



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 102/2021 z dnia 9 sierpnia 2021 roku

w sprawie oceny leku Xgeva (denosumabum) 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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 3, fiol. 1,7 ml, kod EAN: 05909990935024, 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)”, w ramach istniejącej [redacted] grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka o co najmniej 25% oraz wprowadzenia mechanizmu cappingu, polegającego na finansowaniu leku przez firmę powyżej liczby pacjentów określonej we wniosku.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *Należy dodać 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”;*
- *Należy dodać do kryteriów wyłączenia: „stwierdzenie progresji osteolitycznych zmian kostnych”;*
- *Czas leczenia w programie należy ograniczyć do czasu stwierdzenia progresji osteolitycznych zmian kostnych.*



Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Celem analizy była ocena zasadności stosowania produktu leczniczego Xgeva (denosumab) w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, tj. z przerzutami do kości guzów litych (GL) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów, oraz pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (PCM), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Guzy lite (ICD-10 C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5) z przerzutami do kości. Częstość występowania przerzutów kostnych jest zróżnicowana w zależności od lokalizacji nowotworu pierwotnego. Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości należą m.in. rak prostaty (80%), rak płuca i rak piersi (50%), rak nerki, rak jajnika, rak tarczycy, rak żołądka. Obecność przerzutów w kościach może prowadzić do występowania zdarzeń kostnych (SRE), do których zalicza się między innymi nasilony ból kostny, złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego oraz nerwów, a także zaburzenia gospodarki wapnia i fosforu, mogące prowadzić do hiperkalcemii zagrażającej życiu.

Ogółem rokowanie pacjentów z przerzutami kostnymi jest złe, a przeżycia 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 niewiele ponad 10% przeżywa 5 lat, z kolei w przypadku pacjentów z rakiem płuca zaledwie co dziesiąty chory przeżywa rok.

Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C.90), (PCM), jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z komórek plazmatycznych. Najczęstszym objawem PCM 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. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat.

Alternatywną technologią medyczną jest kwas zoledronowy oraz BSC wraz z możliwością zastosowania leczenia objawowego (w tym radioterapią).

Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego oraz są refundowane ze środków publicznych.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku, produkt leczniczy Xgeva (denosumab) był finansowany ze środków publicznych w ramach

katalogu C, we wskazaniu 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: D.48.0). Natomiast zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ (tj. z dnia 21.06.2021 r., aktualnym na dzień ukończenia prac nad niniejszą AWA) aktualnie lek Xgeva (denosumab) nie jest finansowany ze środków publicznych w żadnym wskazaniu, w związku z czym

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 przeglądów systematycznych: 5 dla guzów litych (GL) i 3 dla PCM oraz 14 badań pierwotnych: 10 dla guzów litych (3 badania RCT oceniające DEN vs ZOL, 4 badania RCT oceniające ZOL vs PBO/BSC i 3 badania bez randomizacji na podstawie rejestrów) oraz 4 dla PCM (2 badania RCT oceniające DEN vs ZOL i 2 badania RCT oceniające ZOL vs BSC).

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z brakiem leczenia osteoprotekcyjnego (BSC) w populacji chorych z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, przeprowadzono porównanie pośrednie. Również w odniesieniu do subpopulacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których nie można zastosować bisfosfonianów z uwagi na przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancję, nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab z BSC, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie.

Guzy lite

- czas do pierwszego zdarzenia SRE: odnotowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia SRE w danym czasie po zastosowaniu DEN,
- czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE: odnotowano zmniejszenie częstości wystąpienia SRE po zastosowaniu denosumabu,
- roczna częstość SRE: odnotowano zmniejszenie rocznej częstości SRE po zastosowaniu denosumabu.

Szpiczak plazmocytowy

- czas do pierwszego SRE: różnice na korzyść DEN wykazano jedynie w ramach analizy post-hoc badania Raje 2018,
- częstość występowania SRE: brak różnic pomiędzy DEN i ZOL,
- przeżycie całkowite (OS): w ramach głównej analizy danych dla OS z badania Raje 2016 wykazano różnicę na korzyść ZOL. W ramach metaanalizy badań Raje 2018 i Raje 2016, niezależnie od uwzględnionego wyniku z Raje 2016, wykazano brak różnic pomiędzy DEN i ZOL dla OS.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego DEN vs. BSC, w pierwszej kolejności przeprowadzono metaanalizę badań dla porównania BSC vs. ZOL (Avilés 2013 i Avilés 2007), w ramach której wykazano IS przewagę ZOL. Na podstawie powyższych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs. BSC, w którym niezależnie od uwzględnienia w ramieniu DEN poszczególnych wartości wyników metaanaliz, zawsze dla OS wykazywano różnicę na korzyść DEN.

- *przeżycie wolne od progresji (PFS): w badaniu Raje 2018 (DEN vs. ZOL) dla PFS wykazano różnicę na korzyść DEN*

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego DEN vs. BSC, w pierwszej kolejności przeprowadzono metaanalizę badań dla porównania BSC vs. ZOL (Avilés 2013 i Avilés 2007), w ramach której wykazano przewagę ZOL. Na podstawie powyższych danych przeprowadzono porównanie pośrednie DEN vs. BSC, w którym wykazano przewagę DEN.

Analiza bezpieczeństwa

Guzy lite

W subpopulacji z przerzutami do kości z uogólnionych nowotworów litych, profil bezpieczeństwa denosumabu, w większości przypadków, nie odbiegał od profilu obserwowanego u pacjentów otrzymujących PBO+BSC. Wyjątek stanowiły zdarzenia niepożądane (AEs): hipokalcemia (ogólnie), duszność oraz hipokalcemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia, które obserwowano istotnie częściej po stronie denosumabu.

Szpiczak plazmocytowy

W subpopulacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z co najmniej jedną zmianą osteolityczną lub zmianą ogniskową kości, dla porównania DEN vs. ZOL, ryzyko wystąpienia hipokalcemii po stronie denosumabu było istotnie statystycznie zwiększone. Poza tym, brak istotnych różnic między grupami zaobserwowano dla AEs ogółem, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, ciężkich AEs (SAEs), zgonów, zgonów związanych z leczeniem, hiperglikemii, martwicy kości szczęki (ONJ) i ostrej białaczki.

Według ChPL Xgeva, do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ocenianą technologią należą: hipokalcemia, duszność oraz ból mięśniowo-szkieletowy, natomiast do częstych ($\geq 1/100$): nowy nowotwór pierwotny, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość oraz martwica kości szczęki.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Stosowanie denosumabu w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE] kosztami ponoszonymi przez płatnika. Wydatki te wyniosą (z RSS) [REDAKTOWANE].

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, dwie rekomendacje pozytywne z ograniczeniami oraz 3 informacje o braku możliwości wykonania oceny lub bez jednoznacznego stanowiska. W rekomendacjach pozytywnych, warunkowych zwraca się głównie uwagę na stosowanie denosumabu w przypadku przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów oraz na wymóg obniżenia kosztu leku.

Główne argumenty decyzji

Główny argumentem pozytywnej opinii Rady, w zakresie refundacji leku denosumab, jest jego udowodniona skuteczność kliniczna.

Uwagi Rady

Rada Przejrzystości zwraca uwagę na konieczność przywrócenia refundacji produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu: 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: D.48.0).

Warunkiem refundacji powinno być istotne pogłębienie RSS oraz wprowadzenie mechanizmu cappingu, ze względu na [REDAKTOWANE] obciążenie budżetu płatnika.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.4231.30.2021 „Wniosek o objęcie refundacją 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)«”. Data ukończenia: 29 lipca 2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie przedstawiciela pacjentów i eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amgen Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Sp. z o. o.