



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 38/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „denosumab we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego „denosumab we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”.

Uzasadnienie

W badaniach klinicznych porównujących skuteczność denosumabu do kwasu zoledronowego nie potwierdzono możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia oraz korzystnego wpływu na jakość życia chorych. Dowody na większą skuteczność denosumabu w porównaniu do kwasu zoledronowego w odniesieniu do redukcji bólu i poprawy jakości życia są niejednoznaczne. Dostępne badania dotyczą głównie porównania denosumabu z kwasem zoledronowym, brak jest jednak badań porównujących skuteczność tego leku do kwasu pamidronowego, który jest najczęściej stosowaną technologią medyczną w Polsce w tym wskazaniu. Zdaniem Rady utrudnia to rzetelną ocenę efektywności kosztowej stosowania denosumabu w Polsce.

Przedmiot zlecenia

Problem decyzyjny dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust.2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z póź. zm.) w przedmiocie usunięcia lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.



W związku z korespondencją pomiędzy Agencją a podmiotem odpowiedzialnym, w trakcie której ustalono, iż przedstawienie analiz w ww. wskazaniu przez podmiot odpowiedzialny nie będzie możliwe w wyznaczonym terminie, wystąpiono do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację przeprowadzenia przez AOTM oceny skróconej, zawierającej analizę efektywności klinicznej, analizę bezpieczeństwa, przeprowadzoną w oparciu o wyniki odnalezionych opracowań wtórnych, przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ, dotyczące wielkości populacji i finansowania przedmiotowych technologii medycznych w latach 2010-2011. Minister Zdrowia wyraził zgodę na zaproponowany sposób realizacji zlecenia.

Równocześnie w Agencji oceniany jest wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab), 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

Problem zdrowotny

Rak jest główną przyczyną śmierci kobiet i drugą najczęstszą przyczyną zgonów mężczyzn. Spośród wszystkich nowotworów największą liczbą zgonów charakteryzują się: rak piersi, prostaty, płuc i jelita grubego. W większości przypadków śmierć nie jest spowodowana przez guz pierwotny, ale przez przerzuty lub powikłania. Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, z czego rak piersi, prostaty, płuc, pęcherza moczowego, tarczycy i nerki rozprzestrzenia się najczęściej. Rak niszczy architekturę kości, osłabiając jej strukturę. Zajęcie kości przez nowotwór może powodować silne bóle kości, złamania patologiczne lub ucisk rdzenia kręgowego, co jeszcze bardziej zmniejsza jakość życia pacjenta. Zabiegi, które mają na celu łagodzenie, zapobieganie lub opóźnianie tego zdarzenia, dają możliwość poprawy jakości życia pacjenta.

Niezależnie od patogenezy ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są: złamania patologiczne kręgów lub innych kości, ucisk na rdzeń kręgowy w następstwie złamania kręgu, hiperkalcemia; wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.

Zajęcie układu kostnego w przebiegu złośliwych nowotworów dotyczy przynajmniej 50% wszystkich chorych. Zmiany kostne najczęściej wstępują u chorych na szpiczaka plazmocytozy (80–100%), raka gruczołu krokowego (70–75%), raka piersi (65–75%), raka tarczycy (50%), raka płuca (30–40%), czerniaka (15–40%) i raka nerki (20–25%).

W leczeniu zaburzeń metabolizmu kostnego stosuje się leki antyresorpcyjne (bifosfoniany) oraz przeciwciało monoklonalne (denosumab) skierowane przeciwko RANKL (ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B).

Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Denosumab (XGEVA®; kod ATC: M05BX04, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości), jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uniemożliwiającym dojrzewanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów. Przeciwciało skierowane jest przeciwko RANKL (ligandowi receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B) i wiąże się z tą cząsteczką z dużym powinowactwem i swoistością. Zapobiega to aktywacji RANK na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. To działanie uniemożliwia interakcje RANKL/RANK na ich powierzchni, co zmniejsza resorpcję kości.

Wskazania rejestracyjne obejmują zapobieganie SRE (złamaniami patologicznym, radioterapii kości, uciskowi rdzenia kręgowego, zabiegowi chirurgicznemu kości) u dorosłych pacjentów z guzami litymi, u których występują przerzuty do kości.

Zalecana dawka denosumabu to 120 mg. Lek podawany jest podskórnie co 4 tygodnie w udo, brzuch lub tylną część ramienia. Konieczna jest suplementacja wapnia (500 mg) i witaminy D (400 IU), chyba że występuje hiperkalcemia.

Denosumab w zapobieganiu powikłaniom kostnym (kości zgodnie z rejestracją) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości jest finansowany ze środków publicznych na podstawie rozporządzeń Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów

zdrowotnych. W zakresie kontraktowania świadczeń przez NFZ denosumab jest finansowany w umowie w rodzaju „leczenie szpitalne” w zakresie „pogromy terapeutyczne”, w ramach programu chemioterapii niestandardowej zgodnie z Zarządzeniem Nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

Alternatywne świadczenia

Na podstawie opinii ekspertów i rekomendacji klinicznych komparatorami dla denosumabu w rozpatrywanym wskazaniu są finansowane w Polsce ze środków publicznych bisfosfoniany (kwas zoledronowy, kwas klodronowy, kwas pamidronowy). Finansowanie obejmuje: nowotwory złośliwe - przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych, poziom odpłatności pacjenta: ryczałt. Bisfosfoniany znajdują się w grupie limitowej „146.2, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego – kwas pamidronowy” i „146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas klodronowy”.

Skuteczność kliniczna

Analizę wykonano w oparciu o przegląd systematyczny badań klinicznych i opracowań wtórnych, do którego – w części dotyczącej oceny skuteczności – włączano 3 badania z randomizacją:

- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (322 ośrodki), porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi do kości – łącznie badano 2046 pacjentów (*Stopeck 2010*);
- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty, którzy nie przyjmowali wcześniej bisfosfonianów w postaci doustnej – łącznie badano 1901 pacjentów (*Fizazi 2011*);
- 1 RCT III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, porównujące denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami do kości (z wyłączeniem raka piersi i raka prostaty) lub szpiczakiem mnogim – łącznie badano 1776 pacjentów (*Henry 2011*).

Ocenianie efekty zdrowotne obejmowały: czas do pierwszego SRE (powikłania kostnego), czas do pierwszego i kolejnych SRE, pierwsze SRE lub HCM (hiperkalcemia nowotworowa), pierwsze napromienianie kości, okres czasu do złagodzenia bólu, czas do progresji choroby w kościach, czas przeżycia całkowitego.

Denosumab był istotnie statystycznie (i.s.) skuteczniejszy od kwasu zoledronowego w opóźnianiu lub zapobieganiu SRE:

- Denosumab i.s. zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszego SRE o 18% [HR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,95)] – *Stopeck 2010*, [HR= 0,84 (95%CI: 0,71; 0,98)] – *Fizazi 2011*;
- Denosumab i.s. zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszego i późniejszych stadiów SRE o 23% [HR= 0,77 (95%CI: 0,66; 0,89)] – *Stopeck 2010*, 18% [RR= 0,82 (95%CI: 0,71; 0,94)] – *Henry 2011*;
- Denosumab i.s. zmniejszał ryzyko potrzeby pierwszego napromieniania kości o 26% [HR=0,74 (95%CI: 0,59; 0,94)] – *Stopeck 2010*, 22% [HR=0,78 (95% CI: 0,63; 0,97)] – *Fizazi 2011* i 22% [HR=0,78 (95% CI: 0,66; 0,94)] – *Henry 2011*.
- Denosumab i.s. zmniejsza ryzyko wystąpienia SRE lub HCM o 18% [HR=0,82 (95%CI: 0,70; 0,95)] – *Stopeck 2010*, 17% [HR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,97)] – *Fizazi 2011* i 17% [HR=0,83 (95%CI: 0,72; 0,96)] – *Henry 2011*.

Nie zaobserwowano i.s. różnic w czasie do progresji choroby ani w całkowitym czasie przeżycia dla porównania denosumabu z kwasem zoledronowym w żadnym z trzech analizowanych badań. Okres czasu do złagodzenia bólu (definiowanego jako zmniejszenie o ≥ 2 punkty względem wartości

początkowej wyniku najgorszego odczuwanego bólu w skali BPI-SF) był podobny dla denosumabu i kwasu zoledronowego w każdym z 3 badań.

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono 4 opracowania wtórne (*Lipton A et al. 2011, Wong MHF et al. 2012, Australian Public Assessment Report for Denosumab 2011, Ford J et al. 2011*) – w porównaniu z kwasem zoledronowym, denosumab i.s.: opóźniał czas do: 1 napromieniowania kości, potrzeby zabiegu chirurgicznego kości i złamań patologicznych; wydłużał czas do pierwszego SRE lub HCM; zmniejszał SMR (zapadalność na powikłania kostne); zmniejszał częstość występowania ucisku rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu.

Bezpieczeństwo stosowania

W niniejszej analizie ocenę bezpieczeństwa wykonano na podstawie badań z randomizacją oraz opracowań wtórnych włączonych do analizy skuteczności. Dodatkowe źródło stanowiła ChPL.

W obu analizowanych grupach (odpowiednio dla denosumabu i kwasu zoledronowego) spośród wszystkich działań niepożądanych najczęściej pojawiały się: nudności (30,8%, 31,6%), niedokrwistość (27,1%, 30,3%), zmęczenie (27,1%, 27,0%), ból pleców (25,3%, 26,3%), zmniejszenie apetytu (23,1%, 24,5%), osłabienie (21,4%, 21,9%), zaparcia (21,2%, 23,6%), duszność (20,6%, 17,9%), biegunka (20,3%, 18,7%), bóle stawów (20,1%, 22,3%), ból kości (19,9%, 22,5%) i wymioty (19,9%, 20,1%).

Podsumowując gorączka, niedokrwistość, bóle kości, zaparcia, bóle stawów i dreszcze występowały częściej w grupie leczonej kwasem zoledronowym niż w grupie leczonej denosumabem. Z kolei hipokalcemia, martwica kości szczęki i duszność występowały częściej w grupie leczonej denosumabem niż w grupie leczonej kwasem zoledronowym. Natomiast częstość występowania działań niepożądanych ogółem była podobna w obu analizowanych grupach.

Zgodnie z ChPL wśród działań niepożądanych (związanych z podaniem denosumabu) występujących często należy wyróżnić: hipokalcemię i hipofosfatemię, ekstrakcję zęba, nadmierną potliwość, martwicę kości szczęki, z kolei wśród działań niepożądanych występujących bardzo często: duszność i biegunkę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną oparto na publikacji, w której oceniano pod względem efektywności kosztowej stosowanie denosumabu u mężczyzn z rakiem prostaty z przerzutami do kości (*Xie et al. 2011*). Ponadto część ekonomiczną raportu stanowią wyniki analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego dla Xgeva®, wyniki analiz finansowych zawartych w rekomendacjach międzynarodowych agencji HTA dotyczących finansowania denosumabu (PBAC, CDEC/CADTH, NCPE) oraz dane DGL NFZ.

- Analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Xgeva (denosumab), 120 mg w 1,7 ml roztworu do wstrzykiwań, we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (SRE) u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości:

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównano opłacalność denosumabu w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości z wybranymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w Polsce (klodronianem, kwasem zoledronowym i pamidronianem). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa.

W Agencji jest aktualnie prowadzona ocena powyższego wniosku.

- Analiza ekonomiczna *Xie et al. 2011*:

W ramach tej analizy ekonomicznej porównano denosumab z kwasem zoledronowym w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem prostaty z przerzutami do kości. Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności oraz analizę wrażliwości z perspektywy płatników w USA (ze względu na model

rezydualny, jaki obowiązuje w USA, może ich być wielu: publiczny/komercyjny/sam pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Na podstawie analizy kosztów-efektywności oszacowano, że uniknięcie SRE przy stosowaniu denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami płatnika wynoszącymi \$ 71 027 w 1 roku i \$ 51 319 w 3 roku.

- Australia (PBAC) 2011

Wykonano dwie analizy ekonomiczne oddzielnie dla pacjentów z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego. W obu zastosowano model Markowa, w którym uwzględniono trzy stany zdrowia pacjentów (żyje bez SRE i przyjmuje terapię, żyje z SRE i otrzymuje terapię oraz zgon). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego i 10-letni horyzont czasowy.

Według autorów analiz terapia denosumabem jest dominująca nad terapią kwasem zoledronowym (denosumab okazał się skuteczniejszy i mniej kosztowny). Jednakże autorzy analizy zaznaczają, że wpływ na ostateczny wynik analizy ekonomicznej może mieć wyższy koszt podania kwasu zoledronowego w porównaniu z kosztem podania denosumabu. Uwzględniając najniższe koszty podania leku w ramach analizy wrażliwości, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) dla denosumabu kształtował się pomiędzy 100 i 200 tys. dolarów za rok życia skorygowanego o jakość (QALY), zarówno w leczeniu raka piersi, jak i raka prostaty.

- Kanada (CDEC / CADTH) 2011

Przeprowadzono CUA, w której porównano pod względem użyteczności kosztowej denosumab z kwasem zoledronowym oraz brakiem aktywnego leczenia u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości w 11-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

Dodatkowy koszt za QALY dla denosumabu w porównaniu z brakiem leczenia w profilaktyce SRE u pacjentów z nieoperacyjnym rakiem prostaty oszacowano na \$ 111 tys. Koszty nabycia leków są takie same dla denosumabu i kwasu zoledronowego (\$ 7 tys. rocznie), jeżeli oba są podawane co cztery tygodnie.

Na podstawie analizy stwierdzono, że denosumab jest opcją opłacalną w porównaniu z kwasem zoledronowym w profilaktyce SRE u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Opłacalność denosumabu w przypadku przerzutów innych guzów litych nie jest znana.

- Irlandia (NCPE) 2011

Przeprowadzono CUA, w której porównywano koszty stosowania denosumabu z kwasem zoledronowym w prewencji SRE u pacjentów z przerzutami do kości guzów litych (zwłaszcza raka piersi, prostaty i innych guzów litych z wyłączeniem szpiczaka mnogiego). Przyjęto 10-letni horyzont czasowy i perspektywę płatnika publicznego.

W ramach scenariusza podstawowego wykazano, że uniknięcie SRE przy stosowaniu denosumabu będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami płatnika (ICER) wynoszącymi € 29 371/QALY (dla raka prostaty); € 14 626/QALY (dla raka piersi). W przypadku prewencji SRE u chorych z innymi nowotworami denosumab zdominował kwas zoledronowy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi DGL NFZ w Polsce denosumabem (Xgeva®) leczonych było około 59 pacjentów w 2011 roku i 133 pacjentów w 2012 roku (dane do kwietnia), a wartość wykonanych świadczeń wyniosła 214,8 tys. zł w 2011 roku i 767,6 tys. zł w 2012 roku (dane do kwietnia).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

W rekomendacjach praktyki klinicznej (NCCN 2012, Prescrire 2012, ASCO 2011, PTOK/PUO 2011, EAU/PTU 2011, THP 2011, ESMO 2010, międzynarodowy panel ekspercki 2007) denosumab obok bisfosfonianów jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych w zapobieganiu/opóźnianiu SRE (patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu, konieczność

stosowania chirurgicznego leczenia lub napromieniania kości) u pacjentów z rakiem piersi, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego oraz z rakiem płuca, u których występują przerzuty do kości.

Odnalezione przez Agencję zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych są w większości pozytywne wobec finansowania denosumabu u pacjentów z przerzutami raka piersi i prostaty oraz innych guzów litych do kości (Australia – *PBAC 2011*; Kanada – *CDEC/CADTH 2011*; Irlandia – *NCPE 2011*). Natomiast szkockie *SMC 2011* nie rekomenduje denosumabu w zapobieganiu SRE u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości. Agencja powołuje się na NICE, który jest w trakcie opracowywania raportu oceniającego skuteczność denosumabu, i na czas jego wykonywania przyjmuje negatywną rekomendację.

Dodatkowa uwaga Rady

Rada proponuje poszerzoną ocenę efektywności klinicznej i kosztowej denosumabu z uwzględnieniem subpopulacji chorych odnoszących największą i najmniejszą korzyść ze stosowania leku.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted signature block]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych „Podanie denosumabu (Xgeva®) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”, AOTM-OT-431-25/2011, czerwiec 2012 r.