



Rekomendacja nr 102/2021

z dnia 10 sierpnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab)

w ramach programu lekowego:

„Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych

z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości
z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61,
C64, C67, C79.5, C90.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności, które w populacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych wskazują na wyższość denosumabu nad placebo w zakresie zmniejszania ryzyka i częstości występowania zdarzeń kostnych (skeletal-related events, SRE).

Z kolei wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym odnotowano znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) i czasu bez progresji choroby (PFS) względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Natomiast w porównaniu z kwasem zoledronowym (ZOL) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka i częstości występowania SRE oraz wpływu na przeżycie całkowite. Różnice na korzyść ocenianej technologii w tej subpopulacji odnotowano jedynie w zakresie PFS. Wobec powyższego możliwe jest rozważenie zawężenia w populacji osób ze szpiczakiem plazmocytowym do osób nietolerujących bifosfonianów (w populacji chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów nie ma aktualnie finansowanej opcji alternatywnej zapobiegającej powikłaniom kostnym) lub z nefrotoksycznością (wytyczne postępowania medycznego zalecają objęcie profilaktyką i leczeniem powikłań kostnych pacjentów z populacji docelowej, a denosumab rekomendowany jest zwłaszcza u chorych z zaburzeniami funkcji nerek) [redacted]. To drugie rozwiązanie jest proponowane w dalszej części rekomendacji.



Należy podkreślić, że wnioski płynące z analizy skuteczności względem BSC pochodzą głównie z przeprowadzonych porównań pośrednich, w konsekwencji ich wiarygodność może być obciążona niepewnością wynikającą z heterogeniczności badań.

Mając na uwadze powyższe argumenty, w tym niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (w części z wnioskowanej populacji) przy istotnym wpływie na budżet, zasadne wydaje się pogłębienie lub

Jednocześnie, z uwagi na brak wyraźnych różnic w skuteczności porównywanych leków w subpopulacji chorych na szpiczaka plazmocytozy, u których nie ma przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami, proponuje się przyjęcie instrumentu dzielenia ryzyka, w którym

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 3, fiol. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024, cena zbytu netto: zł;

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego,

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Guzy łite (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5) z przerzutami do kości

Kości to jedno z najczęstszych miejsc, gdzie lokalizują się przerzuty nowotworowe. Bóle spowodowane uszkodzeniem kości w przebiegu choroby nowotworowej mogą pochodzić z naciekania tkanki kostnej przez rosnący nowotwór lub być spowodowane zniszczeniem kości wywołanym przez przerzuty. Przyczyny te stanowią około 85% przypadków dolegliwości bólowych w zaawansowanej chorobie nowotworowej.

Program lekowy obejmuje kody ICD-10 właściwe dla nowotworów, w przebiegu których dochodzi najczęściej do przerzutów do kości: C18 – jelito grube, C19 – zgięcie esiczo-odbytnicze, C20 – odbytnica, C34 – oskrzele i płuca, C50 – gruczoł sutkowy, C61 – gruczoł krokowy, C64 – nerki, C67 – pęcherz moczowy, C79.5 – kości i szpik kostny. Chorzy z przerzutami do kości, z innych niż wymienione w postaci kodów ICD-10 nowotworów litych, mogą być włączani na podstawie kodu ICD-10 C79.5, który zgodnie z klasyfikacją ICD-10 umożliwia opisanie przerzutów do kości (ICD-10 2019).

Częstość występowania przerzutów kostnych jest zróżnicowana w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego. Nie odnaleziono jednak szczegółowych danych ani badań naukowych dotyczących częstości następstwa przerzutów poszczególnych nowotworów złośliwych do kości odnoszących się do populacji polskiej.

W badaniu pacjentów z USA najczęstsze występowanie przerzutów do kości zaobserwowano w przypadku nowotworów gruczołu krokowego i płuca. Ogółem roczna częstość przerzutów do kości dla wszystkich nowotworów litych wyniosła po roku 4,8%, po 5 latach 6,9%, a po 10 latach 8,4%.

Przeżycie 5-letnie w większości przypadków nie przekracza kilku procent. Najlepsze rokowanie dotyczące przeżycia spośród wszystkich chorych z przerzutami do kości z guzów litych mają pacjentki z rakiem piersi, spośród których ponad 10% przeżywa 5 lat, z kolei w przypadku pacjentów z rakiem płuca co dziesiąty chory przeżywa rok.

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi; ang. plasma cell myeloma, PCM) jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Jest to wieloetapowo przebiegająca choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe.

Najczęstszym objawem jest ból kostny zlokalizowany w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, rzadziej czaszce i kościach długich, wywołany przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. złamania kompresyjne kręgow).

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 1-2% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10-15% nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B.

Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS) odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio: 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- BSC i/lub placebo - u dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów i subpopulacji dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów;
- kwas zoledronowy: w odniesieniu do subpopulacji dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytoowego z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości w przypadku braku przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Xgeva zawiera substancję czynną denosumab - ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2) skierowane przeciwko białku RANKL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany do stosowania 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.

W związku z powyższym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza kliniczna obejmowała następujące populacje:

- dorośli chorzy z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów;
- dorośli chorzy na szpiczaka plazmocytowego (PCM) z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub ogniskową kości.

Do analizy klinicznej włączono:

- 7 opracowań wtórnych:
 - Bozzo 2021 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową zawierający porównanie różnych BMAs u pacjentów z przerzutami do kości z raka płuc;
 - Chen 2020 - przegląd systematyczny z metaanalizą zawierający porównanie DEN vs ZOL w zapobieganiu SREs u pacjentów z guzami litymi lub PCM oraz przerzutami do kości;
 - Chen 2021 - przegląd systematyczny z metaanalizą zawierający porównanie DEN vs ZOL u pacjentów z wtórnymi przerzutami do kości lub zmianami w kościach w przebiegu PCM;
 - Ford 2013 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający efektywność kliniczną, efektywność kosztową i ekonomiczne aspekty stosowania denosumabu w leczeniu przerzutów do kości z guzów litych;
 - Ford 2013a - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający stosowanie denosumabu w leczeniu wtórnych przerzutów do kości z guzów litych;
 - Jakob 2020 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową zawierający porównanie bifosfonianów i inhibitorów RANKL u chorych z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości;
 - Hageman 2013 - przegląd systematyczny oceniający stosowanie denosumabu w prewencji występowania SREs u chorych z PCM.
- 14 badań pierwotnych:
 - 3 badania oceniające DEN vs ZOL, uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs PLC/BSC w przerzutach do kości z guzów litych: Fizazi 2011, Henry 2011 (publikacja Henry 2011 i Henry 2014) i Stopeck 2010;
 - 4 badania oceniające ZOL vs PLC/BSC; uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs PLC/BSC w przerzutach do kości z guzów litych: Kohno 2005, Rosen 2003 (publikacje Rosen 2003, Rosen 2004 i Schulman 2004), Saad 2002 (publikacje Saad 2002 i Saad 2004) i Zaghloul 2010;

- 2 badania oceniające DEN vs ZOL w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym i zmianami kostnymi, uwzględnione w porównaniu bezpośrednim, jak i porównaniu pośrednim DEN vs BSC: Raje 2016 i Raje 2018 (publikacje Raje 2018 i Terpos 2021);
- 2 badania oceniające ZOL vs BSC w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym i zmianami kostnymi, uwzględnione w porównaniu pośrednim DEN vs BSC: Avilés 2007 i Avilés 2013;
- 3 badania bez randomizacji na podstawie rejestrów, przeprowadzone w populacjach pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych: Bongiovanni 2021, Imai 2017 i Udagawa 2017.

W badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

- Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (SRE);
- Czas do wystąpienia pierwszych i kolejnych zdarzeń SRE, częstość występowania SRE,
- Roczna częstość SRE.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono za pomocą skali opisowej Cochrane Collaboration. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zostało określone dla większości badań na niskie lub średnie.

Opracowania wtórne oceniano w skali AMSTAR II. Włączone przeglądy charakteryzują się krytycznie niską wiarygodnością (Bozzo 2021, Chen 2020, Chen 2021, Hageman 2013), niską wiarygodnością (Ford 2013a), umiarkowaną wiarygodnością (Ford 2013) oraz wysoką wiarygodnością (Jacob 2020)

Skuteczność

Przerzuty do kości z uogólnionych nowotworów litych – DEN vs PLC+BSC (porównanie pośrednie)

Czas do pierwszego zdarzenia SRE

Wykazano istotne zmniejszenie ryzyka pojawienia się zdarzenia SRE po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z PLC+BSC:

- w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację: HR = 0,56 (95% CI: 0,40; 0,77).
- niezależnie od rodzaju nowotworu: HR = 0,55 (95% CI: 0,41; 0,75)

Czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE

Wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania SRE po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z PLC+BSC:

- w populacji guzów litych ogółem (bez raka piersi i prostaty): RR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,84);
- w populacji chorych z rakiem piersi: RR = 0,45 (95% CI: 0,28; 0,73);
- w populacji chorych z rakiem prostaty opornym na kastrację: RR = 0,52 (95% CI: 0,38; 0,72);
- w populacji chorych z rakiem płuca: RR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,98);
- w populacji chorych z rakiem nerki: RR = 0,30 (95% CI: 0,13; 0,67);
- niezależnie od rodzaju nowotworu: RR = 0,53 (95% CI: 0,44; 0,64).

Roczna częstość SRE

Wykazano istotne zmniejszenie rocznej częstości występowania SRE po zastosowaniu denosumabu w porównaniu z PLC+BSC:

- w populacji guzów litych ogółem: RR = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,73);
- w populacji chorych z rakiem piersi: RR = 0,44 (95% CI: 0,30; 0,66).

Szczyk plazmocytowy – DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie) oraz DEN vs BSC (porównanie pośrednie)

Czas do pierwszego zdarzenia SRE

Metaanaliza danych wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami DEN i ZOL w zakresie ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia SRE.

Ocena częstości występowania SRE (analiza „multiple events”)

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami DEN i ZOL w zakresie częstości występowania SRE.

Przeżycie całkowite

Metaanaliza danych wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami DEN i ZOL w zakresie przeżycia całkowitego.

Porównanie pośrednie DEN vs BSC wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu w grupie denosumabu: HR = 0,54 (95% CI: 0,37; 0,79).

Przeżycie wolne od progresji choroby

Ryzyko progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było istotnie statystycznie mniejsze w grupie DEN w porównaniu do ZOL: HR = 0,82 (95% CI: 0,68; 0,99); p = 0,036.

Porównanie pośrednie DEN vs BSC wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie denosumabu: HR = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64).

Bezpieczeństwo

Przerzuty do kości u uogólnionych nowotworów litych – DEN vs PLC+BSC (porównanie pośrednie)

Znamiennie częściej w grupie denosumabu w porównaniu z grupą PLC+BSC występowały: hipokalcemia (RR = 10,93 [95% CI: 5,25; 22,75]), hipokalcemia w 3 lub 4 stopniu nasilenia (RR = 3,60 [95% CI: 1,21; 10,68]) oraz duszność (RR = 1,41 [95% CI: 1,08; 1,83]).

Szczyk plazmocytowy – DEN vs ZOL (porównanie bezpośrednie) oraz DEN vs BSC (porównanie pośrednie)

DEN versus ZOL

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami DEN i ZOL w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs ogółem), AEs prowadzących do zakończenia leczenia, ciężkich AEs, zgonów, zgonów związanych z leczeniem.

Zgodnie z metatanalizą, stosowanie denosumabu wiązało się z wyższym, niż w przypadku ZOL, ryzykiem występowania hipokalcemii: 17% vs 12%, RR = 1,36 (95% CI: 1,08; 1,69); p = 0,0075, NNH = 23 (95% CI: 14; 85).

Ponadto zgodnie z wynikami badania Raje 2018, ryzyko wystąpienia AEs związanych z nefrotoksycznością było istotnie statystycznie niższe u chorych leczonych DEN w porównaniu do ZOL: RR = 0,58 (95% CI: 0,45; 0,75).

DEN versus BSC

Porównanie pośrednie DEN vs BSC nie wykazało statystycznie istotnych różnic w ryzyku wystąpienia zgonu (RR = 0,58 [95% CI: 0,18; 1,80]) i hiperglikemii.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników analizy klinicznej mają wpływ m.in. następujące ograniczenia:

- brak badań bezpośrednio porównujących DEN z BSC, wobec czego dla populacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych konieczne było prowadzenie porównania pośredniego. Jendocześnie w żadnym z badań nie wyodrębniono wyników dla populacji w pełni zgodnej z wnioskowana, tj. dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z uogólnionych guzów litych w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów;
- brak badań bezpośrednio porównujących DEN z BSC, wobec czego dla populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym konieczne było porównanie pośrednie (przez wspólny komparator - ZOL).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 PLN (3 x 51 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (15 i 38 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W oszacowaniach uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty leków modyfikujących metabolizm kostny (BMA);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty zdarzeń kostnych (SREs);
- koszty zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (AEs)

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę powyższe wartości ICUR progowa cena zbytu netto produktu Xgeva (denosumab), przy aktualnym progu opłacalności wynosi: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń przeprowadzonej analizy zalicza się niepewność oszacowań dotyczących udziałów dwóch subpopulacji: GL oraz PCM w populacji łącznie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w trzyletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[redacted]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ i przy uwzględnieniu RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Dupixent (dupilumab) wiązać się będzie ze [redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej oraz rozpowszechnienia stosowania denosumabu - część uwzględnionych danych to przyjęte przez wnioskodawcę założenia bazujące na oszacowaniach ekspertów.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uzupełnienia zaproponowanego programu w zakresie kryteriów kwalifikacji, kryteriów wyłączenia oraz czasu leczenia w programie:

- do kryteriów włączenia: „nieobecność wskazań lub brak możliwości zastosowania paliatywnej radioterapii zmian osteolitycznych (szczególnie – chorzy z umiejscowieniami przerzutów kostnych zagrażających złamaniami i innymi powikłaniami kostnymi)” oraz „nieobecność laboratoryjnych przeciwwskazań do stosowania denosumabu zgodnie z odpowiednimi zapisami opracowania Charakterystyki Produktu Leczniczego”;
- do kryteriów wyłączenia: „stwierdzenie progresji osteolitycznych zmian kostnych”;
- czas leczenia w programie należy ograniczyć do czasu stwierdzenia progresji osteolitycznych zmian kostnych.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi

kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Guzy lite (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5) z przerzutami do kości

Odnaleziono siedem rekomendacji klinicznych, odnoszących się ogólnie do występowania przerzutów guzów litych do kości, wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013,2018,2019);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020);
- Musculoskeletal Tumor Society, American Society for Radiation Oncology, American Society of Clinical Oncology (MSTS/ASTRO/ASCO 2019);
- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2016 Hiszpania);
- Japanese Society of Medical Oncology (JSMO 2016);

Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie bisfosfonianów (głównie kwas zoledronowy) lub denosumabu, natomiast część wskazuje, iż denosumab może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek (przeciwwskazanie do stosowania bisfosfonianów).

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90)

Odnaleziono siedem rekomendacji klinicznych, odnoszących się do powikłań kostnych w szpiczaku plazmocytowym, wydanych przez:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGS 2021);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021);
- International Myeloma Working Group (IMWG 2021);
- European Hematology Association (EHA ESMO 2021);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020);
- Musculoskeletal Tumor Society, American Society for Radiation Oncology, American Society of Clinical Oncology (MSTS/ASTRO/ASCO 2019).

Wytyczne zalecają objęcie profilaktyką i leczeniem powikłań kostnych wszystkich chorych na aktywną postać szpiczaka plazmocytoowego. Wskazywane jest leczenie bisfosfonianami (kwas zoledronowy, kwas pamidronowy i kwas klodronowy) oraz denosumabem. Podkreśla się, że denosumab jest leczeniem z wyboru u chorych z zaburzeniami funkcji lub niewydolnością nerek.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych (PBAC 2018, HAS 2012, NCPE 2011, SMC 2011, NICE 2018, CADTH 2016, Zorginstituut 2011) oraz 1 dokument informujący o wycofaniu wniosku z oceny (IQWiQ 2013).

Z powyższych rekomendacji w trzech (PBAC 2018, HAS 2012, NCPE 2011) odniesiono się pozytywnie do finansowania denosumabu podkreślając akceptowalną efektywność kosztową leczenia. W dwóch przedstawiono warunki: ograniczające populację do chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (NICE 2018) oraz dotyczące obniżenia kosztów terapii (NICE 2018, CADTH 2016). Pozostałe dwa dokumenty to ocena negatywna (zalecenie SMC 2011, bez złożonego wniosku) i niejednoznaczna zwracająca uwagę ograniczoną przewagę skuteczności denosumabu nad kwasem zoledronowym (Zorginstituut 2011).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xgeva (denosumab)

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.05.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.330.2021.13.PBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 102/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”
2. Raport nr OT.4231.30.2021 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)”