

**Rekomendacja 51/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 3 września 2012 r.**  
**w XGEVA (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do**  
**wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom**  
**kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego**  
**z przerzutami do kości"**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości<sup>1</sup> **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego w XGEVA (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości".

**Uzasadnienie rekomendacji**

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu XGEVA (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości". 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 byłby 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.

**Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego XGEVA (denosumab), 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

W obrębie Agencji oceniano już wnioskowaną technologię medyczną. W Stanowisku nr 38/2012 z dnia 25.06.2012 r. Rada Przejrzystości uznała „za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego „denosumab we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”. Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, w Rekomendacji z dnia 25.06.2012 (Rekomendacja 30/2012) przychylił się do usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej wspomnianego świadczenia.

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją [REDAKTOWANE]

Oceniana technologia lekowa jest obecnie finansowana z budżetu państwa w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej we wskazaniu: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. [REDAKTOWANE]

### Problem zdrowotny

Rak jest jedną z głównych przyczyn śmierci u kobiet i drugą najczęstszą przyczyną zgonów u mężczyzn. Spośród wszystkich nowotworów największą liczbą zgonów charakteryzują się: rak piersi, prostaty, płuc i jelita grubego. W większości przypadków zgon nie jest spowodowany przez guza pierwotnego, lecz przez powikłania oraz współistniejące przerzuty. Prawie każdy rodzaj nowotworu może wywoływać przerzuty do innych struktur, w tym do kości długich, kręgosłupa, miednicy, żeber i czaszki.

Następstwa przerzutów nowotworowych do kości nie wiążą się bezpośrednio z obecnością komórek nowotworu. Niedostatek lub nadmiar tkanki kostnej i ich następstwa są wynikiem braku równowagi między osteoklastami a osteoblastami (osteogenezą a osteolizą).

Zaburzenie równowagi i zwiększenie aktywności osteoklastów i/lub osteoblastów w przebiegu choroby nowotworowej indukowane są za pośrednictwem czynników wydzielanych przez komórki nowotworowe, do których zaliczają się: białko parathormonopodobne (PTHrP, *parathormon-related protein*), transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ , *transforming growth factor  $\alpha$* ), interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*) i inne.

Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SRE, *skeletal-related events*). Zmiany kostne mogą się bezpośrednio wiązać z obecnością w kościach komórek nowotworowych, ale mogą również występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. po podaniu antyestrogenów i inhibitorów aromatazy u chorych na raka piersi lub analogów gonadoliberyny u chorych na raka gruczołu krokowego).

Niezależnie od patogenezy ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi 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.

W Polsce, rak gruczołu krokowego (RGK) ustępuje pod względem częstości występowania jedynie rakowi płuca. Wykrywalność RGK w ostatnim 10-leciu zwiększyła się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnianiu oznaczenia stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*), który pojawia się w surowicy krwi w stadium bezobjawowym raka.

RGK stanowi około 12,7% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2008 roku współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 29,9/100 tys. (2 miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe), a współczynnik umieralności 12,9/100 tys. Rak prostaty rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 roku życia. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej jest zbliżona na całym świecie.

Do najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia RGK należą: wiek (rozpoznanie następuje zwykle po 65. roku życia) oraz uwarunkowania genetyczne (kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania

dotyczące mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK). Dziedziczny RGK jest rozpoznawany, jeśli nowotwór występuje u przynajmniej trzech krewnych pierwszej linii lub u co najmniej dwóch w wieku poniżej 55 lat.

Ponad 95% przypadków RGK stanowią gruczolakoraki. Zwykle powstają w strefie obwodowej stercza, zwłaszcza w jej części wierzchołkowej i najczęściej są wielogniskowe. Charakterystyczną cechą gruczolakoraków jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstawania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty do węzłów chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zastłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości gładkich. Rak prostaty często daje przerzuty do kości. W momencie rozpoznania 22% pacjentów jest stadium IV choroby, spośród których u 25% rozwijają się przerzuty. W jednym z badań potwierdzono, że u 90% pacjentów z rakiem prostaty, u których doszło do przerzutów kostnych nastąpił zgon. Przeżywalność pacjentów ze stwierdzonym RGK z obecnością przerzutów do kości jest znacznie niższa. W 5-letniej perspektywie przeżycie spada z 56% u pacjentów bez przerzutów do 3% u pacjentów z przerzutami kostnymi<sup>2</sup>.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Denosumab (kod ATC: M05BX04, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości) jest przeciwciałem monoklonalnym pochodzenia ludzkiego hamującym dojrzewanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów. Przeciwciało łączy się z dużym powinowactwem i swoistością do RANKL, co zapobiega aktywacji RANK na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów, co uniemożliwia interakcje RANKL/RANK prowadząc do zmniejszenia resorpcji kości. Zarejestrowane wskazania preparatu Xgeva (denosumab) obejmują zapobieganie SRE (złamaniom patologicznym, radioterapii kości, uciskowi rdzenia kręgowego, zabiegowi chirurgicznemu kości) u dorosłych pacjentów z guzami litymi, u których występują przerzuty do kości.

Zalecana dawka denosumabu wynosi 120 mg, lek podawany jest podskórnie co 4 tygodnie w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Podczas terapii konieczna jest suplementacja wapniem (500 mg) oraz witaminą D (400 IU), za wyjątkiem przypadków wystąpienia hiperkalcemii<sup>2</sup>.

### Alternatywna technologia medyczna

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych należą bisfosfoniany. Wśród bisfosfonianów stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu można wymienić kwas zoledronowy, pamidronian i klodronian.

Kwas zoledronowy w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne wywołane chorobą nowotworową dającą przerzuty do kości), podobnie jak denosumab, jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, jednakże nie została wykazana efektywność kosztowa tej technologii, a ponadto jej aktualny udział w rynku jest niewielki.

Kwas pamidronowy i klodronian są finansowane w ramach wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawane są we wskazaniu: Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych za opłatą ryczałtową<sup>2</sup>.

## Skuteczność kliniczna

W ramach analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono porównanie efektywności denosumabu vs kwas zoledronowy w zapobieganiu SRE u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (Fizazi 2011).

Wykazano, że w porównaniu z kwasem zoledronowym denosumab

Denosumab skuteczniej

W dokumencie *European Assessment Report for Xgeva* (EMA 2011) odnaleziono informacje dotyczące zmian jakości życia oraz oceny bólu podczas stosowania denosumabu (Xgeva).

W badaniu Fizazi 2011, do oceny jakości życia użyto kwestionariusza FACT-P składającego się z kwestionariusza FACT-G, powszechnie stosowanego swoistego instrumentu pomiaru jakości życia, oraz dodatkowych pytań swoistych dla raka prostaty. Średnia zmiana wartości początkowych wyniku całkowitego FACT-G, wyniku całkowitego FACT-P, domeny kondycji fizycznej, domeny funkcjonowania w życiu codziennym, wyniku FACT-TOI w 73 tygodniu, wykazała obniżenie jakości życia w obydwu grupach. Porównanie pomiędzy grupami wskazało na mniejsze średnie obniżenie wyniku całkowitego FACTG w grupie denosumabu w porównaniu do grupy kwasu zoledronowego. Czas do istotnego klinicznie obniżenia jakości życia (spadek FACT-TOI  $\geq 5$  punktów) był porównywalny pomiędzy grupami. Wartości początkowe średniego wyniku EQ-5D i VAS były podobne w obydwu grupach. Średnia zmiana wykazywała wolniejszy spadek w grupie denosumabu podczas każdej wizyty, jednakże mediana nie wykazywała zmian w stosunku do wartości początkowych w obydwu grupach. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w średniej zmianie VAS. Czas do zwiększenia nasilenia bólu (mediana dla denosumabu: 145 dni, dla kwasu zoledronowego: 142 dni; HR = 0,97; p = 0,64), czas do wystąpienia bólu o średnim lub dużym nasileniu (mediana dla DEN: 86 dni, dla ZOL: 80 dni; HR = 0,93; p = 0,17), i czas do zmniejszenia nasilenia bólu (mediana dla DEN: 113 dni, dla ZOL: 92 dni; HR = 0,93; p = 0,34) były porównywalne w grupach denosumabu i kwasu zoledronowego. Zwiększenie oraz zmniejszenie nasilenia bólu były definiowane jako odpowiednio wzrost i spadek o dwa punkty w skali BPI względem wartości wyjściowych w części dotyczącej oceny „największego bólu”. Czas do wystąpienia bólu o średnim lub dużym nasileniu definiowany był jako czas do uzyskania oceny  $> 4$  punkty w skali BPI w części dotyczącej oceny „największego bólu”<sup>2</sup>.

## Skuteczność praktyczna

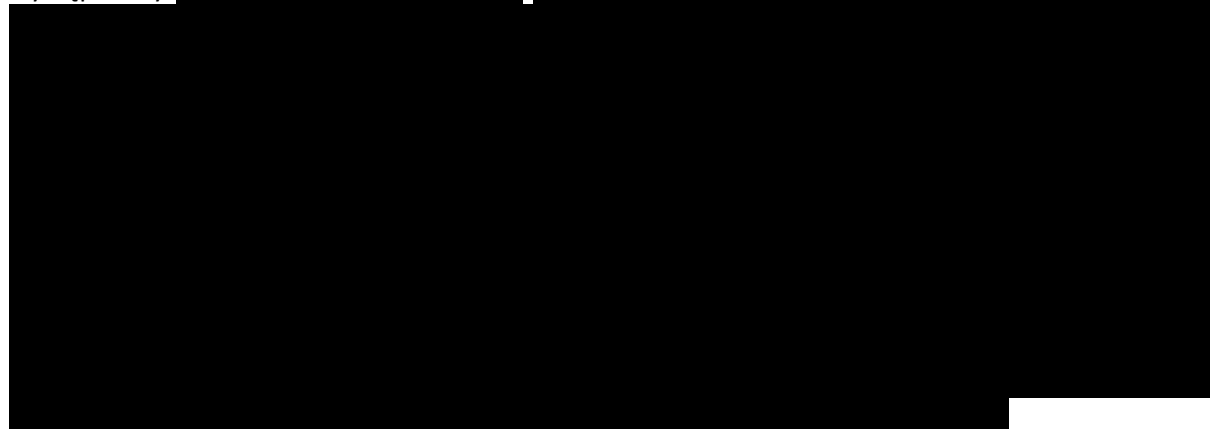
Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących skuteczności praktycznej preparatu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu.

## Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego,<sup>3</sup> bezpieczeństwo stosowania denosumabu badano na grupie 5931 pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, w ramach badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu występowania powikłań kostnych. Do działań niepożądanych związanych z podaniem denosumabu występujących często zaliczono: hipokalcemię i hipofosfatemię, ekstrakcję zęba, nadmierną potliwość, martwicę kości szczęki. Wśród działań niepożądanych występujących bardzo często wyróżniono duszność i biegunkę.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z przedłożonej przez wnioskodawcę analizy bezpieczeństwa, w oparciu o badanie włączone do oceny skuteczności klinicznej, działania niepożądane oceniane ogółem występowały równie często w grupie denosumabu, jak w grupie kwasem zoledronowego.

W grupie leczonej denosumabem znamiennie częściej, w porównaniu z grupą kwasu zoledronowego występowały



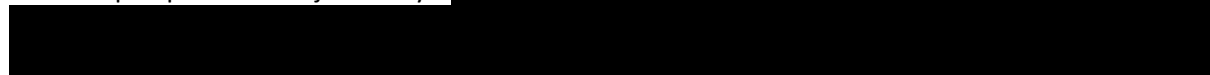
Dodatkowo, w dokumencie European Assessment Report for Xgeva (EMA 2011), odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) z wyszczególnieniem działań niepożądanych związanych z podaniem leku w badaniu Fizazi 2011. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (związane z podaniem leku) jest zbliżony w obu grupach w odniesieniu do ogólnej liczby zdarzeń, jednakże w przypadku działań niepożądanych ciężkich (również stopnia 3-5 według CTCAE) czy prowadzących do przerwania przyjmowania leku lub udziału w badaniu odsetek jest wyższy w grupie pacjentów przyjmujących denosumab<sup>2</sup>.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przeprowadzonej analizy



Według przedstawionego modelu stosowanie denosumabu (Xgeva) w miejsce kwasu zoledronowego (Zometa)

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego XGEVA (denosumab)

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet było

Oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Xgeva we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości,

Oszacowania te podlegają ograniczeniom, z których najważniejsze to

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**



### Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono rekomendacje postępowania klinicznego, dotyczące zastosowania denosumabu.

*National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline Prostate cancer, NCCN 2012, rekomenduje stosowanie denosumabu lub kwasu zoledronowego w celu zapobiegania lub opóźnienia wystąpienia SRE u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z przerzutami do kości.*

*Prescrire 2012 w dokumencie *Dénosumab et métastases osseuses (XGEVA®)* opisuje wyniki trzech prób klinicznych (ok. 6 000 uczestników), gdzie porównywano denosumab z kwasem zoledronowym. Tak duża liczba pacjentów nie była wystarczająca aby wykazać istotną klinicznie różnicę pomiędzy interwencjami, ani w odniesieniu do zapobiegania powikłaniom kostnym, ani też dla profilu bezpieczeństwa. W praktyce brak przeważającego argumentu na rzecz stosowania denosumabu zamiast bisfosfonianu.*

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej/Polska Unia Onkologii, PTOK/PUO 2011.

W celu zapobiegania powikłaniom kostnym w Polsce zaleca się stosowanie: kwasu zoledronowego w dawce 4 mg i.v. co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym systemowo). Kwas zoledronowy opóźnia wystąpienie SRE, różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow. Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia kwasem zoledronowym występują u 33% chorych, wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu. Denosumab powinien być podawany w dawce 120 mg s.c. co 4 tygodnie. Denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana 21 vs 17 mies.). U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych kwasem zoledronowym występuje hipokalcemia (13 vs 6%). Stosowanie klodronianu u chorych na RGK w celu innym niż leczenie hiperkalcemii jest nieuzasadnione, ponieważ lek jest nieskuteczny w redukcji niepożądanych zdarzeń kostnych.



Wytyczne postępowania u chorych na raka stercza. *European Association of Urology, EAU/PTU 2011*), wymieniają denosumab, obok bisfosfonianów jako jedną 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 rakiem gruczołu krokowego u których występują przerzuty do kości.

Odnalezione zagraniczne pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych preparatu Xgeva u pacjentów z przerzutami raka prostaty do kości (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Denosumab, solution for subcutaneous injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva® PBAC 2011; Canadian Drug Expert Committee, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC final recommendation. Denosumab (Xgeva – Amgen Canada Inc.) Indication: Prevention of Skeletal-related Events due to Bone Metastases from Solid Tumours, CADTH 2011; National Centre for Pharmacoeconomics . Cost effectiveness of denosumab (XGEVA®) for the prevention of skeletal related events in adults with bone metastases from solid tumours in Ireland, NCPE 2011*).

Odnaleziono 1 negatywną wytyczną dotyczącą finansowania denosumabu. *Scottish Medicines Consortium (SMC) w Statement of Advice:denosumab (Xgeva®) 120 mg solution for injection (No: 752/11)* nie rekomenduje refundowania denosumabu w zapobieganiu SRE u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości, powołując się na NICE, który jest w trakcie opracowywania raportu oceniającego skuteczność denosumabu. Do czasu ogłoszenia raportu SMC przyjmuje negatywne rekomendowanie w ocenianej technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, produkt Xgeva (denosumab)

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 51/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r. w XGEVA (denosumab) 120 mg, 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: "zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości" została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2012 r. (znak pisma MZ-PLA-460-12499-164/LP/2012), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 61/2012 z dnia 3 września 2012 r.

### Piśmiennictwo

1. 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.
2. Raport 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”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.