



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Denosumab we wskazaniu:  
nowotwór olbrzymiokomórkowy kości  
– program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii  
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-32/2014

Warszawa, 27 sierpnia 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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. Nr 112, poz. 1198 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 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BSC</b>	leczenie podtrzymujące
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTM</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
<b>ZN</b>	zdarzenie niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Przedmiot i historia zlecenia .....	7
2.2. Problem zdrowotny.....	7
2.2.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	7
2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	8
2.3.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	8
2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	8
2.3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	8
2.4. Interwencje oceniane i komparatory .....	9
2.4.1. Interwencje.....	9
2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	9
2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	9
2.4.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena.....	10
2.4.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	10
2.4.2. Komparatory .....	10
2.4.2.1. Interwencje podlegające wcześniejszej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	10
<b>3. Opinie ekspertów.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....</b>	<b>13</b>
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	13
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	13
<b>5. Finansowanie ze środków publicznych .....</b>	<b>15</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	15
5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	15
5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	16
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>17</b>
6.1. Analiza kliniczna.....	17
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	17
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	17
6.1.2.1. Opracowania wtórne .....	17
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie badań pierwotnych.....	17
6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	22
6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	23

---

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	23
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>24</b>
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	24
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	24
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>27</b>

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (dd.mm.rrrr) i znak pisma zlecającego

- 29.07.2014; MZ-PLA-460-19199-125/DJ/14
- 

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Denosumab we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości
- 

Typ zlecenia

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- programów zdrowotnych

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- 

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

- nie dotyczy
- 

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

- nie dotyczy
- 

Data sporządzenia wniosku

- nie dotyczy
- 

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

- nie dotyczy
- 

Wnioskowana technologia medyczna

- Denosumab
- 

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku)

- nowotwór olbrzymiokomórkowy kości
- 

Wnioskodawca (pierwotny)

- nie dotyczy
- 

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii (na podstawie obwieszczenia Prezesa URPL z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP)

- Amgen Europe B.V.
- 

Producenci / podmioty odpowiedzialne dla komparatorów

- nie dotyczy
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia zlecenia

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: **denosumab** we wskazaniu **nowotwór olbrzymiokomórkowy kości**.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

Pismo z dnia 29.07.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-125/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **01 września 2014 r.**

W tym samym piśmie wskazano, iż „w przypadku rekomendowania finansowania ze środków publicznych ww. technologii lekowej, w ocenie Ministra Zdrowia, konieczne jest wskazanie wartości QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych”.

Źródło: korespondencja

### 2.2. Problem zdrowotny

Olbrzymiokomórkowy guz kości (GCT) jest pierwotnym, osteolitycznym nowotworem kości o głównie miejscowej złośliwości z niską tendencją do przerzutów (zwykle są to przerzuty do płuc). Guz ten jest nowotworem rzadkim. Częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (proporcje 1,5:1). Zwykle występuje u osób które osiągnęły dojrzałość szkieletową, przy czym większość przypadków zlokalizowana jest w kościach kończyn górnych i dolnych. Około 20% przypadków znajduje się w szkielecie osiowym i miednicy.

Radiologicznie GCT objawia się jako zmiana osteolityczna i często skutkuje wystąpieniem złamania patologicznego kości. Objawy GCT obejmują miejscowy ból, tkliwość, obrzęk oraz ograniczenie ruchomości w stawach. Złośliwy GCT występuje bardzo rzadko w chwili diagnozy, jednakże może przejść w postać złośliwą po radioterapii lub w wyniku wielokrotnych nawrotów.

Histologicznie GCT kości jest złożony z warstw jednojądrzastych komórek nowotworowych równomiernie przeplatanych komórkami olbrzymimi przypominającymi osteoklasty. Komórki olbrzymie i ich prekursorzy wykazują ekspresję RANK, a niektóre z komórek jednojądrzastych wykazują ekspresję ligandu RANK (RANKL).


Źródło: Thomas 2010, PBAC 2013

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

#### 2.2.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia


Tabela 1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Ekspert	Wskazane skutki następstw choroby lub stanu zdrowia
	<ul style="list-style-type: none"><li>• przedwczesny zgon</li><li>• niezdolność do samodzielnej egzystencji</li><li>• niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)</li><li>• przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba</li><li>• obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej</li></ul>

## 2.3. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.3.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela 2. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Ekspert	Istotność wnioskowanej technologii medycznej
	<ul style="list-style-type: none"><li>• ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia,</li><li>• ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia,</li><li>• zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi,</li><li>• poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość</li></ul>

### 2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych

W ramach populacji pacjentów z olbrzymiokomórkowym guzem kości można wyróżnić dwie subpopulacje, w których zasadne jest stosowanie denosumabu:

- 1) populacja z guzem nieresekcyjnym,
- 2) populacja z guzem resekcyjnym którego resekcja wiąże się ze znacznym kalectwem.


W przypadku guza resekcyjnego, w chwili obecnej leczeniem z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Jednakże gdy wiąże się ono ze znacznym kalectwem (populacja 2) najnowsze rekomendacje wymieniają inne opcje, tj. embolizację czy stosowanie interferonu. W przypadku guza nieresekcyjnego w chwili obecnej brak jest standardowego leczenia. W piśmiennictwie naukowym wymienia się terapie ratunkowe takie jak m.in. radioterapia czy stosowanie interferonu i/lub bisfosfonianów. Zastosowanie interferonu/bisfosfonianów we wnioskowanym wskazaniu nie jest w chwili obecnej refundowane/zarejestrowane, a dostępne dowody naukowe wskazują na korzyść kliniczną głównie w postaci stabilizacji choroby (Balke 2010). Żadna z w/w technologii alternatywnych (poza radioterapią) dla denosumabu nie została wskazana przez eksperta klinicznego jako stosowana obecnie w Polsce. Można więc wnioskować, iż ich wykorzystanie w praktyce klinicznej jest znikome.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego „w przypadkach nieresekcyjnych, nawrotowych opcje terapeutyczne (włączając w to radioterapię) są bardzo ograniczone i obejmują amputację kończyny lub radioterapię w lokalizacjach pozakończynowych (z odsetkami progresji na poziomie 30%)”. Niektóre wytyczne (np. NCCN 2014) w związku z możliwymi komplikacjami radioterapii i potencjalną transformacją guza w postać złośliwą mięsaka, zalecają radioterapię jedynie jako opcję do rozważenia, kiedy wykorzystano pozostałe możliwości terapeutyczne. Wytyczne polskie (PTOK 2013) zalecają stosowanie radioterapii „w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia”. Do obecnie stosowanych technik można zaliczyć m.in. IMRT (Roeder 2010, Łożyńska-Podhrebela 2007).

Według eksperta klinicznego „z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych GCTB innych niż wnioskowana”. Należy jednak mieć na uwadze, iż leczenie wspomagające nie ma na celu wyleczenia a jedynie łagodzenie objawów choroby (głównie bólu), jako takie nie jest więc dla denosumabu bezpośrednim komparatorem.

### 2.3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Oszacowania populacji wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Charakterystyka	Oszacowanie
	Zapadalność	Według danych przedstawionych na kongresie ECCO w 2013 roku zapadalność na GCTB wynosi około 1/mln mieszkańców, co odpowiadałoby około 35 nowych przypadków rocznie w Polsce, z czego do leczenia denosumabem rocznie kwalifikowałoby się 10-15 chorych, szacunku te są zgodne z danymi autora i Polskiego Rejestru Nowotworów Kości oraz rekrutacją polskich chorych do badania
	Chorobowość	Skumulowana częstość GCTB jest wyższa, gdyż śmiertelność w GCTB wynosi około 5%



## 2.4. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.4.1. Interwencje

#### 2.4.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanej technologii

<b>Substancja czynna</b>	Denosumab
<b>Nazwa handlowa</b>	XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki stosowane w chorobach kości – Inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości
<b>Kod ATC</b>	M05BX04
<b>Postać</b>	Roztwór do wstrzykiwań
<b>Droga podania</b>	Podskórnice
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu XGEVA wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu, sorbitol (E420), woda do wstrzykiwań)</li><li>Ciężka, nieleczona hipokalcemia</li></ul>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	RANKL występuje w postaci przetrwałego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów, które są jedynym rodzajem komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Nasiloną aktywność osteoklastów, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości w chorobie nowotworowej z przerzutami do kości i w szpiczaku mnogim. 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

#### 2.4.1.2. Wskazania zarejestrowane

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.

Źródło: ChPL Xgeva

Dnia 24 lipca 2014 r. CHMP przyjął pozytywną opinię rekomendującą zmianę warunków dopuszczenia do obrotu dla produktu leczniczego Xgeva. Komitet zarekomendował uzupełnienie wskazań w których lek jest dopuszczony do obrotu o następujące: „Leczenie dorosłych i młodzieży która osiągnęła dojrzałość szkieletową, z obecnością olbrzymiokomórkowego guza kości który jest nieresekcyjny lub którego resekcja wiąże się ze znacznym kalectwem” (ang. "Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity").

Źródło: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (data dostępu 20.08.2014 r.)

Produkt leczniczy Xgeva (denosumab) jest dopuszczony do obrotu we wskazaniu olbrzymiokomórkowy guz kości m.in. w następujących krajach:

- USA – we wskazaniu „Leczenie dorosłych i młodzieży która osiągnęła dojrzałość szkieletową, z obecnością olbrzymiokomórkowego guza kości który jest nieresekcyjny lub którego resekcja wiąże się ze znacznym kalectwem” (ang. „Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity”).
- Australia – we wskazaniu “Leczenie nawrotowego, nieresekcyjnego lub którego resekcja wiąże się ze znacznym kalectwem olbrzymiokomórkowego guza kości u dorosłych i młodzieży która osiągnęła

we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości

dojrzałość szkieletową” (ang. „Treatment of giant cell tumour of bone in adults or skeletally mature adolescents that is recurrent, or unresectable, or resectable but associated with severe morbidity”).

- Kanada – we wskazaniu „Leczenie dorosłych i młodzieży która osiągnęła dojrzałość szkieletową, z obecnością olbrzymiokomórkowego guza kości który jest nieresekcyjny lub którego resekcja wiąże się ze znacznym kalectwem” (ang. „XGEVA is indicated for the treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity”).

Źródło: FDA\_2014, AusPAR\_2014, HCSC\_2014

### 2.4.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Nowotwór olbrzymiokomórkowy kości.

### 2.4.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zastosowanie denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości nie było do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Z danych NFZ (pismo znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0278/W/24353/KMA) otrzymanych w odpowiedzi na pismo znak AOTM-OT-431-32(2)/KOj/2014, z dnia 31 lipca 2014 r., wynika iż płatnik publiczny nie refundował denosumabu (0 zgód, 7 wniosków) w ramach procedury chemioterapia niestandardowa, w rozpoznaniach wg ICD-10: C40, C40.2, D16.2, D16.8, D48.0, C49.2.

### 2.4.2. Komparatory

Tabela 5. Komparatory wg ekspertów klinicznych

Technologia	
Technologie medyczne, stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	W odniesieniu do GCTB w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. GCTB należy do chemioopornych nowotworów, zastosowanie radioterapii jest skuteczne na poziomie 70%, ale wiąże się z istotnymi powikłaniami.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej może zastąpić wnioskowaną technologię	Z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych GCTB innych niż wnioskowana.
Najtańsza technologia medyczna stosowana w Polsce	Leczenie chirurgiczne, jednak denosumab znajduje zastosowanie w przypadkach nieresekcyjnych.
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą	Leczenie chirurgiczne, jednak denosumab znajduje zastosowanie w przypadkach nieresekcyjnych lub w przypadku resekcji wiążącej się z trwałym kalectwem.
Technologia medyczna rekomendowana przez wytyczne kliniczne uznawane w Polsce	W przypadku zmian nieresekcyjnych lub w przypadku resekcji wiążącej się z trwałym kalectwem rekomendowanym postępowaniem jest leczenie denosumabem (zalecenia NCCN z USA i polskie PTOK).

### 2.4.2.1. Interwencje podlegające wcześniejszej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Wskazanie nowotwór olbrzymiokomórkowy kości nie było do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

### 3. Opinie ekspertów

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych

Stanowisko	
<p>Za finansowaniem ze środków publicznych</p>	<p>- Denosumab zgodnie z rejestracją EMA (z 24 lipca 2014 roku, a wcześniej FDA) jest wskazany u dorosłych chorych w przypadkach nieresekcyjnych miejscowo (lub bez możliwości leczenia oszczędzającego kończynę) lub przerzutowych guzach olbrzymiokomórkowych kości (GCTB; giant cell tumor of bone). Rejestracja opiera się na dostępnych badaniach klinicznych w tym rzadkim rozpoznaniu, gdzie przeprowadzono 2 badania kliniczne II fazy (nie jest możliwe przeprowadzenie badania klinicznego III fazy z losowym doбором chorych, choćby dlatego, że brak skutecznego komparatora). W rzadkich nowotworach, które są jednym z priorytetów opieki zdrowotnej w Unii Europejskiej, nie ma możliwości przeprowadzenia dużych badań klinicznych III fazy z losowym doбором chorych (szczególnie w sytuacji braku alternatywnych metod). Szacunkowa liczba przypadków guza olbrzymiokomórkowego kości (GCTB) wymagających leczenia denosumabem to około 15 rocznie (u części tych chorych leczenie jest ograniczone czasowo do 6-12 miesięcy, gdyż po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie istnieje możliwość radykalnej resekcji nowotworu z zaoszczędzeniem kończyny). Wskazanie to jest zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.</p> <p>- Guz olbrzymiokomórkowy kości jest rzadkim pierwotnym nowotworem kości głównie o miejscowej złośliwości, który w około 5% przypadkach może prowadzić również do powstania przerzutów odległych. Podstawą leczenia jest chirurgia, jednak w przypadkach nieresekcyjnych, nawrotowych opcje terapeutyczne (włączając w to radioterapię) są bardzo ograniczone i obejmują amputację kończyny lub radioterapię w lokalizacjach pozakończynowych (z odsetkiem progresji na poziomie 30%). Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, który wiążąc się z ligandem RANK hamuje destrukcję kości oraz zmniejsza liczbę komórek o brzymich. W ramach wielośrodkowego badania klinicznego II fazy leczonych było 37 chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub nieresekcyjnego guza olbrzymiokomórkowego kości. Chorzy otrzymywali denosumab podskórnie w dawce 120 mg raz w miesiącu ( w pierwszym miesiącu leczenia denosumab podawany był dodatkowo dnia 8. i 15.). Odpowiedź na leczenie była oceniana na podstawie obrazu histopatologicznego materiału pobranego w trakcie leczenia ( biopsję wykonywano pomiędzy 5. a 9. dawką denosumabu ) bądź na podstawie obrazu radiologicznego guza ( badanie TK lub MR ). Odpowiedź na leczenie ( ≥ 90 % zmniejszenie liczby komórek o brzymich ) stwierdzono u wszystkich 20 chorych, u których przeprowadzono biopsję w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Natomiast odpowiedź radiologiczną ( brak progresji ) stwierdzono u 10 spośród 15 chorych ocenianych tą metodą. Łącznie odpowiedź na leczenie odnotowano u 86 % chorych. Dwudziestu sześciu z 31 ocenionych chorych (84%; 95% CI 66%-95%) odniosło znaczące korzyści kliniczne, włączając w to zmniejszenie bólów, zwiększenie zakresu ruchomości stawów, poprawę funkcji kończyny i powrót do pracy. U 9 chorych (29%; 95% CI 14%-48%) doszło do całkowitego uwapnienia kości. Wśród zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia denosumabem dominowały bóle kończyn. Leczenie denosumabem umożliwiło przeprowadzenie resekcji guza u siedmiu chorych.</p> <p>Tolerancja leczenia była dobra. Bóle kończyn ( 7 chorych), bóle pleców ( 4 chorych) oraz bóle głowy ( 4 chorych) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi. Toksyczność związana z leczeniem ≥ stopnia 3. wg CTC wystąpiła zaledwie u jednego chorego.</p> <p><b>Odnotowano zmniejszenie zakresu operacji i liczby zabiegów okaleczających.</b></p> <p>- Skuteczność terapii denosumabem (z jednoczasową suplementacją witaminą D3 i wapniem) w miejscowo nieresekcyjnych/przerzutowych GCTB potwierdzono w badaniu na 282 chorych z nieresekcyjnymi/przerzutowymi lub niekwalifikującymi się do leczenia nieokaleczającego GCTB. Po długotrwałym okresie obserwacji (mediana &gt;13 miesięcy w zaktualizowanym raporcie) zahamowanie progresji choroby stwierdzono u <b>96% chorych</b>, a u części chorych (16/26) wykonano zabiegi operacyjne o mniejszym zakresie niż początkowo planowano. Objawy uboczne obejmowały najczęściej bóle stawów, bóle głowy, osłabienie; u 1% chorych stwierdzono martwicę zuchwy, nie obserwowano istotnej klinicznie hipokalcemii (stwierdzanej w badaniach laboratoryjnych u 5% chorych).</p> <p>- Biorąc więc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych GCTB i fakt, że denosumab jest lekiem o jednej z największych skuteczności w onkologii dający w około 90% eradykację komórek guza o brzymiokomórkowego i uwapnianie zmian nowotworowych proponuję utworzenie w grupie chorych na zaawansowane miejscowo (poza możliwościami leczenia chirurgicznego, w tym leczenia oszczędzającego kończynę) lub przerzutowe GCTB (po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog lub chirurg ortopeda) programu lekowego obejmujące leczenie denosumabem (dzień 1, 7, 15, 28 i następnie co 28 dni w dawce 120 mg) do progresji choroby lub leczenia radykalnego chirurgicznego.</p>
<p>Przeciw finansowaniu ze środków publicznych</p>	<p>Brak badań z losowym doбором chorych nad zastosowaniem denosumabu w leczeniu zaawansowanych GCTB (co wynika z rzadkości nowotworu i braku komparatora – względy etyczne).</p>

<b>Stanowisko własne</b>	Denosumab powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych nowotworów z guzów olbrzymiokomórkowych kości. Wyniki badań klinicznych skazują na bardzo wysoką aktywność kliniczną tego preparatu w tym rozpoznaniu. Biorąc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych GCTB i fakt, że denosumab jest lekiem o jednej z największych skuteczności w onkologii dający w około 90% eradykację komórek guza o brzymiokomórkowego i uwapnianie zmian nowotworowych proponuję utworzenie w grupie chorych na zaawansowane miejscowo (poza możliwościami leczenia chirurgicznego, w tym leczenia oszczędzającego kończynę) lub przerzutowe GCTB (po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog lub chirurg ortopeda) programu lekowego obejmujące leczenie denosumabem (dzień 1, 7, 15, 28 i następnie co 28 dni w dawce 120 mg) do progresji choroby lub leczenia radykalnego chirurgicznego. Ważne jest podkreślenie, że w przypadku możliwości leczenia oszczędzającego kończynę po terapii denosumabem i wykonaniu radykalnej operacji nie jest konieczne kontynuowanie terapii denosumabem, u części chorych (zwłaszcza w lokalizacji osiowej denosumab musi być stosowany do progresji choroby GCTB lub nieakceptowalnej toksyczności). Zaawansowany GCTB powoduje trwałe kalectwo i nieleczone istotne następstwa społeczne lub prowadzi do zgonu.
<b>Stanowisko</b>	<b>Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</b>
<b>Stanowisko własne</b>	Biorąc pod uwagę powyższe dane (przyp. analityka: dane dotyczące skuteczności denosumabu na podstawie badań klinicznych Thomas 2010 i Chawla 3013) można stwierdzić, że istnieją zachęcające, udokumentowane przesłanki do stosowania denosumabu we wskazanym schorzeniu niezależnie od małej liczebności grupy badanej. Dla jednoznacznej oceny skuteczności terapii denosumabem w tym wskazaniu niezbędne byłoby uzyskanie wartości mediany czasu przeżycia bez progresji lub dłuższego czasu obserwacji.  Pomimo tego, w oparciu o aktualny stan wiedzy i nasze doświadczenia kliniczne przychyliłabym się do umożliwienia stosowania denosumabu w tym wskazaniu, tym bardziej, że preparat ten uzyskał akceptację FDA i EMA i jest rekomendowany jako leczenie standardowe w zaleceniach NCCN.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji następujących towarzystw: PTOK, NCCN, ESMO.

Tabela 7. Wytyczne kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii

Organizacja, rok	Treść wytycznych
NCCN 2014	<p>U pacjentów z olbrzymiokomórkowym guzem kości, który jest operacyjny NCCN zaleca jako podstawową terapię leczenie chirurgiczne: szerokie wycięcie lub wyłyżeczkowanie. Wyłyżeczkowanie jest uważane za odpowiednie leczenie większości pacjentów ze stopniem I lub II guza. Szerokie wycięcie wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby, ale też z większymi powikłaniami. Szerokie wycięcie jest zarezerwowane dla postaci bardziej agresywnych stopnia 3 z rozszerzeniem poza kością lub innych guzów nieoperacyjnych.</p> <p>U pacjentów z postacią operacyjną, gdy operacja może powodować znaczne kalectwo NCCN rekomenduje cykliczne embolizacje albo chemioterapię składającą się z denosumabu lub interferonu alfa lub peginterferonu</p> <p>U pacjentów z postacią przerzutową, którą można operować NCCN zaleca leczenie podstawowe jak dla postaci zlokalizowanej (tj. leczenie operacyjne). W przypadku postaci nieoperacyjnej rekomenduje się terapię denosumabem, interferonem, peginterferonem lub radioterapię.</p> <p>W przypadku postaci nieoperacyjnej, progresji lub nawrotu choroby oraz nieskuteczności denosumabu, interferonu alfa lub peginterferonu można rozważyć radioterapię w dawce 50-60 Gy.</p>
PTOK 2013	<p>Olbrzymiokomórkowy nowotwór kości na ogół jest leczony chirurgicznie, a w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia dobre wyn ki można uzyskać przy zastosowaniu RTH. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL (denosumab) w leczeniu zaawansowanych guzów olbrzymiokomórkowych kości.</p>
ESMO 2012	<p>Olbrzymiokomórkowy guz kości leczy się chirurgicznie za pomocą wyłyżeczkowania (intralesional curettage) lub wycięcia en bloc. Badania nad denosumabem, monoklonalnym przeciwciałem antyRANKL wskazują, że leczenie tym lekiem może prowadzić do uzyskania znacznej odpowiedzi w dużych lub nieoperacyjnych guzach oraz guzach z przerzutami.</p>

### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy 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/>

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 18.08.2014 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *denosumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania denosumabu we wnioskowanym wskazaniu (PBAC 2013).

---

### Rekomendacja PBAC 2013

W publikacji z 2013 r. PBAC rekomenduje wpisanie na listę leków refundowanych denosumabu (Xgeva) w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości u dorosłych i młodzieży która osiągnęła dojrzałość szkieletową na podstawie efektywności kosztowej w porównaniu do braku leczenia/placebo.

Komitet uznał, iż wskazana jest implementacja instrumentu dzielenia ryzyka w związku z niepewnością dotyczącą długoterminowego wpływu na budżet płatnika publicznego, wynikającą z braku danych dotyczących dokładnej liczby pacjentów i czasu trwania leczenia.

Refundowane wskazanie obejmuje: olbrzymiokomórkowy guz kości, przy uwzględnieniu kryteriów:

- kryteria kliniczne – brak możliwości wykonania resekcji guza lub resekcja jest możliwa ale wiąże się ze znacznym kalectwem (significant morbidity),
- kryteria populacyjne – pacjenci dorośli lub młodzież która osiągnęła dojrzałość szkieletową.

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 56), produkt leczniczy Xgeva nie znajduje się obecnie na liście leków refundowanych.

Pismem z dnia 31 lipca 2014 r., znak AOTM-OT-431-32(2)/KOj/2014, wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o udostępnienie danych dotyczących kosztów leczenia lekami refundowanymi w ramach programu chemioterapii niestandardowej, w tym denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości. Otrzymane dane (pismo znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0278/W/24353/KMA) zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Realizacja świadczeń ChN z wykorzystaniem denosumabu w leczeniu NOK

Wskazanie	Rok	Liczba pacjentów	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość świadczenia
<b>C40</b> Nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn	2012	1	1	0	0,00 zł
<b>C40.2</b> Nowotwór złośliwy (kości długie kończyny dolnej)	2013	1	1	0	0,00 zł
<b>D16.2</b> Nowotwór niezłośliwy (kości długie kończyny dolnej)		1	1	0	0,00 zł
<b>D16.8</b> Nowotwór niezłośliwy (kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna)		1	1	0	0,00 zł
<b>D48.0</b> Nowotwór o nieokreślonym charakterze (kości i chrząstki stawowe)		1	1	0	0,00 zł
<b>C49.2</b> Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem)	2014	1	2	0	0,00 zł

Wg przekazanych danych w latach 2012-2014 złożono 7 wniosków leczenie denosumabem w rozpoznaniach wg ICD-10: C40, C40.2, D16.2, D16.8, D48.0, C49.2, na które nie wydano żadnej zgody.

### 5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Według eksperta klinicznego „z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych GCTB innych niż wnioskowana”. Należy jednak mieć na uwadze, iż leczenie wspomagające nie ma na celu wyleczenia a jedynie łagodzenie objawów choroby (głównie bólu). Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (stan na dzień 24.06.2014 r.) na liście leków refundowanych znajdują się preparaty, w których skład wchodzi:

- dihydrokodeina,
- metadon,
- fentanyl,
- morfina,
- oksykodon,
- tramadol,
- tramadol + paracetamol.

Należy jednak mieć na uwadze, iż leczenie wspomagające (przeciwbólowe) nie ma na celu wyleczenia a jedynie łagodzenie objawów choroby (bólu), jako takie nie jest więc dla denosumabu bezpośrednim komparatorem.



Finansowanie radioterapii odbywa się w ramach JGP. Zgodnie z zarządzeniem nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, zastosowanie techniki IMRT jest refundowane w świadczeniu „Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki”.

**Tabela 9. Finansowanie radioterapii**

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Uwagi
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki *	319	cały cykl leczenia
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii	6	za osobodzień
5.52.01.0001471	Hospitalizacja do teleradioterapii - w oddziale radioterapii/ onkologii klinicznej	8	za osobodzień

\* obejmuje procedury:

- 92.246 Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki (3D-IMRT) — fotony
- 92.261 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna z modulacją intensywności dawki (3D-SIMRT) — fotony
- 92.263 Teleradioterapia 3D stereotaktyczna konformalna (3D-SCRT) — fotony
- 92.292 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) z modulacją intensywności dawki (3D-RotIMRT) - fotony
- 92.291 Teleradioterapia 3D sterowana obrazem (IGRT) realizowana w oparciu o implanty wewnętrzne - fotony

### 5.3. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Przeszukano następujące strony z wykazami produktów leczniczych:

- [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) (Czechy),
- [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) (Słowacja),
- [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca) (Kanada),
- [www.pbs.gov.au](http://www.pbs.gov.au) (Australia),
- [www.pharmac.govt.nz](http://www.pharmac.govt.nz) (Nowa Zelandia)

W toku wyszukiwania (19.08.2014 r.) na w/w stronach odnaleziono informację, iż produkt leczniczy Xgeva (zawierający denosumab) jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w Australii. Lek jest dostępny w ramach wykazu leków refundowanych (PBS) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowy guz kości, przy uwzględnieniu kryteriów: klinicznych – brak możliwości wykonania resekcji guza lub resekcja jest możliwa ale wiąże się ze znacznym kalectwem (significant morbidity) oraz populacyjnych – pacjenci dorośli lub młodzieź która osiągnęła dojrzałość szkieletową.

Dodatkowo odnaleziono informację, iż lek jest wydawany w Nowej Zelandii w ramach dostępu indywidualnego zgodnie z NPPA (Named Patient Pharmaceutical Assessment).



## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Przyjęto następujące kryteria włączenia badań do analizy:

- Populacja – pacjenci z guzem olbrzymiokomórkowym kości
- Interwencja – denosumab
- Komparator – brak / dowolny
- Punkty końcowe – istotne klinicznie (tj. odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite, zabiegi kości, profil bezpieczeństwa)
- Rodzaj badań – przeglądy systematyczne, badania kliniczne
- Inne – publikacje w języku polskim bądź angielskim, w formie pełnotekstowej

Dnia 05.08.2014 r. przeszukano bazy medyczne Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library (Wiley) przy zastosowaniu kwerendy *denosumab AND giant cell tumour of bone*. Odnaleziono 2 badania, które spełniały kryteria włączenia do analizy (Thomas 2010, Chawla 2013). Nie udało się uzyskać dostępu do publikacji Martin-Broto 2014 (Acta Oncol. 2014 May 19:1-7).

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny Kaiser 2014 (Journal of Cancer Therapy, 2014, 5, 339-353). W przeglądzie tym dla denosumabu opisano jedynie wyniki badania Chawla 2013. Brak jest wyników dla badania Thomas 2010. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia w/w przeglądu w niniejszym raporcie.

##### 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie badań pierwotnych

ID badania	Metodyka	Kryteria kwalifikacji	Punkty końcowe
Thomas 2010  <u>Źródło finansownia:</u> Amgen	<u>Typ badania:</u> wielośrodkowe badanie otwarte II fazy <u>Okres obserwacji:</u> 25 tygodni <u>Liczba pacjentów:</u> 37 <u>Interwencja:</u> Denosumab w dawce 120 mg podawany co 28 dni (z dodatkowymi dawkami w 8 i 15 dniu w pierwszym miesiącu). Zalecano suplementację 500 mg wapnia i 400 IU witamy D dziennie.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ wiek <math>\geq</math> 18 r.ż.;</li><li>▪ histologicznie potwierdzony nowotwór olbrzymiokomórkowy (mierzalny, <math>\geq</math> 10 mm w obrazie radiologicznym) kości;</li><li>▪ nowotwór nawrotowy lub nieoperacyjny;</li><li>▪ ECOG 0-2.</li></ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ zaplanowana operacja (do 28 dni po pierwszej dawce denosumabu) zajętej kończyny lub obszaru;</li><li>▪ napromienienie zajętego obszaru do 28 dni przed włączeniem;</li><li>▪ diagnoza kostniakomięsaka lub guza brunatnego;</li><li>▪ inne nowotwory w historii pacjenta (do 5 lat wstecz) nie licząc raka podstawnomórkowego oraz nieinwazyjnego raka szyjki macicy;</li><li>▪ wcześniejsze leczenie denosumabem;</li><li>▪ jednoczesne stosowanie dożylnych lub doustnych bisfosfonianów, kalcytoniny, interferonu alfa-2a;</li><li>▪ ciąża.</li></ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.</li></ul> <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ zmniejszenie stężenia markerów obrotu kostnego (uNTx/Cr oraz sCTX);</li><li>▪ zdarzenia niepożądane;</li><li>▪ wystąpienie przeciwciał anty-denosumab.</li></ul>

we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości

<p><b>Chawla 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe badanie otwarte II fazy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 lata</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <table border="1"> <tr> <td>Grupa I</td> <td>170</td> </tr> <tr> <td>Grupa II</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Grupa III</td> <td>11</td> </tr> </table> <p>I grupa obejmowała pacjentów niekwalifikujących się do operacji (GCTB kręgosłupa, występujące przerzuty, w tym do płuc).</p> <p>II grupę stanowili pacjenci z planowaną operacją, wiążącą się ze znacznym kalectwem, np. resekcja stawu, amputacja kończyny, amputacja międzybiodrowo-brzuszną.</p> <p>III grupa to pacjenci z wcześniejszego badania dotyczącego leczenia GCTB denosumabem (Thomas 2010).</p> <p><u>Interwencja:</u> Denosumab w dawce 120mg podawany co 4 tygodnie (z dodatkową dawką 8 i 15 dnia 1 cyklu) w grupie I i II. Pacjenci z grupy III kontynuowali schemat leczenia z wcześniejszego badania (denosumab 120 mg co 4 tygodnie).</p>	Grupa I	170	Grupa II	101	Grupa III	11	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli lub młodzież która osiągnęła dojrzałość szkieletową;</li> <li>▪ radiologicznie potwierdzona dojrzałość przynajmniej jednej kości długiej;</li> <li>▪ wiek <math>\geq 12</math> lat;</li> <li>▪ waga <math>\geq 45</math> kg;</li> <li>▪ histologicznie potwierdzone GCTB, z radiologicznie mierzalną aktywną postacią choroby w trakcie okresu od roku przed do momentu włączenia do badania;</li> <li>▪ <math>\geq 50\%</math> w skali Karnofsky'go.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stosowanie w tym samym czasie innego leczenia GCTB (np. radioterapia, chemioterapia, embolizacja, bisfosfoniany);</li> <li>▪ zdiagnozowany lub podejrzenie występowania mięsaka;</li> <li>▪ inne niż GCTB guzy olbrzymiokomórkowe;</li> <li>▪ Choroba Pageta;</li> <li>▪ guz brunatny kości;</li> <li>▪ rozpoznanie drugiego nowotworu, w przeciągu 5 lat przed badaniem;</li> <li>▪ przebyte lub obecne martwica kości żuchwy lub zapalenie szpiku kości żuchwy;</li> <li>▪ aktywne problemy stomatologiczne, wymagające zabiegów chirurgicznych lub niezaleczone stomatologiczne zabiegi chirurgiczne;</li> <li>▪ ciąża.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena częstości i ciężkości zdarzeń niepożądanych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wg CTCAE)</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas do wystąpienia progresji choroby (dla grupy I);</li> <li>▪ odsetek pacjentów bez przeprowadzonej operacji w ciągu 6 miesięcy (grupa II);</li> <li>▪ odsetek pacjentów, którzy mogą mieć operację z mniejszą liczbą ciężkich powikłań, w porównaniu do operacji planowanych (II grupa);</li> <li>▪ status choroby, korzyść kliniczna; czas do progresji, czas do wystąpienia nawrotu choroby po całkowitej resekcji;</li> <li>▪ odpowiedź na leczenie (CR, PR, SD)</li> </ul>
Grupa I	170								
Grupa II	101								
Grupa III	11								

## Badanie Thomas 2010

### Charakterystyka badania:

Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie II fazy. Okres obserwacji: 25 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (definiowana jako: 90% zmniejszenie liczby komórek olbrzymich w odniesieniu do wartości wyjściowej po 4 i przed 9 dawką, tj. pomiędzy 5 i 25 tygodniem; całkowite zniknięcie komórek olbrzymich w przypadku gdy te stanowiły  $< 5\%$  komórek guza na początku badania; brak progresji radiologicznej (CT lub MRI) zmiany nowotworowej w ciągu 25 tygodni, w przypadkach gdy brak było wyników histopatologicznych). Pozostałe punkty końcowe obejmowały: zmniejszenie stężenia markerów obrotu kostnego (uNTx/Cr oraz sCTX), zdarzenia niepożądane, wystąpienie przeciwciał anti-denosumab.

### Kryteria włączenia:

Wiek  $\geq 18$  r.ż.; histologicznie potwierdzony nowotwór olbrzymiokomórkowy (mierzalny,  $\geq 10$  mm w obrazie radiologicznym) kości; nowotwór nawrotowy lub nieoperacyjny; ECOG 0-2.

### Kryteria wyłączenia:

Zaplanowana operacja (do 28 dni po pierwszej dawce denosumabu) zajętej kończyny lub obszaru; napromienienie zajętego obszaru do 28 dni przed włączeniem; diagnoza kostniakomięsaka lub guza brunatnego; inne nowotwory w historii pacjenta (do 5 lat wstecz) nie licząc raka podstawnkomórkowego oraz nieinwazyjnego raka szyjki macicy; wcześniejsze leczenie denosumabem; jednoczesne stosowanie dożylnych lub doustnych bisfosfonianów, kalcytoniny, interferonu alfa-2a; ciąża.

### Charakterystyka pacjentów:

Do badania włączono 37 pacjentów, w tym 20 kobiet i 17 mężczyzn. Mediana wieku wyniosła 30 lat (zakres 19-63). 27 pacjentów było rasy białej. 34 pacjentów było w stanie sprawności ECOG 0-1. Nowotwór nawrotowy nieoperacyjny dotyczył 18 pacjentów, pierwotny nieoperacyjny 13 pacjentów, a u pozostałych 6 nowotwór był nawrotowy ale operacyjny. Obszary z największą zmianą to: miednica (10), płuca (9), kończyny dolne (8), kończyny górne (5), kręgosłup lub kość krzyżowa (4). Wcześniejsze leczenie obejmowało: operację chirurgiczną (28), napromienienie (8), chemioterapię (6), bisfosfoniany dożylne (5), bisfosfoniany doustne (1), interferon (2).

### Interwencja:

Denosumab podskórnie w dawce 120 mg co 28 dni z dodatkowymi dawkami w 8 i 15 dniu w pierwszym miesiącu. Zalecano suplementację 500 mg wapnia i 400 IU witamy D dziennie.

W przypadku pacjentów u których wykonano całkowitą resekcję guza denosumab podawano jeszcze przez 6 cykli (6 dawek). U pozostałych pacjentów leczenie kontynuowano do progresji choroby, zalecenia przerwania leczenia przez badacza lub sponsora, braku korzyści klinicznej w ocenie badacza, decyzji pacjenta o zakończeniu udziału, ciąży oraz przyjęcia niedozwolonego leczenia.

#### Wyniki skuteczności:

Do analizy skuteczności włączono 35 z 37 pacjentów (20 ocena histologiczna, 15 radiologiczna). 2 pacjentów miało niewystarczające dane do wykonania oceny. U 7 pacjentów wykonano resekcję guza i zakończyli oni udział w badaniu. 4 pacjentów przerwało leczenie wcześniej niż planowano – 2 z powody progresji choroby, jeden w wyniku decyzji administracyjnej, jeden wycofał zgodę na udział w badaniu.

30 z 35 (86%) pacjentów poddanych ocenie skuteczności spełniło kryteria odpowiedzi na leczenie w 25 tygodniu. U wszystkich 20 pacjentów poddanych ocenie histologicznej wystąpiła odpowiedź ( $\geq 90\%$  redukcja ilości komórek olbrzymich w odniesieniu do wartości wyjściowej). U 10 z 15 pacjentów poddanych ocenie radiologicznej wystąpiła odpowiedź (jako brak progresji). Spośród 31 pacjentów z oceną kliniczną wejściową i po dawce denosumabu, u 26 (84%) odnotowano korzyść kliniczną (tj. zmniejszenie bólu, poprawa stanu sprawności), a u 9 (29%) wystąpiło uwapnienie kości.

#### Wyniki bezpieczeństwa:

U 33 z 37 pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane dowolnego stopnia. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały: ból w kończynach (n=7), ból pleców (n=4), ból głowy (n=4). Zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 wystąpiły u 5 pacjentów (tabela poniżej). Tylko w przypadku jednego z tych zdarzeń podejrzewano związek z leczeniem – zwiększone stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, które nie było związane z ciążą (resekcja zmiany w kończynie górnej wykazała agresywnego mięsaka).

**Tabela 10. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-5**

Zdarzenie niepożądane	Stopień	Liczba zdarzeń
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	4	1
Złamanie kostki	4	1
Ból pleców	3	1
Zwiększone stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej we krwi	3	1
Mięsak kości	3	1
Duszność	3	1
Infekcja dolnych dróg oddechowych	3	1
Przerzuty do płuc	5	1
Nudności	3	1

#### **Chawla 2013**

Do badania włączono 282 pacjentów (170 w grupie I, 101 w grupie II i 11 w grupie III), w tym 10 osób poniżej 18 r.ż. (8 w grupie I, 2 w grupie II). 41 (15%) przerwało badanie przed datą analizy, najczęściej z powodu całkowitej resekcji guza. 281 pacjentów zostało ocenionych pod względem bezpieczeństwa, a 280 pod względem efektywności. 58% pacjentów stanowiły kobiety, a mediana wieku uczestników badania wyniosła 33 lata (IQR 25-44). Najczęstszym stosowanym wcześniej leczeniem były: chirurgia i radioterapia. U 131/282 (46%) pacjentów choroba była w stadium nawrotowym nieoperacyjnym. 281 pacjentów otrzymało przynajmniej 1 dawkę denosumabu, medianę liczby dawek oszacowano na 13 (IQR 7-20), a medianę czasu udziału w badaniu na 10,4 (IQR 5,3-16,7) miesięcy.

#### Skuteczność

W grupie I (choroba nieresekcyjna) mediana czasu obserwacji wyniosła 13,0 (IQR 5,8-21,0) miesięcy. U 163/169 (96%) leczonych pacjentów podczas badania nie wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu do wystąpienia progresji nie została osiągnięta w trakcie analizy.

Mediana czasu obserwacji w grupie II wynosiła 9,2 (IQR 4,2-12,9) miesięcy. Spośród 71 na 100 pacjentów którzy uczestniczyli w badaniu przynajmniej 6 miesięcy, 64 (90%) nie zostało poddanych w tym czasie (do 6 miesięcy) operacji. W tej samej grupie pacjentów do czasu przeprowadzenia analizy 74/100 (74%) z początkowo planowaną operacją, nie wymagało jej przeprowadzenia. Spośród 26 pacjentów, u których wykonano zabieg operacyjny do daty analizy mediana czasu do zabiegu wyniosła 723 dni. 16/26 (62%) z tych pacjentów przeszło zabieg chirurgiczny o mniejszym zakresie, niż wcześniej planowany, 9 przeszło operację zgodnie z wcześniejszym planem (trzy wyłyżeczkowania, dwie resekcje en bloc, dwie resekcje stawu), a 1 pacjent przeszedł zabieg o większym zakresie niż wcześniej planowany (resekcja en bloc zamiast wyłyżeczkowania). Po całkowitej resekcji nie odnotowano postępu choroby.

**Tabela 11. Konieczność przeprowadzenia operacji u pacjentów operacyjnych (grupa II)**

Rodzaj zabiegu	Planowane N=100	Wykonane N=26
Duże operacje	44	3
• Hemipelvektomia	4	0
• Amputacja	17	0
• Protezowanie stawu	9	1
• Resekcja stawu	14	2
Resekcja en bloc	37	6
Wycięcie en bloc	4	0
Wycięcie marginalne	1	0
Wyłyżeczkowanie (curettage)	13	16
Inne	1	1
Brak operacji	nd	74

W grupie pacjentów nieoperacyjnych (grupa I) 158/159 (99%) miało najlepszą odpowiedź stabilnej choroby lub lepszej, w tym 8 (5%) pacjentów z odpowiedzią całkowitą i 57 (36%) z odpowiedzią częściową. W grupie pacjentów operacyjnych (grupa II) odnotowano 17/93 (18%) pacjentów z odpowiedzią kompletną i 37 (40%) z odpowiedzią częściową. Mediana czasu do całkowitej lub częściowej odpowiedzi wynosiła 95 tygodni dla pacjentów z nieoperacyjnych (grupa I) i 28 tygodni dla pacjentów operacyjnych (grupa II). Wśród pacjentów u których wystąpiła odpowiedź całkowita, u żadnego nie nastąpiła następnie progresja ani nawrót. Kliniczna korzyść leczenia denosumabem została odnotowana u 67/169 (40%) pacjentów nieoperacyjnych i 61/100 (61%) operacyjnych. Zmniejszenie bólu było najczęstszym obserwowanym efektem.

**Tabela 12. Odpowiedź na leczenie i korzyść kliniczna**

Punkt końcowy	Grupa I	Grupa II
<b>Odpowiedź na leczenie n/N (%)</b>		
Całkowita	8/159 (5)	17/93 (18)
Częściowa	57/159 (36)	37/93 (40)
Stabilizacja	93/159 (58)	38/93 (41)
Progresja	1/159 (1)	1/93 (1)
<b>Korzyść kliniczna n/N (%)</b>		
Redukcja bólu	48/169 (28)	50/100 (50)
Poprawa ruchomości	38/169 (22)	33/100 (33)
Poprawa funkcjonowania	32/169 (19)	23/100 (23)

Do retrospektywnej oceny obrazowej zostało włączonych 190 pacjentów (113 nie zostało włączonych do analizy, głównie z powodu braku danych oraz braku zgody). Obiektywną odpowiedź (odpowiedź całkowita lub częściowa) odnotowano u 136/190 (72%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 3,1

(95%CI: 2,9-3,7) miesiąca. Odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 24 tygodnie u 76/111 (68%) pacjentów. U 179/190 (94%) pacjentów włączonych do badania obrazowego nie wystąpiła progresja choroby.

### Bezpieczeństwo

W badaniu Chawla 2013 wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego odnotowano u 236 (84%) pacjentów. Do najczęstszych należały: ból stawów, ból głowy, ból pleców, ból kończyn, nudności i zmęczenie. 50 pacjentów (18%) miało zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4, w tym hipofosfatemię, anemie, ból pleców i kończyn. U 25 (9%) pacjentów wystąpiły ciężkie ZN.

W ciągu badania zmarł 1 pacjent z powodu niewydolności oddechowej, ocenionej jako niezwiązana z przyjmowaniem denosumabu. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. 14 pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu wystąpienia ZN, u dwóch z nich ZN zostały uznane za związane z leczeniem (1 przypadek bólu stawów i 1 martwicy kości żuchwy).

Hipokalcemia została odnotowana u 15 pacjentów, w tym 1 przypadek w stopniu 3. Żaden z przypadków hipokalcemii nie został uznany za ciężki. 10 spośród 15 pacjentów miało pojedyncze zdarzenie i nie byli leczeni w żaden dodatkowy sposób albo otrzymywali dodatkową suplementację wapnia. Poważne infekcje odnotowano u 5 osób (2 zapalenia szpiku kostnego w żuchwie, 1 zapalenie wyrostka robaczkowego, 1 zakażenie związane z użytym wyrobem medycznym (device-related), 1 zapalenie żołądka i jelit). U 3 pacjentów odnotowano wystąpienie nowego pierwotnego nowotworu – u 2 mięsaka, u 1 nowotwór tarczycy. Żadne z powyższych zdarzeń nie zostało ocenione jako związane z przyjmowaniem denosumabu. Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

**Tabela 13. Zdarzenia niepożądane**

Rodzaj ZN	Liczba pacjentów n/281 (%)	Rodzaj ZN	Liczba pacjentów n/281 (%)
ZN w stopniu 3,4 lub 5	50 (18)	Ciężkie ZN	25 (9)
• Hipofosfatemia	9 (3)	Jakiegokolwiek ZN	236 (84)
• Anemia	3 (1)	• ZN u > 10% pacjentów	-
• Ból pleców	3 (1)	• Ból stawów	55 (20)
• Ból kończyn	3 (1)	• Ból głowy	51 (18)
• Ból stawów	2 (1)	• Nudności	48 (17)
• Depresja	2 (1)	• Zmęczenie	45 (16)
• Ból głowy	2 (1)	• Ból pleców	42 (15)
• Ból mięśniowo-szkieletowy	2 (1)	Ból kończyn	41 (15)
• Zapalenie szpiku	2 (1)	• Wybrane ZN	-
• Martwica kości żuchwy	2 (1)	• Martwica kości żuchwy *	3 (1)
• Przyrost masy ciała	2 (1)	• Hipokalcemia ^	15 (5)
ZN prowadzące do przerwania leczenia	14 (5)	• Ciężkie infekcje	5 (2)
ZN prowadzące do przerwania badania	13 (5)	Nowy nowotwór pierwotny	3 (1)

\* ustąpienie ONJ u 2 (1%)    ^ żaden z przypadków nie był ciężki



### 6.1.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie toksyczności na podstawie ChPL Xgeva.

**Tabela 14. Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych wg ChPL Xgeva**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Rzadko
	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia	Często
	Hipofosfatemia	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Ekstrakcja zęba	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Martwica kości szczęki	Często
	Atypowe złamania kości udowej	Rzadko

Omówienie wybranych działań niepożądanych (pominięto reakcje nadwrażliwości i złamania atypowe kości)

#### Hipokalcemia

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipokalcemię zaobserwowano u 9,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych produktem XGEVA oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Objawy hipokalcemii w trakcie badań klinicznych obejmowały: parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurcze i skurcze mięśni.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem).

#### Martwica kości szczęki (ONJ)

W podstawowym etapie leczenia w trzech badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu ekspozycji wyniosła 12 miesięcy; zakres: 0,1 – 40,5) i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była zbliżona dla obu grup badanych. Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ, większość (81% w obu grupach pacjentów) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Ponadto, większość pacjentów otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię. Badania z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego obejmowały fazę wydłużenia leczenia produktem XGEVA (mediana całkowitej ekspozycji wyniosła 14,9 miesiąca; zakres: 0,1 – 67,2). Skorygowana o pacjento-lata częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1% w pierwszym roku leczenia, a następnie 4,1%. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 20,6 miesiąca (zakres: 4 – 53). Pacjenci z pewnymi określonymi czynnikami ryzyka wystąpienia ONJ byli wyłączeni z udziału w tych kluczowych badaniach.

## 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z pismem zlecającym z dnia 29.07.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-125/DJ/14 „w przypadku rekomendowania finansowania ze środków publicznych ww. technologii lekowej, w ocenie Ministra Zdrowia, konieczne jest wskazanie wartości QALY oraz maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych”.

Nie przeprowadzono porównawczej analizy ekonomicznej w związku z brakiem następujących danych:

- brak badań w których porównywano stosowanie denosumabu do leczenia wspomagającego (BSC) lub innych technologii medycznych;
- brak publikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla wnioskowanego wskazania.

## 6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Obecnie płatnik publiczny nie ponosi kosztów refundacji denosumabu (Xgeva) w rozpoznaniach wg ICD-10: C40, C40.2, D16.2, D16.8, D48.0, C49.2 w ramach procedury chemioterapii niestandardowa (dane NFZ).

Oszacowanie maksymalnych możliwych wydatków płatnika publicznego na refundację denosumabu we wskazaniu olbrzymiokomórkowy guz kości oparto o następujące założenia:

- liczba pacjentów – 15 pacjentów rocznie (na podstawie opinii eksperta);
- średni czas leczenia – 12 miesięcy (na podstawie opinii eksperta);
- dawkowanie – 120 mg w dniach 1, 7, 15, 28 i dalej co 28 dni (na podstawie opinii eksperta);
- koszt leku – 1 458,82 zł za opak. (w związku z brakiem danych dotyczących kosztu ponoszonego przez NFZ za jednostkę leku Xgeva przyjęto koszt leku Xgeva zgodnie z osoz.pl na dzień 21.08.2014 r.);
- uwzględniono jedynie koszty leku.

Przy w/w założeniach oszacowany roczny koszt ponoszony na refundację denosumabu wynosi 350 116,80 zł. Wariant minimalny jest zgodny z aktualną wielkością refundacji ocenianego świadczenia (tj. 0,00 zł rocznie na podstawie danych NFZ, brak zgód płatnika) i wskazuje na brak oszczędności płatnika publicznego.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

- „Denosumab powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych nowotworów z guzów olbrzymiokomórkowych kości. Wyniki badań klinicznych skazują na bardzo wysoką aktywność kliniczną tego preparatu w tym rozpoznaniu. Biorąc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych GCTB i fakt, że denosumab jest lekiem o jednej z największych skuteczności w onkologii dający w około 90% eradykację komórek guza olbrzymiokomórkowego i uwapnianie zmian nowotworowych proponuję utworzenie w grupie chorych na zaawansowane miejscowo (poza możliwościami leczenia chirurgicznego, w tym leczenia oszczędzającego kończynę) lub przerzutowe GCTB (po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog lub chirurg ortopeda) programu lekowego obejmujące leczenie denosumabem (dzień 1, 7, 15, 28 i następnie co 28 dni w dawce 120 mg) do progresji choroby lub leczenia radykalnego chirurgicznego. Ważne jest podkreślenie, że w przypadku możliwości leczenia oszczędzającego kończynę po terapii denosumabem i wykonaniu radykalnej operacji nie jest konieczne kontynuowanie terapii denosumabem, u części chorych (zwłaszcza w lokalizacji osiowej denosumab musi być stosowany do progresji choroby GCTB lub nieakceptowalnej toksyczności). Zaawansowany GCTB powoduje trwałe kalectwo i nieleczony istotne następstwa społeczne lub prowadzi do zgonu”.
- „Biorąc pod uwagę powyższe dane (przyp. analityka: dane dotyczące skuteczności denosumabu na podstawie badań klinicznych Thomas 2010 i Chawla 3013) można stwierdzić, że istnieją zachęcające, udokumentowane przesłanki do stosowania denosumabu we wskazanym schorzeniu niezależnie od małej liczebności grupy badanej. Dla jednoznacznej oceny skuteczności terapii denosumabem w tym wskazaniu niezbędne byłoby uzyskanie wartości mediany czasu przeżycia bez progresji lub dłuższego czasu obserwacji.  
Pomimo tego, w oparciu o aktualny stan wiedzy i nasze doświadczenia kliniczne przychyliłabym się do umożliwienia stosowania denosumabu w tym wskazaniu, tym bardziej, że preparat ten uzyskał akceptację FDA i EMA i jest rekomendowany jako leczenie standardowe w zaleceniach NCCN”.

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: denosumab we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości.

#### Problem zdrowotny

Olbrzymiokomórkowy guz kości (GCT) jest pierwotnym, osteolitycznym nowotworem kości o głównie miejscowej złośliwości z niską tendencją do przerzutów (zwykle są to przerzuty do płuc). Guz ten jest nowotworem rzadkim. Częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (proporcje 1,5:1). Zwykle występuje u osób które osiągnęły dojrzałość szkieletową, przy czym większość przypadków zlokalizowana jest w kościach kończyn górnych i dolnych. Około 20% przypadków znajduje się w szkielecie osiowym i miednicy.

Radiologicznie GCT objawia się jako zmiana osteolityczna i często skutkuje wystąpieniem złamania patologicznego kości. Objawy GCT obejmują miejscowy ból, tkliwość, obrzęk oraz ograniczenie ruchomości w stawach. Złośliwy GCT występuje bardzo rzadko w chwili diagnozy, jednakże może przejść w postać złośliwą po radioterapii lub w wyniku wielokrotnych nawrotów.

Histologicznie GCT kości jest złożony z warstw jednojądrzastych komórek nowotworowych równomiernie przepłatanymi komórkami olbrzymimi przypominającymi osteoklasty. Komórki olbrzymie i ich prekursorzy wykazują ekspresję RANK, a niektóre z komórek jednojądrzastych wykazują ekspresję ligandu RANK (RANKL).

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.



## Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego „w przypadkach nieresekcyjnych, nawrotowych opcje terapeutyczne (włączając w to radioterapię) są bardzo ograniczone i obejmują amputację kończyny lub radioterapię w lokalizacjach pozakończynowych (z odsetkiem progresji na poziomie 30%)”. Niektóre wytyczne (np. NCCN 2014) w związku z możliwymi komplikacjami radioterapii i potencjalną transformacją guza w postać złośliwą mięsaka, zalecają radioterapię jedynie jako opcję do rozważenia, kiedy wykorzystano pozostałe możliwości terapeutyczne. Wytyczne polskie (PTOK 2013) zalecają stosowanie radioterapii „w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia”.

Według eksperta klinicznego „z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych GCTB innych niż wnioskowana”.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Dnia 05.08.2014 r. przeszukano bazy medyczne Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library (Wiley) przy zastosowaniu kwerendy denosumab AND giant cell tumour of bone. Odnaleziono 2 badania, które spełniały kryteria włączenia do analizy (Thomas 2010, Chawla 2013). Nie udało się uzyskać dostępu do publikacji Martin-Broto 2014 (Acta Oncol. 2014 May 19:1-7).

W badaniu Thomas 2010 30 z 35 (86%) pacjentów poddanych ocenie skuteczności spełniło kryteria odpowiedzi na leczenie w 25 tygodniu. U wszystkich 20 pacjentów poddanych ocenie histologicznej wystąpiła odpowiedź ( $\geq 90\%$  redukcja ilości komórek olbrzymich w odniesieniu do wartości wyjściowej). U 10 z 15 pacjentów poddanych ocenie radiologicznej wystąpiła odpowiedź (jako brak progresji). Spośród 31 pacjentów z oceną kliniczną wejściową i po dawce denosumabu, u 26 (84%) odnotowano korzyść kliniczną (tj. zmniejszenie bólu, poprawa stanu sprawności), a u 9 (29%) wystąpiło uwapnienie kości.

W badaniu Thomas 2010 u 33 z 37 pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane dowolnego stopnia. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały: ból w kończynach ( $n=7$ ), ból pleców ( $n=4$ ), ból głowy ( $n=4$ ). Zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 wystąpiły u 5 pacjentów.

W badaniu Chawla w grupie I (choroba nieresekcyjna) mediana czasu obserwacji wyniosła 13,0 (IQR 5,8-21,0) miesięcy. U 163/169 (96%) leczonych pacjentów podczas badania nie wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu do wystąpienia progresji nie została osiągnięta w trakcie analizy. Mediana czasu obserwacji w grupie II wyniosła 9,2 (IQR 4,2-12,9) miesięcy. Do czasu przeprowadzenia analizy 74/100 (74%) pacjentów z początkowo planowaną operacją, nie wymagało jej przeprowadzenia. 16/26 (62%) z tych pacjentów przeszło zabieg chirurgiczny o mniejszym zakresie, niż wcześniej planowany, 9 przeszło operację zgodnie z wcześniejszym planem, a 1 pacjent przeszedł zabieg o większym zakresie niż wcześniej planowany. W grupie pacjentów nieoperacyjnych (grupa I) 158/159 (99%) miało najlepszą odpowiedź stabilnej choroby lub lepszej, w tym 8 (5%) pacjentów z odpowiedzią całkowitą i 57 (36%) z odpowiedzią częściową. W grupie pacjentów operacyjnych (grupa II) odnotowano 17/93 (18%) pacjentów z odpowiedzią kompletną i 37 (40%) z odpowiedzią częściową. Kliniczna korzyść leczenia denosumabem została odnotowana u 67/169 (40%) pacjentów nieoperacyjnych i 61/100 (61%) operacyjnych. Zmniejszenie bólu było najczęstszym obserwowanym efektem.

W badaniu Chawla 2013 wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego odnotowano u 236 (84%) pacjentów. Do najczęstszych należały: ból stawów, ból głowy, ból pleców, ból kończyn, nudności i zmęczenie. 50 pacjentów (18%) miało zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4, w tym hipofosfatemię, anemie, ból pleców i kończyn. U 25 (9%) pacjentów wystąpiły ciężkie ZN. W ciągu badania zmarł 1 pacjent z powodu niewydolności oddechowej, ocenionej jako niezwiązana z przyjmowaniem denosumabu. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. 14 pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu wystąpienia ZN, u dwóch z nich ZN zostały uznane za związane z leczeniem (1 przypadek bólu stawów i 1 martwicy kości żuchwy). Hipokalcemia została odnotowana u 15 pacjentów, w tym 1 przypadek w stopniu 3. Żaden z przypadków hipokalcemii nie został uznany za ciężki. 10 spośród 15 pacjentów miało pojedyncze zdarzenie i nie byli leczeni w żaden dodatkowy sposób albo otrzymywali dodatkową suplementację wapnia. Poważne infekcje odnotowano u 5 osób (2 zapalenia szpiku kostnego w żuchwie, 1 zapalenie wyrostka robaczkowego, 1 zakażenie związane z użytym wyrobem medycznym (device-related), 1 zapalenie żołądka i jelit). U 3 pacjentów odnotowano wystąpienie nowego pierwotnego nowotworu – u 2 mięsaka, u 1 nowotwór tarczycy. Żadne z powyższych zdarzeń nie zostało ocenione jako związane z przyjmowaniem denosumabu.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W związku z brakiem badań klinicznych w których porównywano stosowanie denosumabu z technologiami alternatywnymi we wnioskowanym wskazaniu, odstąpiono od przeprowadzenia porównawczej analizy ekonomicznej.

---

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

Obecnie płatnik publiczny nie ponosi kosztów refundacji denosumabu (Xgeva) w rozpoznaniach wg ICD-10: C40, C40.2, D16.2, D16.8, D48.0, C49.2 w ramach procedury chemioterapii niestandardowa (dane NFZ).

Potencjalny roczny koszt ponoszony na refundację denosumabu może wynosić 350 116,80 zł (15 pacjentów, średni czas leczenia 12 miesięcy). Wariant minimalny jest zgodny z aktualną wielkością refundacji ocenianego świadczenia (tj. 0,00 zł rocznie na podstawie danych NFZ, brak zgód płatnika) i wskazuje na brak oszczędności płatnika publicznego.

## 8. Piśmiennictwo

### Problem decyzyjny

ChPL Xgeva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva (11/03/2014) ( <a href="http://www.ema.europa.eu">www.ema.europa.eu</a> , 18.07.2014 r.)
FDA 2014	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Revised: 06/2014. ( <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125320s155lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125320s155lbl.pdf</a> , 22.08.2014 r.)
AusPAR 2014	Attachment 1: Product information for AusPAR Xgeva denosumab Amgen PM-2012-04329-1-4 Date of Finalisation 17 April 2014. Xgeva® (denosumab) Product Information. ( <a href="http://tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-denosumab-140417-pi.pdf">http://tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-denosumab-140417-pi.pdf</a> , 21.08.2014 r.)
HCSC 2014	PRODUCT MONOGRAPH PrXGEVA® (denosumab). Date of Approval: February 5, 2014. ( <a href="http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00023770">webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00023770</a> , 22.08.2014 r.)
Ba ke 2010	Balke et al. Bisphosphonate treatment of aggressive primary, recurrent and metastatic Giant Cell Tumour of Bone. BMC Cancer 2010, 10:462
Łożyńska-Podhrebela 2007	Łożyńska-Podhrebela et al. Guz o brzymiokomórkowy kręgu L3 – zastosowanie techniki IMRT – opis przypadku. Współczesna Onkologia (2007) vol. 11; 10 (506–509)
Roeder 2010	Roeder et al. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in benign giant cell tumors – a single institution case series and a short review of the literature. Radiation Oncology 2010, 5:18

### Rekomendacje kliniczne

NCCN 2014	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ). Bone Cancer. Version 1.2014, 09/24/13.
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. Praca zbiorowa. Redakcja: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha. Via Medica Gdańsk 2013.
ESMO 2012	The ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 23 (Suppl. 7): vii100–vii109, 2012

### Rekomendacje refundacyjne

PBAC 2013	Public Summary Document. Denosumab, solution for injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva® - November 2013 ( <a href="http://www.pbs.gov.au">www.pbs.gov.au</a> , 18.08.2014 r.)
-----------	--

### Badania pierwotne

Thomas 2010	Thomas et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2010; 11: 275–80.
Chawla 2013	Chawla et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol 2013; 14: 901–08

### Pozostałe

MZ 24.06.2014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 56)
---------------	--

## 9. Załączniki

Brak.