicza się 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.

Ogółem rokowanie pacjentów z przerzutami kostnymi jest złe, a przeżycia 5-letnie w większości przypadków nie przekracza kilku procent. Najlepsze rokowanie dotyczące 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.

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

Szpiczak plazmocytowy (PCM) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Przebiega wieloetapowo, charakteryzuje się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin i powodujących uszkodzenia narządowe.

Najczęstszym objawem jest ból kostny zlokalizowany w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, rzadziej czaszce i kościach długich, wywołany przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. złamania kompresyjne kręgow).

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1-2% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych.

Przebieg kliniczny PCM charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono:

- BSC: w odniesieniu do subpopulacji dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania

bisfosfonianów i subpopulacji dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz

- kwas zoledronowy: w odniesieniu do subpopulacji dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami.

Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego oraz są refundowane ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 przeglądów systematycznych: 5 dla guzów litych (Bozzo 2021, Ford 2013, Ford 2013a, Jakob 2020, Wang 2015) i 3 dla PCM (Chen 2020, Chen 2021, Hageman 2013) oraz 14 badań pierwotnych: 10 dla guzów litych (3 badania RCT oceniające DEN vs ZOL (Fizazi 2011, Henry 2011, Stopeck 2010), 4 badania RCT oceniające ZOL vs PBO/BSC Kohno 2005, Rosen 2003, Saad 2002, Zaghoul 2010) i 3 badania bez randomizacji na podstawie rejestrów (Bongiovanni 2021, Imai 2017, Udagawa 2017)) oraz 4 dla PCM (2 badania RCT oceniające DEN vs ZOL (Raje 2016, Raje 2018) i 2 badania RCT oceniające ZOL vs BSC (Avilés 2007, Avilés 2013)).

W żadnym z badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy dla populacji guzów litych nie wyodrębniono wyników dla populacji w 100% zgodnej z wnioskowaną – dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia osteoprotekcyjnego (BSC) w populacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, w AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie. Również w odniesieniu do subpopulacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których nie można zastosować bisfosfonianów z uwagi na przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancją, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z BSC, w związku z czym w AKL wnioskodawcy przyprowadzono porównanie pośrednie.

Guzy lite

- czas do pierwszego zdarzenia SRE: zidentyfikowano oddzielne wyniki dla 3 subpopulacji pacjentów z przerzutami guzów litych: guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty), rak prostaty oraz rak piersi, przy czym tylko dla raka prostaty odnaleziono wyniki dla obu ramion porównania pośredniego (DEN vs ZOL oraz PBO+BSC vs ZOL). Na podstawie odnalezionych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC dla tej subpopulacji, które wskazuje na IS zmniejszenie ryzyka pojawienia się zdarzenia SRE w danym czasie po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z placebo: HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77).

Wykorzystując dane ze wszystkich badań dla DEN, w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC, również odnotowano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE w danym czasie po zastosowaniu DEN: HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,75).

- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE: zidentyfikowano oddzielne wyniki dla 6 subpopulacji pacjentów z przerzutami guzów litych: guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty), rak piersi, rak prostaty, rak pęcherza moczowego, rak nerki oraz rak płuca. Dane dla obu ramion porównania pośredniego (DEN vs. ZOL oraz PBO+BSC vs ZOL) odnaleziono dla 5 subpopulacji (za wyjątkiem raka pęcherza moczowego) i przeprowadzone na ich podstawie porównania pośrednie wykazały IS różnice na korzyść DEN: guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty): RR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84); rak piersi: RR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,73); rak prostaty: RR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,72); rak nerki: RR = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67); rak płuca: RR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98).

Wykorzystując dane ze wszystkich badań, w porównaniu pośrednim DEN vs PBO+BSC, odnotowano IS zmniejszenie częstości wystąpienia SRE po zastosowaniu denosumabu: RR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64).

- roczna częstość SRE: zidentyfikowano oddzielne wyniki dla 4 subpopulacji pacjentów z przerzutami guzów litych: guzy lite ogółem (bez raka piersi i prostaty), rak piersi, rak prostaty oraz rak pęcherza moczowego, przy czym tylko dla raka piersi odnaleziono wyniki dla obu ramion porównania pośredniego (DEN vs ZOL oraz PBO+BSC vs ZOL). Na podstawie odnalezionych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs PBO+BSC dla tej subpopulacji, które wskazuje na IS zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z placebo: RR = 0,44 (95% CI: 0,30; 0,66).

Wykorzystując metaanalizę dla porównania PBO+BSC vs. ZOL uzyskując wynik dla populacji niezależnie od rodzaju nowotworu i wyniki 1 badania dla DEN (Stopeck 2010), w porównaniu DEN vs. PBO+BSC, odnotowano IS zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu: RR = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,73).

Szczyk plazmocytowy

- **czas do pierwszego SRE:** wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań Raje 2018 i Raje 2016 wskazują na brak występowania IS różnic pomiędzy DEN i ZOL. Różnice IS na korzyść DEN wykazano jedynie w ramach analizy post-hoc badania Raje 2018: HR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98).

W badaniach porównujących ZOL z BSC (Avilés 2007, Avilés 2013) nie oceniano ww. PK, w związku z czym nie było dla niego możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego DEN vs BSC.

- **częstość występowania SRE:** w badaniach Raje 2018 i Raje 2016 wskazano na brak IS różnic pomiędzy DEN i ZOL. Ze względu na różnice w raportowaniu częstości występowania SRE w odnalezionych badaniach, wykonanie porównania pośredniego DEN vs BSC nie było możliwe.
- **przeżycie całkowite (OS):** w ramach głównej analizy danych dla OS z badania Raje 2016 (DEN vs. ZOL) wykazano IS różnicę na korzyść ZOL: HR = 2,26 (95% CI: 1,13; 4,50). W ramach metaanalizy badań Raje 2018 i Raje 2016, niezależnie od uwzględnionego wyniku z Raje 2016, wykazano brak IS różnic pomiędzy DEN i ZOL dla OS.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego DEN vs. BSC, w pierwszej kolejności przeprowadzono metaanalizę badań dla porównania BSC vs. ZOL (Avilés 2013 i Avilés 2007), w ramach której wykazano IS przewagę ZOL. Na podstawie powyższych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs. BSC, w którym niezależnie od uwzględnienia w ramieniu DEN poszczególnych wartości wyników metaanaliz, zawsze dla OS wykazywano IS różnicę na korzyść DEN: HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79) (z HR Raje 2016) i HR = 0,52 (95% CI: 0,36; 0,76) (z HR i HR Raje 2016).

- **przeżycie wolne od progresji (PFS):** w badaniu Raje 2018 (DEN vs. ZOL) dla PFS wykazano IS różnicę na korzyść DEN: HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99).

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego DEN vs. BSC, w pierwszej kolejności przeprowadzono metaanalizę badań dla porównania BSC vs. ZOL (Avilés 2013 i Avilés 2007), w ramach której wykazano IS przewagę ZOL. Na podstawie powyższych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs. BSC, w którym wykazano IS przewagę DEN: HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64).

Analiza bezpieczeństwa

Guzy łite

W subpopulacji z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, profil bezpieczeństwa denosumabu, w większości przypadków, nie odbiegał od profilu obserwowanego u pacjentów otrzymujących PBO+BSC. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane (AEs): hipokalcemia (ogólnie), duszność oraz hipokalcemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które obserwowano istotnie częściej po stronie denosumabu: odpowiednio RR = 10,93 (95% CI: 5,25; 22,75), RR = 1,41 (95% CI: 1,08; 1,83) oraz RR = 3,60 (95% CI: 1,21; 10,68) – przy czym, w tym trzecim przypadku parametr RD nie uzyskał istotności statystycznej, co może sugerować niepewność oszacowania. Natomiast, bóle kości obserwowano istotnie rzadziej po zastosowaniu DEN, w porównaniu do standardowego leczenia: RR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89).

Szczyk plazmocytowy

W subpopulacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości, dla porównania DEN vs. ZOL, ryzyko wystąpienia hipokalcemii po stronie denosumabu było istotnie statystycznie zwiększone, RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,69). Poza tym, brak istotnych różnic między grupami zaobserwowano dla AEs ogółem, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, ciężkich AEs (SAEs), zgonów, zgonów związanych z leczeniem, hiperglikemii, martwicy kości szczęki (ONJ) i ostrej białaczki.

W badaniu Raje 2018 TEAEs wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów – 96% vs. 96,8% odpowiednio w grupach DEN vs ZOL. Ryzyko wystąpienia AEs związanych z nefrotoksycznością było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych DEN w porównaniu do ZOL: RR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75). Każde z rozpatrywanych AEs związanych z nefrotoksycznością było raportowane z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie DEN w porównaniu do grupy ZOL. W przypadku wystąpienia hipokalcemii, ryzyko było większe w grupie DEN w porównaniu do ZOL i był to wynik istotny statystycznie: RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,72). Z kolei ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z reakcjami ostrej fazy było istotnie statystycznie

mniej w grupie DEN w porównaniu do ZOL, RR = 0,62 (95% CI: 0,44; 0,89) i była to różnica istotna statystycznie.

Porównanie pośrednie DEN vs. BSC nie wykazało statystycznie istotnych różnic dotyczących ryzyka wystąpienia zgonu oraz ryzyka wystąpienia hiperglikemii po zastosowaniu denosumabu.

Według ChPL Xgeva, do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ocenianą technologią należą: hipokalcemia, duszność oraz ból mięśniowo-szkieletowy, natomiast do częstych ($\geq 1/100$): nowy nowotwór pierwotny, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość oraz martwica kości szczęki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów, oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W ramach AE wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ. Przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii z technologią opcjonalną (komparatorem): u 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 z brakiem aktywnego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym, u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami do kwasu zoledronowego, a w przypadku występowania przeciwwskazań lub nietolerancji do stosowania bisfosfonianów do braku aktywnego leczenia w celu zapobiegania powikłaniom kostnym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie denosumabu w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania DEN vs. komparator (komparatorem dla GL jest postępowanie objawowe, dla PCM bisfosfoniany () oraz postępowanie objawowe ()) w analizie podstawowej wyniósł: . Natomiast w grupie chorych z przerzutami do kości guzów litych (GL) oszacowany ICUR wyniósł: , a w grupie chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM): . Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), z perspektywy NFZ, zarówno bez, jak i z uwzględnieniem RSS, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, dla produktu Xgeva, 3 fiołki po 120 mg wynosi:

W ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono randomizowane badanie: Raje 2018 (Study 482), w którym wykazano, iż denosumab istotnie wydłużał czas przeżycia wolnego od progresji względem kwasu zoledronowego w populacji z PCM. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W odniesieniu do populacji z przerzutami do kości guzów litych oraz subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami/nietolerancją bifosfonianów ze szpiczakiem plazmocytowym, dla których jako komparator wskazano BSC, art. 13 ust. 3 nie ma zastosowania, gdyż brak jest refundowanego komparatora w rozważanym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (...).

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te wyniosą w I roku, w II roku i w III roku (z RSS odpowiednio:).

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy miało przyjęcie alternatywnego źródła danych odnoszących się do . Ponadto duży wzrost

wydatków, w porównaniu do wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy, powodował

Żaden z testowanych parametrów nie wpłynął na zmianę wnioskowania (tj. objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało [redacted] płatnika publicznego).

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, do wnioskowanego programu lekowego należy dodać punkty:

- do kryteriów włączenia: „nieobecność wskazań lub brak możliwości zastosowania paliatywnej radioterapii zmian osteolitycznych (szczególnie – chorzy z umiejscowieniami przerzutów kostnych zagrażających złamaniami i innymi powikłaniami kostnymi)” oraz „nieobecność laboratoryjnych przeciwwskazań do stosowania denosumabu zgodnie z odpowiednimi zapisami opracowania Charakterystyki Produktu Leczniczego”;
- do kryteriów wyłączenia: „stwierdzenie progresji osteolitycznych zmian kostnych”;
- czas leczenia w programie: „stwierdzenie progresji osteolitycznych zmian kostnych”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniami oraz 3 informacje o braku możliwości wykonania oceny lub bez jednoznacznego stanowiska. W rekomendacjach pozytywnych, warunkowych zwraca się głównie uwagę na stosowanie denosumabu w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów oraz na wymóg obniżenia kosztu leku.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Niezgodności w odniesieniu do wytycznych HTA AOTMiT 2016 r. omówiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Avilés 2007 Avilés A, Nambo M J, Neri N, Castañeda C, Cleto S, Huerta-Guzmán J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol* 2007; 24(2):227-230
- Avilés 2013 Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, Nambo M J. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2013; 20(1):e13-20
- Bongiovanni 2021 Bongiovanni A, Foca F, Fantini M, Forcignanò M R, Artioli F, Berardi R, Campadelli E, Procopio G, Silvestris F, Riva N, Gurrieri L, Debonis S A, Di Menna G, Fausti V, Recine F, Vespignani R, Ibrahim T. First prospective data on breast cancer patients from the multicentre italian bone metastasis database. *Sci Rep* 2021; 11(1):4329
- Fizazi 2011 Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet (london, england)* 2011; 377(9768):813-822
- Hechmati 2013 Hechmati G., Cure S., et al., Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study, *Journal of Medical Economics*, 2013; DOI: 10.3111/13696998.2013.779921
- Henry 2011 Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, et al. 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. *Journal of clinical oncology* 2011; 29(9):1125-1132
- Henry 2014 Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, von Moos R, Hungria V, Costa L, Woll PJ, Scagliotti G, Smith G, Feng A, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Supportive care in cancer* 2014; 22(3):679-687
- Imai 2017 Imai H, Saijo K, Yamada H, Ohuchi K, Okada Y, Komine K, Takahashi M, Takahashi S, Takahashi M, Shimodaira H, Ishioka C. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in delaying skeletal-related events in patients with gastrointestinal cancer, pancreas-biliary system cancer, and other rare cancers. *J Bone Oncol* 2017; 6:37-40
- Kohno 2005 Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3314-3321
- Matza 2013 Matza L. S., Cong Z., et al., Utilities associated with subcutaneous injections and intravenous infusions for treatment of patients with bone metastases, *Patient Preference and Adherence*, 2013
- Matza 2014 Matza L. S., Chung K., et al., Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases, *Eur J Health Econ* 2012
- Mhaskar 2017 Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD003188. DOI: 10.1002/14651858.CD003188.pub4.
- Qian 2017 Qian Y., Deajyoti B., et al., Longitudinal patterns of bone-targeted agent use among patients with solid tumors and bone metastases in the United States, *Support Care Cancer*, 2017, DOI 10.1007/s00520-017-3583-1
- Raje 2016 Raje N, Vadhan-Raj S, Willenbacher W, Terpos E, Hungria V, Spencer A, Alexeeva Y, Facon T, Stewart AK, Feng A, Braun A, Balakumaran A, Roodman GD. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. *Blood Cancer J* 2016; 6
- Raje 2018 Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, Legieć 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
- Rosen 2003 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, de Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *Journal of clinical oncology* 2003; 21(16):3150-3157

Rosen 2004 Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100(12):2613-2621

Saad 2002 Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19):1458-1468

Saad 2004 Saad F, Gleason D M, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin J L, Vinholes J J, Goas J A, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11):879-882

Schulman 2004 Schulman CC. Efficacy of zoledronic acid in the treatment of bone metastases secondary to renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2004; 3(5 SPEC. ISS.):40-45

Stopeck 2010 Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniestra M, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(35):5132-5139

Stopeck 2020 Stopeck A., Brufsky A., et al., 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, DOI: 10.1080/13696998.2019.1651122

Terpos 2019 Terpos E., Jamotte A., et al., A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in four European countries: Austria, Belgium, Greece, and Italy, *Journal of Medical Economics*, 22:8, 766-776, DOI: 10.1080/13696998.2019.1606002

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.

Udagawa 2017 Udagawa H, Niho S, Kirita K, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Goto K. Impact of denosumab use on the survival of untreated non-squamous non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143(6):1075-1082

Zaghloul 2010 Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2010; 15(4):382-389

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2016a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Denosumab (Drug Plan Submission). Project Number: SR0433-000. <https://www.cadth.ca/denosumab-drug-plan-submission-0> [Dostęp: 24.03.2021 r.]

EHA-ESMO 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. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-322.

ESMO 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*

IQWiG 2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A13-39] Denosumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). <https://www.iqwig.de/projekte/a13-39.html> [Dostęp: 17.03.2021 r.]

IQWiG 2021 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 [Dostęp: 27.07.2021 r.]

JUA 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

MSTS 2019 Musculoskeletal Tumor Society. THE TREATMENT OF METASTATIC CARCINOMA AND MYELOMA OF THE FEMUR: CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. <http://msts.org/view/download.php/education/mbd-cpg-amended> [Dostęp: 27.07.2021 r.]

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

NCPE 2011 National Centre for Pharmacoeconomics. Denosumab (Xgeva®). <http://www.ncpe.ie/drugs/denosumab-xgeva-3/> [Dostęp: 17.03.2021 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]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta265> [Dostęp: 27.07.2021 r.]

PGS 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 plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2021.

PTOK 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.

PTOK 2018 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 2019 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.

SEOM 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.

SMC 2018 Scottish Medicines Consortium. Medicines advice – denosumab (Xgeva). SMC ID: SMC2110. Date advice published: 13 August 2018. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/denosumab-xgeva-non-submission-smc2110/> [Dostęp: 26.04.2021 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Xgeva Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva (data ostatniej aktualizacji: 07.08.2020 r.)

ChPL Zoledronic acid Actavis Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoledronic acid Actavis (data ostatniej aktualizacji: 22.10.2020 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zoledronic-acid-actavis-epar-product-information_pl.pdf

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

Jamroziak 2020 Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytoowy. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Tom 2. Aktualizacja w dniu: 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytoowy_200520.pdf [Dostęp: 27.07.2021 r.]

KRN 2021 Krajowy Rejestr Nowotworów. Baza on-line. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [Dostęp: 27.07.2021 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

Yu 2020 Yu HM, Hoffe SE. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of bone metastasis in adults. Data ostatniej aktualizacji: 25 lipca 2019 r. www.UpToDate.com [Dostęp: 27.07.2021 r.]

15. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE]: Analiza Problemu Decyzyjnego. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Wersja 1.0; Kraków 2021;
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]: Analiza kliniczna. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Wersja 1.0; Kraków 2021;
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]: Analiza ekonomiczna. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Wersja 1.0; Kraków 2021;
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE]: Analiza wpływu na budżet płatnika. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Wersja 1.0; Kraków 2021;
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]: Analiza racjonalizacyjna. Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Wersja 1.0; Kraków 2021