



## Opinia nr 137/2020

z dnia 21 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: leczenie raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego, 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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab) roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 120 mg/1,7 ml we wskazaniu: leczenie raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego po niepowodzeniu bisfosfonianów lub z przeciwwskazaniami do nich, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Xgeva (denosumab) roztwór do wstrzykiwań, fiolka á 120 mg/1,7 ml we wskazaniu: leczenie raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego po niepowodzeniu bisfosfonianów lub z przeciwwskazaniami do nich, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Seal 2013 oraz Mackiewicz-Wysocka 2012) oceniające dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, w tym z rozsiewem do kości. W ww. przeglądach uwzględniono badanie RCT III fazy Fizazi 2011, w którym oceniano denosumab (DEN) w porównaniu z kwasem zoledronowym w populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, w większości przypadków opornego na kastrację.

Ponadto w wyniku przeglądu odnaleziono także jedno badanie RCT II fazy Fizazi 2009 oceniające denosumab oraz kwas zoledronowy m.in. w populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczeniem bisfosfonianami, a zatem w populacji zbliżonej do wnioskowanej.



Zgodnie z wynikami przedstawionymi w opracowaniach wtórnych odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyści wnioskowanej technologii w porównaniu z kwasem zoledronowym w punkcie końcowym dotyczącym wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego związanego z układem kostnym. Mediana czasu wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego związanego z układem kostnym wyniosła 20,7 miesiąca dla grupy leczonych denosumabem (95%CI: 18,8-24,9) vs 17,1 miesiąca dla pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (95%CI: 15,0-19,4). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy dwoma ramionami badania w zakresie poprawy OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) oraz TTP (czas do progresji, ang. *time to progression*).

Zgodnie z wynikami badania Fizazi 2009 po 13 tygodniach interwencji 22 z 32 (69%) pacjentów w ramieniu denosumabu osiągnęło poziom NTx w moczu mniejszy niż 50 nm/mmol w porównaniu do ramienia bisfosfonianów, gdzie taki wynik osiągnęło 3 z 16 (19%) pacjentów. Ww. wynik wskazuje na tempo syntezy lub resorpcji tkanki kostnej.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, wyniki badań wskazują, że zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 70,4% i 70,8% pacjentów leczonych denosumabem i kwasem zoledronowym. Denosumab wiązał się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaburzenia czynności nerek, w porównaniu z kwasem zoledronowym. Hipokalcemia występowała częściej u pacjentów leczonych denosumabem.

Jednocześnie w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi, a odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Warto podkreślić, że w przypadku analizowanego wniosku przerwano podawanie kwasu zoledronowego z powodu wzrostu wartości kreatyniny. Zgodnie z ChPL pacjenci leczeni produktem Xgeva nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami. Tym samym finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów po niepowodzeniu bisfosfonianów lub z przeciwwskazaniami do nich.

### **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/1,7 ml we wskazaniu: leczenie raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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 2020 r., poz. 1398).

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

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. Rak gruczołu krokowego (syn. rak stercza, rak prostaty) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie: wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego PSA (ang. *prostate-specific antigen*)) lub badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub

więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Może rozprzestrzeniać się i dawać przerzuty do różnych narządów; w szczególności do okolicznych węzłów chłonnych lub kości.

Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie została dobrze poznana. Najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest predyspozycja dziedziczna. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na <10%. Kolejnym czynnikiem ryzyka jest wiek – nowotwór ten najczęściej diagnozowany jest u osób po 65 r.ż.

W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Natomiast w Polsce, stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

W 2015 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosił 43,8/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4 876 zgonów). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50 r.ż.

Przeżycie chorych jest zależne od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo, leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, chorzy z rozsiewem – 1-3 lat.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Oceniany wniosek dotyczy raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego. Jako wcześniejsze leczenie wskazano: docetaxel (produkt leczniczy Docetaxel), abirateron (produkt leczniczy Zytiga), prednizon (produkt leczniczy Encorton), a także kwas zoledronowy (produkt leczniczy Zomikos).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować denosumab, kwas zoledronowy lub dichlorek radu-223.

W niniejszym wskazaniu finansowane ze środków publicznych są: kwas zoledronowy oraz dichlorek radu-223.

W ocenianym wniosku nie można zastosować terapii kwasem zoledronowym z uwagi na niepowodzenie wcześniejszej terapii bisfosfonianami, manifestowanej poprzez wzrost wartości kreatyniny.

Ponadto nie można zastosować terapii dichlorkiem radu-223 z uwagi na brak spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego. W załączniku do wniosku jako wcześniejsze leczenie wskazano terapię Docetaxel + Encorton, którą zakończono z powodu polineuropatii G3. Natomiast wśród kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu leczenia raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu-223 należy: „wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych spowodowanych chemioterapią, które nie ustępują w ciągu 4 tygodni od przerwania leczenia (z wyjątkiem utrzymującej się neuropatii)”. Wyżej wymienione informacje świadczą o braku możliwości zastosowania w niniejszym przypadku finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego dichlorek radu-223.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest

technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL (ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B Ligand*), ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika  $\kappa$  B) 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 wskazania rejestracyjne denosumabu stanowią:

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

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Xgeva.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne:

- Seal 2013 – celem przeglądu było zestawienie najnowszych opcji terapeutycznych w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, także ze rozszewem do kości, z uwzględnieniem ich wpływu na przeżycie pacjentów. Włączono 36 publikacji, w tym 27 badań: 2 badania 1-ramienne (w tym 1 retrospektywne w fazie I/II oraz 1 badanie fazy II) oraz 25 badań 2-ramiennych (5 badań retrospektywnych w tym 3 badania fazy III, 1 badanie fazy I/II, 4 badania fazy II oraz 15 badań fazy III), a także 9 przeglądów (w tym 2 systematyczne).
- Mackiewicz-Wysocka 2012 - celem przeglądu było podsumowanie wyników badań leków modulujących tkankę kostną stosowanych u pacjentów z nowotworem z przerzutami do kości. Brak jest informacji o liczbie badań włączonych do przeglądu.

W ww. przeglądach uwzględniono badanie RCT III fazy Fizazi 2011, w którym oceniano denosumab (DEN) w porównaniu z kwasem zoledronowym w populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, w większości przypadków opornego na kastrację. Do badania włączono N=1 904 pacjentów, z których 950 przypisano do ramienia denosumabu i 951 do grupy otrzymującej kwas zoledronowy.

W wyniku przeglądu odnaleziono także jedno badanie randomizowane Fizazi 2009, które nie było włączone do ww. przeglądów systematycznych. W badaniu oceniano denosumab oraz kwas zoledronowy m.in. w populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczeniem bisfosonianami, a zatem w populacji zbitej do wnioskowanej. Z tego względu zdecydowano o włączeniu niniejszego badania RCT do analizy:

- Fizazi 2009 – badanie II fazy z grupą kontrolną, wieloośrodkowe (26 ośrodków w Europie i w Ameryce Północnej) typu open-label, porównujące dwie różne dawki denosumabu z bisfosfonianami u pacjentów z różnymi nowotworami z przerzutami do kości. Okres obserwacji: badanie było prowadzone w okresie: grudzień 2004 r. – styczeń 2008 r. Liczba pacjentów: w grupie DEN: 33, w tym: 16 pacjentów otrzymujących DEN co 12 tyg., 17

pacjentów otrzymujących DEN co 4 tyg.); w grupie bisfosfonianów: 17 pacjentów. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook wykazała wysokie ryzyko w domenie wykonanie; niejasne w domenach: detekcja, losowy przydział do grup, utajnienie kodu randomizacji oraz w domenie inny rodzaj błędu; zaś w pozostałych domenach jako niskie.

### Skuteczność kliniczna

#### Opracowania wtórne

##### *Przegląd systematyczny Seal 2013*

Wyniki dotyczące skuteczności ocenianej technologii oparto na badaniu Fizazi 2011, w którym porównywano denosumab z kwasem zoledronowym.

Mediana czasu wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego związanego z układem kostnym wyniosła 20,7 miesiąca dla grupy leczonych denosumabem (95%CI: 18,8-24,9) vs. 17,1 miesiąca dla pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (95%CI: 15,0-19,4). Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego związanego z układem kostnym było o 18% niższe w grupie leczonej denosumabem vs w grupie leczonej kwasem zoledronowym; iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*) wynosił HR=0,82 (95%CI: 0,71–0,95).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy dwoma ramionami badania w zakresie poprawy OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) oraz TTP (czas do progresji, ang. *time to progression*).

##### *Przegląd systematyczny Mackiewicz-Wysocka 2012*

Dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zostały przedstawione w przeglądzie Mackiewicz-Wysocka 2012, analogicznie jak w przypadku przeglądu systematycznego Seal 2013, na podstawie wyników badania Fizazi 2011.

#### Badania RCT

##### *Fizazi 2009*

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów, którzy uzyskali NTx (n-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I, ang. *Collagen Type I Crosslinked N-telopeptide*) w moczu < 50 nm/mmol w 13 tygodniu badania. Ww. wynik wskazuje na tempo syntezy lub resorpcji tkanki kostnej. Informacje służą do oceny skuteczności leczenia oraz monitorowania rozwoju chorób nowotworowych, m.in. z przerzutami do kości.

Po 13 tygodniach interwencji 22 z 32 (69%) pacjentów w ramieniu denosumabu osiągnęło poziom NTx w moczu mniejszy niż 50 nm/mmol w porównaniu do ramienia bisfosfonianów, gdzie taki wynik osiągnęło 3 z 16 (19%) pacjentów.

Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali NTx w moczu < 50 nm/mmol w 25 tygodniu badania. W 25 tygodniu obserwacji, NTx < 50 nm/mmol uzyskało 69% pacjentów (u 22 z 32 osób) w grupie DEN oraz 31% pacjentów (5 z 16) w grupie stosującej bisfosfoniany.

Mediana czasu do redukcji NTx w moczu poniżej 50 nm/mmol wynosiła 10 dni w ramionach denosumabu ogółem i 88 dni u pacjentów leczonych bisfosfonianami (różnica osiągnęła istotność statystyczną, wskazano wartość parametru p-value,  $p < 0,001$ ). Skutki działania denosumabu utrzymywały się przez cały okres leczenia. U większości pacjentów otrzymujących denosumab NTx w moczu nigdy nie wzrósł powyżej 50 nm/mmol. Szacunkowy 25. percentyl czasu utrzymywania się NTx w moczu poniżej 50 nm/mmol wynosił 160 dni (95% CI: 56– ) w grupie denosumabu i 28 dni (95% CI: 21–78) w grupie bisfosfonianów (różnica osiągnęła istotność statystyczną, wskazano wartość parametru p-value,  $p = 0,016$ ).

W badaniu jako punkt końcowy brano pod uwagę także powikłania kostne. W ramieniu DEN mniejszy odsetek pacjentów doświadczył niepożądanych zdarzeń kostnych niż w ramieniu bisfosfonianów (1 z 33 [3%] vs. 3 z 16 [19%]). W badaniu nie odnotowano przypadków hiperkalcemii.

27 z 33 (82%) pacjentów w grupie denosumabu oraz 10 z 17 (59%) w grupie bifosfonianów uczestniczyło w 25-tygodniowej interwencji. Najczęstszym powodem przerwania leczenia była śmierć w wyniku choroby podstawowej lub progresja choroby.

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań w zakresie oceny skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

*Bezpieczeństwo*

Opracowania wtórne

*Przegląd systematyczny Seal 2013*

W przeglądzie zdarzenia niepożądane raportowane w ramieniu DEN oceniano na podstawie badania Fizazi 2011.

Wśród zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni (częstość  $\geq 20\%$ ) zaobserwowano: niedokrwistość (36%), ból pleców (32%), nudności (29%), zmniejszenie apetytu (28%), zmęczenie (27%), zaparcia (25%), bóle kości (25%), osłabienie (25%), bóle stawów (21%), bóle kończyn (21%), obrzęk obwodowy (20%).

Odnotowane zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (częstość  $\geq 2\%$ ) to: hipokalcemia (5%).

*Przegląd systematyczny Seal 2013*

Bezpieczeństwo stosowania denosumabu oceniano wspólnie dla wszystkich włączonych do przeglądu badań, nie tylko dotyczących raka gruczołu krokowego, ale także innych postaci raka z rozsiewem do kośćca.

Zdarzenia niepożądane (AE) wszystkich stopni wystąpiły u 96,2% pacjentów leczonych DEN i u 96,8% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 70,4% pacjentów leczonych DEN i u 70,8% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych denosumabem były podobne do tych związanych z bisfosfonianami – nudności, niedokrwistość, zmęczenie, ból pleców, zmniejszony apetyt.

Pod względem toksycznego wpływu na nerki, stosowanie denosumabu wiąże się z mniejszym ryzykiem zaburzenia czynności nerek w porównaniu z kwasem zoledronowym.

W przeglądzie wykazano, że żaden z pacjentów leczonych denosumabem nie wymagał zmniejszenia dawki leku, podczas gdy prawie 10% pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej kwas zoledronowy wymagało wstrzymania co najmniej jednej dawki ze względu na wzrost stężenia kreatyniny w surowicy.

Hipokalcemia występowała z większą częstością wśród pacjentów leczonych denosumabem (9,6% vs 5%) w porównaniu z pacjentami leczonymi kwasem zoledronowym.

Badanie Fizazi 2009

Zgodnie z wynikami badania częstość występowania i typy zdarzeń niepożądanych były podobne w trzech grupach.

Wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego zdarzenia niepożądane zgłoszono u 31 z 33 pacjentów (94%) w grupie DEN ogółem i 16 z 16 pacjentów (100%) w grupie leczonych bisfosfonianami. Zdarzenia niepożądane uznane za potencjalnie związane z leczeniem wystąpiły u 9 z 33 pacjentów (27%)

otrzymujących denosumab i u 2 z 16 pacjentów (12%) otrzymujących dożylnie bisfosfoniany. Jedynie w grupie denosumabu 1 z raportowanych zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem (była to bezobjawowa, odwracalna hipofosfatemia 4. stopnia).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego należały: ból kości (denosumab n=14, 42%, BP n=8, 50%), niedokrwistość (denosumab n=12, 36%, BP n=8, 50%), przewlekłe zmęczenie (denosumab n=12, 36%, BP n=5, 31%) oraz nudności (denosumab n=11, 33%, BP n=3, 19%).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według ChPL Xgeva o bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: ból mięśniowo-szkieletowy (raportowany najczęściej), hipokalcemia, duszność.

Ponadto do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: martwica kości szczęki, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość.

W ChPL Xgeva zwrócono także uwagę na szczególne populacje pacjentów, tj. na pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) lub pacjentów dializowanych, u których występowało większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii oraz zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc. W związku z powyższym u pacjentów tych istotna jest kontrola stężenia wapnia i zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D.

Warto podkreślić, że w przypadku analizowanego wniosku przerwano podawanie kwasu zoledronowego z powodu wzrostu wartości kreatyniny. Zgodnie z ChPL pacjenci leczeni produktem Xgeva nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

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

Wskazanie, którego dotyczy wniosek, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xgeva (w zapobieganiu powikłaniom kostnym u osób dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- W odnalezionych przeglądach systematycznych nie odnaleziono badań odnoszących się bezpośrednio do przedmiotowej populacji (pacjenci z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami);
- Przeglądy systematyczne włączone do niniejszego opracowania oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR II jako przeglądy krytycznie niskiej jakości;
- W badaniu Fizazi 2009 nie opisano metody utajnienia kodu randomizacji oraz szczegółowej metody przydziału do grup, w związku z czym, ryzyko selekcji w obu zakresach zostało ocenione jako niejasne. Niejasne ryzyko związane było również z błędem detekcji – nie wskazano, czy ocena wyników dokonana została z zachowaniem zaślepienia. Wysokie ryzyko wystąpienia błędu wykonania związane było z faktem, że badanie Fizazi 2009 zaprojektowano jako open-label;
- W odnalezionych publikacjach nie oceniano jakości życia pacjentów;

- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu w populacji docelowej.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Koszt stosowania oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia oraz w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia. Lek Xgeva jest aktualnie refundowany w programie lekowym C.75: „guz olbrzymiokomórkowy kości, w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D48)”.

Biorąc pod uwagę dawkowanie i planowany okres terapii odpowiadający wnioskowi (3 miesiące) do obliczeń przyjęto zużycie trzech fiolek leku o mocy 120 mg/1,7 ml.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Xgeva wyniesie [REDAKTOWANE] brutto. Koszt wyliczony na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia wyniesie 4 163,64 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

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

Należy zaznaczyć, że brak jest danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 (Polska);
- European Association of Urology (EAU) 2020 (Europa);
- European Association of Urology-European Society for Radiotherapy & Oncology-Society of Geriatric Oncology (EAU-ESTRO-SIOG) 2017 (Europa).

Podsumowując, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować denosumab, kwas zoledronowy lub dichlorek radu-223.

Denosumab i bisfosfoniany (kwas zoledronowy) zostały wymienione we wszystkich odnalezionych rekomendacjach klinicznych jako leki modyfikujące metabolizm kostny, które zaleca się do stosowania u wszystkich pacjentów z przerzutami raka gruczołu krokowego do kości. Podczas leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kości należy stosować suplementację preparatami wapnia i witaminą D oraz regularnie sprawdzać poziom wapnia we krwi. Przed rozpoczęciem leczenia lekami modyfikującymi metabolizm kości należy przeprowadzić diagnostykę i leczenie stomatologiczne.



### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.09.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2760.2020.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xgeva (denosumab) roztwór do wstrzykiwań, fiołka á 120 mg/1,7 ml we wskazaniu: leczenie raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 280/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego oraz raportu nr OT.422.124.2020 „Xgeva (denosumab) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego (ICD-10: C61) – rozsiew do układu kostnego”, data ukończenia: 15.10.2020 r.