



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 61/2012 z dnia 3 września 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu:
zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem
gruczołu krokowego z przerzutami do kości

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.

Uzasadnienie

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.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego XGEVA (denosumab) 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE, skeletal-related events) chorych na RGK (raka gruczołu krokowego), z przerzutami do kości. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za odpłatnością [REDACTED] w ramach [REDACTED]

Problem zdrowotny

Nowotwory są główną przyczyną śmierci u kobiet i drugą najczęstszą przyczyną zgonów mężczyzn. Spośród wszystkich nowotworów przyczyną największej liczby zgonów są: rak piersi, prostaty, płuc i jelita grubego. W 2009 roku w Polsce RGK rozpoznano u 9142 mężczyzn i zarejestrowano 4042 zgony z jego powodu. W większości przypadków śmierć nie jest spowodowana przez guza pierwotnego, ale przez przerzuty lub powikłania. Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego rak piersi, prostaty, płuc, pęcherza moczowego, tarczycy i nerki rozprzestrzenia się najczęściej. W przypadku złośliwego RGK zajęcie układu kostnego dotyczy ok. 70 – 75% pacjentów. Rak niszczy architekturę kości osłabiając jej strukturę. Zajęcie kości przez nowotwór może



powodować silne bóle kości, złamania patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego, co jeszcze bardziej zmniejsza jakość życia pacjenta. Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne”. Niezależnie od patogenezy ważnymi klinicznie SRE w przebiegu nowotworów są: złamanie patologiczne kręgow lub innych kości; ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu, hiperkalcemia, wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Xgeva (Kod ATC: M05BX04) zawiera substancję czynną DEN (denosumab), która jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uniemożliwiającym dojrzewanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów. Przeciwciało skierowane jest przeciwko RANKL (ligandowi receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B) wiążąc się z tą cząsteczką z dużym powinowactwem i swoistością. Zapobiega to aktywacji RANK (receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B) na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. To działanie uniemożliwia interakcje RANKL/RANK na ich powierzchni, co zmniejsza resorpcję kości.

Alternatywne technologie medyczne

Zarówno na podstawie rekomendacji klinicznych, jak i opinii ekspertów można stwierdzić, iż w zapobieganiu SRE u pacjentów z RGK z przerzutami do kości, oprócz DEN, można stosować ZOL (kwas zoledronowy), PAM (kwas pamidronowy) i KLO (klodronian).

ZOL w zapobieganiu SRE (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacja kości, hiperkalcemia) występującym u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową z przerzutami do kości, podobnie jak DEN, jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

PAM i KLO są finansowane w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są we wskazaniu: Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych za opłatą ryczałtową.

Skuteczność kliniczna

W przedstawionym przeglądzie systematycznym dokonano porównania DEN z ZOL na podstawie jednego badania RCT (Fizazi 2011). Przedstawiono ponadto wyniki badań porównujących bisfosfoniany (ZOL, PAM, KLO) z placebo, jednakże nie dokonano porównań pośrednich.

Wykazano, że w porównaniu z ZOL, DEN

DEN w porównaniu z ZOL istotnie statystycznie wydłużał czas do wystąpienia pierwszego SRE: HR = 0,82 (95% CI: 0,71; 0,95). W grupie pacjentów przyjmujących DEN mediana tego czasu wynosiła 20,7 miesiąca (95%CI: 18,8; 24,9) miesiąca. W grupie pacjentów przyjmujących ZOL okres ten był krótszy, mediana była równa 17,1 miesiąca (95%CI: 15,0; 19,4). DEN skuteczniej niż ZOL zapobiegał także powstawaniu powikłań wielokrotnych – zdefiniowanych jako wystąpienie pierwszego i kolejnego SRE: RR = 0,82 (95%CI: 0,71; 0,94). Przeżycie całkowite (HR = 1,03 (95%CI: 0,91; 1,17) oraz czas do progresji choroby (HR = 1,06 (95%CI: 0,95; 1,18) nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

Agencja odnalazła informacje nt. oceny jakości życia w dokumencie EPAR (Xgeva). W badaniu Fizazi 2011, średnia zmiana od wartości początkowych wyniku całkowitego FACT-G (funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej – część ogólna), wyniku całkowitego FACT-P (składa się z

kwestionariusza FACT-G oraz dodatkowych pytań (podskali) swoistych dla raka prostaty), domeny kondycji fizycznej, domeny funkcjonowania w życiu codziennym, wyniku FACT-TOI (składa się z podskali stanu funkcjonalnego (FACT-G), podskali funkcjonowania w życiu codziennym (FACT-G) oraz podskali swoistej dla raka prostaty) w tygodniu 73, wskazywała na obniżenie jakości życia w obydwu grupach. W porównaniu pomiędzy grupami odnotowano mniejsze średnie obniżenie wyniku całkowitego FACT-G w grupie DEN w porównaniu do grupy ZOL. Czas do istotnego klinicznie obniżenia jakości życia był porównywalny pomiędzy grupami. Średnia zmiana wyniku EQ-5D wykazywała wolniejszy spadek w grupie DEN podczas każdej wizyty, jednakże mediana nie wykazywała zmian w stosunku do wartości wyjściowych w żadnej z ocenianych grup terapeutycznych. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w średniej zmianie punktacji w skali VAS (skala wzrokowo-analogowa).

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Ocenę bezpieczeństwa stosowania DEN w porównaniu do ZOL przeprowadzono na podstawie jednego badania RCT – Fizazi 2011. W grupie z DEN obserwowano

[Redacted]

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono

[Redacted]

Wg przedstawionego modelu stosowanie DEN (Xgeva) w miejsce ZOL (Zometa)

[Redacted]

Oznacza to, że w obydwu przypadkach (perspektywach), na podstawie modelu przedstawionego przez wnioskodawcę, DEN jest terapia dominującą nad ZOL. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Xgeva, z perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) wynosi

Oszacowania te podlegają ograniczeniom, z których najważniejsze to:

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

Oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Xgeva we wskazaniu: zapobieganie SRE u pacjentów z RGK z przerzutami do kości, spowoduje wzrost nakładów finansowych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia

[REDACTED]

Oszacowania te podlegają ograniczeniom, z których najważniejsze to

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

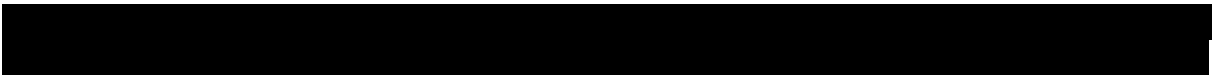
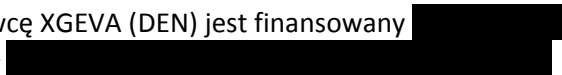


Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W najnowszych rekomendacjach praktyki klinicznej (NCCN 2012, Prescrire 2012, PTOK/PUO 2011, EAU/PTU 2011) DEN obok bisfosfonianów jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych w zapobieganiu/opóźnianiu SRE (patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu, konieczność stosowania chirurgicznego leczenia lub napromieniania kości) u pacjentów z opornym na kastrację RGK u których występują przerzuty do kości. Odnalezione przez Agencję zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych, są w większości pozytywne wobec finansowania DEN u pacjentów z przerzutami raka prostaty do kości (PBAC 2011, CADTH 2011, NCPE 2011).

Dodatkowe uwagi Rady (opcjonalnie)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę XGEVA (DEN) jest finansowany UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano) –



Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-7/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku XGEVA (denosumab) we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy