

## Opinia nr 19/2019

z dnia 15 marca 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab), we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, .

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9).

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na możliwe korzyści ze stosowania denosumabu w ocenianym wskazaniu w porównaniu do bisfosfonianów, m.in. w zakresie redukcji ryzyka rozwinięcia się powikłań/zdarzeń kosztnych czy wydłużenia czasu do ich pojawienia się. Badania nie dostarczają jednak wiarygodnych danych dot. jakości życia pacjentów. Ponadto część badań włączonych do analizy (w zakresie skuteczności praktycznej) stanowiły badania retrospektywne, co ogranicza wnioskowanie na ich podstawie.

Warto wskazać, że odnalezione wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie denosumabu jako leku modyfikującego metabolizm kostny, który zaleca się do stosowania u wszystkich pacjentów z przerzutami raka piersi do kości.

#### Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab) roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 120 mg we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27

sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) – to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. U około 0,5% kobiet z nowotworem złośliwym sutka przerzuty do kości zostają stwierdzone chwili rozpoznania, natomiast u około 4,7% pacjentek rozpoznanie przerzutów do kości następuje w ciągu pięciu lat.

W przebiegu m.in. przerzutów raka piersi do kości, dochodzi do stopniowej demineralizacji tkanki kostnej. Proces ten jest spowodowany wzrostem aktywności i liczby osteoklastów. U pacjentów z przerzutami raka piersi do kości zachodzą zmiany osteolityczne.

Pojawienie się przerzutów do kości wiąże się z ogólnym zmniejszeniem mediany czasu przeżycia. Jednakże ogólne przeżycie w większym stopniu zależy od obecności przerzutów do narządów mięszowych. Rak piersi najczęściej rozprzestrzenia się do kości, wątroby, płuc i mózgu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. w rozpoznaniu rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty raka piersi na obszar kośćca aktualnie refundowane są następujące substancje czynne:

- Acidum zoledronicum (kwas zoledronowy, ZOL) w ramach grupy limitowej: 146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- Dinatrii pamidronas (kwas pamidronowy) w ramach grupy limitowej: 146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas pamidronowy – w wskazaniu: nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych.

Spośród wskazanych w wytycznych cząsteczek, które można stosować w leczeniu przerzutów raka piersi do kości, aktualnie jedynie kwas kłodronowy nie jest w Polsce refundowany. Jego zarejestrowane wskazania to hiperkalcemia w chorobach nowotworowych oraz osteoliza spowodowana chorobą nowotworową. Należy zwrócić uwagę, iż jest on jednym z leków z grupy bisfosfanianów i ma identyczny mechanizm działania jak refundowane preparaty kwasu zoledronowego i kwasu pamidronowego.

W związku z powyższym i charakterem zlecenia uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Denosumab (DEN) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xgeva jest wskazany w:

- zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.
- leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

Wnioskowane wskazanie dotyczy raka piersi w fazie rozsiewu z przerzutami na obszar kośćca (ICD-10: C50.9), co jest wskazaniem węższym niż wskazanie zarejestrowane wymienione powyżej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do analizy klinicznej włączono:

- 4 przeglądy systematyczne:
  - O’Carrigan 2017 - do przeglądu włączono 24 badania dotyczące raka piersi z przerzutami, w tym 3 oceniające denosumab z bifosfonianami (Fizazi 2009, Lipton 2008 II, Stopeck 2010). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane określono na niskie, z wyjątkiem: niejasnego ryzyka selekcji (w losowym przydziale do grup i ukryciu kodu alokacji) dla wszystkich 3 badań, niejasnego ryzyka utraty (niekompletność wyników) i w innych aspektach w badaniu Lipton 2008, wysokiego ryzyka wykonania (brak zaślepienia) i utraty (niekompletność danych) w badaniu Fizazi 2009.
  - Ford 2013a, Ford 2013b - do metaanalizy sieciowej włączono, m.in.: 4 RCT dotyczące raka piersi (Kohno 2005 oceniające kwas zoledronowy vs placebo, Lipton 2000 oceniające kwas pamidronowy vs placebo, Rose 2003 oceniające kwas zoledronowy vs pamidronowy i Stopeck 2010 oceniające denosumab vs kwas zoledronowy). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane określono na niskie dla większości kategorii, z wyjątkiem: niejasnego ryzyka selekcji (w losowym przydziale do grup i ukryciu kodu alokacji) w badaniu Stopeck 2010, wysokiego ryzyka utraty (niekompletność danych) w badaniu Kohno 2005, niejasnego ryzyka utraty (niekompletność danych) i raportowania (selektywnego) w badaniu Lipton 2000.
  - Hutton 2013 - do przeglądu włączono 5 RCT, z czego 1 (Lipton 2007) dotyczyło denosumabu w porównaniu z wyborem klinicysty (kwas zoledronowy, pamidronowy lub ibandronowy).
- 3 retrospektywne kohortowe badania oceniające skuteczność praktyczną:
  - Moos 2018 - celem badania był opis sposobu leczenia pacjentów z nowotworem piersi i przerzutami do kości za pomocą leków modyfikujących metabolizm kości (ang. *Bone-Modifying Agents*, BMA) w ramach praktyki klinicznej. W badaniu wzięło udział 301 onkologów. Otrzymano łącznie dane 2984 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, z czego 2544 miało nowotwór przerzutowy (IV faza), w tym 1408 pacjentek z przerzutami do kości oraz 1136 pacjentek z przerzutami nie do kości.
  - Henry 2018 - badanie retrospektywne przeprowadzone w 2015 r. na podstawie analizy dokumentacji pacjentów (kobiety,  $\geq 18$  r.ż.) z zaawansowanym (IIIB-IV) rakiem piersi (N=1 276) z przerzutami do kości (n=485) (populacja amerykańska). Wśród pacjentów leczonych BMA, 42% (140/337) otrzymywało denosumab. Mediana okresu leczenia denosumabem wyniosła 3 miesiące.
  - Cortellini 2018 - retrospektywna wieloośrodkowa analiza dotycząca stosowania w praktyce denosumabu w leczeniu przerzutów do kości u pacjentów z rakiem piersi. Mediana ilości podanych cykli denosumabu wyniosła 18,5, a mediana czasu obserwacji wyniosła 33 miesiące. Do analizy włączono 90 pacjentów (89 kobiet i 1 mężczyznę).
- 1 publikację opisującą bezpieczeństwo z przedłużenia dwóch RCT Stopeck 2016 - pacjenci w pierwszej fazie badania byli randomizowani do grupy otrzymującej denosumab (DEN, 120 mg s.c. co 4 tyg.) z placebo (i.v.) lub placebo (s.c.) z kwasem zoledronowym (ZOL, 4 mg i.v. co 4

tyg.). W fazie przedłużonej pacjenci mogli otrzymywać terapie do 2 lat, to jest: kontynuować leczenie denosumabem lub (w przypadku otrzymywania kwasu zoledronowego w badaniu podstawowym) zmienić ją na denosumab. Wyniki przedstawiono dla grupy liczącej 652 pacjentów (DEN N = 318, ZOL→DEN N = 334).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny,
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne.

#### Skuteczność kliniczna

##### O’Carrigan 2017

W metaanalizie 3 badań denosumab istotnie statystycznie redukuje ryzyko rozwinięcia się powikłań/zdarzeń kostnych (ang. *skeletal-related events*, SRE) w porównaniu z bisfosfonianami o 22% (RR=0,78 [95% CI: 0,72; 0,85]). W badaniu Stopeck 2010 denosumab wykazał wyższą nad kwasem zoledronowym w redukcji średniego wskaźnika chorobowości szkieletowej, ryzyko niższe o 22% (RR=0,78; 0,45 vs 0,58 zdarzeń). Denosumab w porównaniu do komparatora istotnie statystycznie poprawiał medianę czasu do SRE. W ww. badaniu w grupie denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym raportowano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do rozwinięcia umiarkowanego/ciężkiego bólu u pacjentów z jego brakiem w baseline (HR=0,78, p=0,0024) oraz niższy odsetek pacjentów z brakiem bólu w baseline i umiarkowanym/ciężkim bólem w 73. tygodniu (14,8% vs 26,7%). Mediana czasu do poprawy bólu była podobna pomiędzy porównywanymi grupami (82 dni dla ocenianej interwencji vs 85 dni dla komparatora, HR=1,02, p=0,72). W grupie denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym obserwowano klinicznie istotną poprawę jakości życia (wg kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy - General FACT-G).

Między porównywanymi grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w przeżyciu całkowitym.

##### Ford 2013a, Ford 2013b

W badaniu Stopeck 2010 podczas ok. 34 miesięcznego okresu obserwacji denosumab w porównaniu z kwasem zoledronowym istotnie statystycznie opóźniał wystąpienie pierwszego SRE (prawdopodobieństwo wyższe o 18%, HR=0,82 [95% CI: 0,71; 0,95]) (nie osiągnięto mediany w grupie ocenianej interwencji, a w grupie komparatora wyniosła ona 26,4 miesiące). Po przedłużeniu zaślepienia okresu obserwacji o 4 miesiące mediana czasu do pierwszego wystąpienia SRE była dłuższa w grupie denosumabu niż komparatora o 5 miesięcy (32,4 miesiące vs 27,4 miesiące). Denosumab w porównaniu do komparatora znamienne statystycznie zmniejszał ryzyko do pierwszego lub kolejnego SRE o 33% i 32% (RR=0,77 [95% CI: 0,66; 0,89], po ok 34 miesiącach obserwacji i RR=0,78 [95% CI: 0,68; 0,90] po dodatkowych 4 miesiącach obserwacji). Denosumab był także związany z istotnym statystycznie obniżeniem wskaźnika chorobowości szkieletowej (SMR, definiowane jako stosunek liczby SRE na pacjenta podzielony przez czas pacjenta w ryzyku) w porównaniu do komparatora (0,45 vs 0,58). W okresie leczenia ok. 34 miesięcy 30,7% pacjentów z grupy denosumabu i 36,5% z grupy kwasu zoledronowego doświadczyło jakiegokolwiek SRE.

Wyniki metaanalizy sieciowej sugerują, że denosumab w porównaniu z placebo redukuje: czas do wystąpienia pierwszego SRE o 54% (HR=0,46 [95% CI: 0,29; 0,72]), ryzyko do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE o 55% (RR=0,45 [95% CI: 0,28; 0,72]) oraz SMR (rate ratio=0,47 [95% CI: 0,25; 0,67]).

Wyniki porównania pośredniego sugerują, że denosumab w porównaniu z kwasem pamidronowym redukuje czas do wystąpienia pierwszego SRE (HR=0,73 [95% CI: 0,56; 0,94]) oraz czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE (RR=0,62 [95% CI: 0,48; 0,80]). Między porównywanymi grupami nie

wykazano różnic znamiennej statystycznie pod względem wystąpienia SMR (rate ratio=0,73 [95% CI: 0,41; 1,06]).

#### Hutton 2013

Mediana czasu do pierwszego wystąpienia SRE była porównywalna między schematami podawania denosumabu i bifosfonianów. Ok 6% pacjentów w grupach denosumabu i 16% w grupach bifosfonianu doświadczyło co najmniej jednego SRE.

#### Stopeck 2016

W publikacji dodatkowo, opisano wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), które oszacowano na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera. Wyniki OS były podobne w analizowanych grupach, mediana wyniosła 34,4 (Q1, Q3: 31,5; 39,3) miesiąca w grupie DEN (N=1026) i 34,2 (Q1, Q3: 31,0; 37,6) miesiąca w grupie ZOL→DEN (N=1020).

#### *Bezpieczeństwo*

#### O’Carrigan 2017

Po terapii denosumabem (co 4 lub 8 tygodni) zanotowano wyższą częstość występowania hipokalcemii w porównaniu do bifosfonianu – wyboru klinicysty lub kwasu zoledronowego (Fizazi 2009, Stopeck 2010). Natomiast obserwowano niższą częstość nerkowej toksyczności i gorączki w grupie denosumabu w porównaniu z komparatorem (Stopeck 2010).

#### Ford 2013a, Ford 2013b

W badaniu Stopeck 2010 wykazano znamienne statystycznie mniejszy odsetek zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z niewydolnością nerek w grupie denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego (4,9% vs 8,5%, p=0,001). Denosumab w porównaniu do komparatora był związany z niższą częstością występowania poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z niewydolnością nerek (odpowiednio: 0,4% vs 2,2% i 0,2% vs 1,5%) i reakcji ostrej fazy (10,4% vs 27,3%), a także wyższą częstością występowania martwicy kości szczęki (2% vs 1,4%).

#### Stopeck 2016

W analizie oceniano występowanie działań niepożądanych (w tym występowanie martwicy kości żuchwy (ONJ, ang. *osteonecrosis of the jaw*) kwalifikowane przez niezależny komitet stomatologów i chirurgów stomatologicznych). Współczynnik ONJ był szacowany jako stosunek liczby zdarzeń zakwalifikowanych jako ONJ i całkowitej liczby pacjentolat.

Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem i ciężkimi działaniami niepożądanymi w obu grupach był podobny. Działania niepożądane ogółem wystąpiły u około 90% pacjentów, ciężkie – u ok. 40%. Najczęściej raportowano zdarzenia związane z zakażeniami – u ok. 43% w grupie DEN i 40% w grupie ZOL→DEN, nudności u ok. 23% w obu grupach i zmęczenie u ok. 22% w obu grupach. Według autorów publikacji, w fazie przedłużonej nie raportowano innych zdarzeń niepożądanych, niż te przedstawione w fazie podstawowej.

#### *Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo*

#### Moos 2018

Wśród pacjentek z przerzutami raka piersi do kości, leczonych BMA najczęściej stosowanymi w pierwszej kolejności lekami były: kwas zoledronowy (ZOL, 48% pacjentek, n=591) oraz denosumab (47% pacjentek, n=579). Najczęstszymi wskazywanymi przez onkologów przyczynami dla rozpoczęcia terapii za pomocą denosumabu były:

- skuteczność kliniczna tego leku w opóźnianiu występowania zdarzeń kostnych (37% pacjentek, n=217),

- obniżenie ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych (15% pacjentek, n=89),
- sposób podania (13% pacjentek, n=74)
- skuteczność w obniżaniu liczby zdarzeń kostnych (10% pacjentek, n=57).

Przerwanie terapii BMA następowało częściej wśród pacjentek leczonych ZOL (18% pacjentek, n=106) względem pacjentek leczonych denosmabem (8% pacjentek, n=47). Wśród pacjentek leczonych denosumabem jako pierwszym lekiem BMA, które przerwały terapię, 1% (n=6) rozpoczęła terapię innym lekiem BMA (głównie ZOL, 67%, n=4), natomiast pozostałe 7% (n=41) nie kontynuowały terapii lekami BMA. Wśród pacjentek leczonych denosumabem jako pierwszym BMA, które po przerwaniu terapii za jego pomocą nie kontynuowały leczenia innym BMA (n=41), jako główną przyczynę przerwania terapii wskazywano:

- wystąpienie hipokalcynemii (22% pacjentek, n=9),
- brak przestrzegania zaleceń lekarza „compliance” (15% pacjentek, n=6),
- progresja guza pierwotnego (12% pacjentek, n=5),
- ryzyko wystąpienia martwicy kości żuchwy (10%, n=4),
- prośba pacjentki (10%, n=4).

Wśród pacjentek z przerzutami raka piersi do kości leczonych ZOL jako pierwszym lekiem BMA, które przerwały terapię, 4% (n=25) rozpoczęło terapię innym lekiem BMA (głównie denosumabem – 88%, n=22), natomiast pozostałe 14% (n=81) nie kontynuowały terapii lekami BMA. Wśród pacjentek leczonych ZOL jako pierwszym BMA, które po przerwaniu terapii za jego pomocą nie kontynuowały leczenia innym BMA (n=81), jako główną przyczynę przerwania terapii wskazywano: zakończenie planowanego czasu leczenia ZOL (19% pacjentek, n=15), spadek wydolności nerek (14% pacjentek, n=11), ryzyko wystąpienia martwicy kości żuchwy (12% pacjentek, n=10), wystąpienie martwicy kości żuchwy (10% pacjentek, n=8) oraz progresja pierwotnego guza (10% pacjentek, n=8).

W momencie diagnozy przerzutów raka piersi do kości, ból kości występował u 79% pacjentek (n=1117). Spośród wszystkich pacjentek z przerzutami do kości (n=1408), u 14% (n=194) komplikacje kostne stwierdzono w momencie diagnozy i 78% spośród nich (n=152) doświadczało, w ocenie onkologa, umiarkowanego do silnego bólu kości. Z 1214 pacjentek, które nie miały komplikacji kostnych w momencie diagnozy przerzutów raka piersi do kości, u 38% z nich (n=462) doświadczało, w ocenie onkologa, umiarkowanego do silnego bólu kości.

W momencie zbierania danych (średnio 11,2 miesiąca od diagnozy przerzutów raka piersi do kości), ból kości występował u 68% pacjentek (n=958), z czego u 20% pacjentek występował ból umiarkowany do silnego. Prawie wszystkie pacjentki doświadczające bólu kości (97% pacjentek, n= 927) stosowały leki przeciwbólowe, w tym 42% (n=398) nie-opioidowe leki przeciwbólowe i 28% (n=266) silne opioidowe leki przeciwbólowe. Większość pacjentek stosujących leki przeciwbólowe (n=927) było leczonych BMA (89%, n=829).

Spośród 1408 pacjentek z przerzutami raka piersi do kości, „Patient Self-Completion Form” uzupełniły 392 chore. W publikacji wskazano jedynie, iż pacjentki stosujące BMA (n=331) miały istotnie statystycznie niższe wyniki oceny bólu względem pacjentek nie leczonych BMA (n=55) dla: wskaźnika nasilenia bólu (2,7 [95%CI: 2,49-2,91] vs. 3,5 [2,93-4,07]; p=0,004) oraz wpływu bólu na funkcjonowanie (3,2 [2,96-3,44] vs. 3,8 [3,16-4,44]; p=0,036).

#### Henry 2018

Decyzja o wyborze denosumabu jako leczenia I linii w przerzutach kości opierała się głównie na dowodach długoterminowego bezpieczeństwa (45/140, 332%), skuteczności klinicznej w opóźnieniu wystąpienia zdarzeń kostnych (43/140, 31%), skuteczności w redukcji liczby i/lub ryzyka

wystąpienia zdarzeń kostnych (25/140, 18%) oraz niższego ryzyka wystąpienia toksyczności związanej z nerkami (11/140, 8%).

#### Cortellini 2018

Spośród wszystkich 90 pacjentów, u 17 (18,8%; 95% CI: 11,4 – 28,5) stwierdzono wystąpienie pierwszych SRE, 16 pacjentów wymagało zastosowania radioterapii (ang. *radiation therapy*) segmentu kości, a u 1 pacjenta stwierdzono patologiczne złamanie. Spośród pacjentów z SRE u 5 (29,4%) doszło do kolejnych SRE. Po osiągnięciu mediany czasu obserwacji, nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia pierwszego SRE, natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 40 miesięcy (95% CI: 34,0 – 48,0).

W badaniu Cortelli 2018 przedstawiono wyłącznie zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) specyficzne dla klasy, które mogły być związane ze stosowaniem denosumabu, a nie z równocześnie stosowanym leczeniem. U wszystkich pacjentów była przeprowadzana ocena toksyczności terapii denosumabem (zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v4.0, gdzie stopień 1 (G1) jest najłagodniejszym stanem, a stopień 5 (G5) oznacza śmierć).

Czterech pacjentów (4,4%) przerwało leczenie denosumabem z powodu zdarzeń niepożądanych. Jedynym raportowanym AE w stopniu G3 była hipokaliemia, którą stwierdzono u 1 pacjenta (z całkowitą tyreoidektomią, hiperkaliemia ustąpiła po stosowaniu suplementacji wapniem i witaminą D). W pozostałych przypadkach hipokaliemia była łagodna i ustępowała w krótkim czasie (w ciągu 2 tygodni) po zastosowaniu doustnej suplementacji wapnia i witaminy D, nie towarzyszyły jej żadne powikłania kliniczne. Nie stwierdzono żadnego przypadku martwicy kości żuchwy, nawet u pacjentów, u których wystąpiły bóle zębów. U 2 pacjentów (3,1%) stwierdzono infekcje stomatologiczne przy braku radiologicznych zmian w strukturze kości.

#### Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Xgeva do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: ból mięśniowo-szkieletowy (raportowany najczęściej) oraz hipokalcemia i duszność. Ponadto do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: martwica kości szczęki, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba oraz nadmierna potliwość.

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikaty dot. bezpieczeństwa (2014, 2015, 2018), w których wskazano na ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemii podczas leczenia produktem Xgeva. W komunikacie z 2018 r. zwrócono uwagę na częstsze występowanie nowych pierwotnych nowotworów złośliwych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Xgeva w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zolendronowym (skumulowana częstość występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych w ciągu 1 roku, odpowiednio: 1,1% vs 0,6%).

Dodatkowo według FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) w ciągu 8 lat (2011 – 2018) raportowano łącznie 14 709 przypadków działań niepożądanych, w tym 12 222 ciężkich i 3 497 zgonów, które mogą być związane z podaniem produktu Xgeva. Wśród najczęściej raportowanych wystąpiły: martwica kości żuchwy (20%), zgon (19%), hospitalizacja i hipokalcemia (po 6%). [FAERS 2018].

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Produkt leczniczy Xgeva został zarejestrowany do stosowania m.in. w zapobieganiu powikłaniom kostnym u osób dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.

Zgodnie z raportem EMA, uznano, że korzyści (związane z opóźnieniem wystąpienia zdarzeń kostnych) przewyższają ryzyko wynikające z zastosowania produktu Xgeva u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi z zajęciem kości [AR EMA 2018].

### Ograniczenia analizy

- W badaniu Cortellini 2018 nie oceniano jakości życia pacjentów, a czas do nawrotu choroby dotyczącej kości (ang. *skeletal recurrence*, TSkR) oceniano jedynie w subpopulacji pacjentów z metachronowymi nawrotami do kości.
- W badaniu Moos 2018 nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących jakości życia oraz bólu z podziałem ze względu na stosowany przez chorych lek BMA.
- W publikacji Stopeck 2016 przeżycie całkowite nie zostało wymienione wśród raportowanych w badaniu punktów końcowych; wyniki zostały opisane na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera; nie podano jakiego okresu ww. wyniki dotyczą.
- Retrospektywny charakter badań Henry 2018, Cortellini 2018 i Moose 2018, co może ograniczać wnioskowanie, ze względu na metodologię tego rodzaju badań, m.in. ograniczone źródła danych oraz brak wpływu na występowanie czynników zakłócających.

### Efektywność technologii alternatywnych

W rozważanym przypadku brak jest aktywnego leczenia alternatywnego.

### Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowany w zleceniu Ministra Zdrowia koszt 3 cykli terapii denosumabem jednego pacjenta wynosi [REDAKT] PLN netto

Koszty 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Xgeva oszacowane na podstawie aktualnej listy refundacyjnej wynoszą [REDAKT] PLN. Te same koszty oszacowane na podstawie realnej ceny leku w 2018 roku wynoszą [REDAKT] PLN.

### Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że wielkość populacji docelowej może wynosić 200-300 osób rocznie osób rocznie.

Koszty terapii denosumabem populacji docelowej wyniosły odpowiednio:

- za 3 cykle: [REDAKT] PLN (wg zlecenia MZ), 832,73 tys. – 1,25 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 803,09 tys. – 1,20 mln PLN (wg komunikatu NFZ);
- za 12 tygodni (3 miesiące): [REDAKT] PLN (wg zlecenia MZ), 1,11 mln – 1,67 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 1,07 mln – 1,61 mln PLN (wg komunikatu NFZ);
- za roczną terapię: [REDAKT] PLN (wg zlecenia MZ), 4,81 mln – 7,22 mln PLN (wg obwieszczenia MZ), 4,64 mln – 6,96 mln PLN (wg komunikatu NFZ).

Należy mieć na uwadze, że ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego, została oparta o opinię ekspertów.

### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych w ocenianym problemie zdrowotnym:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2018



- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014/2018
- Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology (JSMO/JOA/JUA/JSRO) 2016.

Denosumab został wymieniony we wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych razem z bisfosfonianami (kwasem zoledronowym, kwasem pamidronowy, kwas klodronowy) jako leki modyfikujące metabolizm kostny, które zaleca się do stosowania u wszystkich pacjentów z przerzutami raka piersi do kości. Podczas leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kości należy stosować suplementację preparatami wapnia i witaminą D oraz regularnie sprawdzać poziom wapnia we krwi. W trakcie leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kości można prowadzić również przeciwnowotworowe leczenie systemowe. Przed rozpoczęciem leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kości należy przeprowadzić diagnostykę i leczenie stomatologiczne.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6111.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva (denosumab) roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 120 mg we wskazaniu rak piersi w fazie rozsiewu - przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9). w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 61/2019 z dnia 11 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, lek Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) oraz raportu nr OT.422.16.2019, „Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak piersi w fazie rozsiewu – przerzuty na obszar kośćca (ICD-10: C50.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”, data ukończenia: 6 marca 2019 r.