



Rekomendacja nr 207/2014

z dnia 1 września 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Dowody oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo denosumabu we wnioskowanym wskazaniu są nieliczne i niskiej jakości. Z uwagi na brak badań porównujących denosumab we wnioskowanym wskazaniu z inną opcją terapeutyczną, nie możliwe jest wyliczenie wartości ICUR/QALY, a tym samym wskazanie ceny progowej względem aktualnego progu opłacalności.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Olbrzymiokomórkowy guz kości (GCT) jest pierwotnym, osteolitycznym nowotworem kości o głównie miejscowej złośliwości z niską tendencją do przerzutów (zwykle są to przerzuty do płuc). Guz ten jest



nowotworem rzadkim. Częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (proporcje 1,5:1). Zwykle występuje u osób które osiągnęły dojrzałość szkieletową, przy czym większość przypadków zlokalizowana jest w kościach kończyn górnych i dolnych. Około 20% przypadków znajduje się w szkielecie osiowym i miednicy.

Radiologicznie GCT objawia się, jako zmiana osteolityczna i często skutkuje wystąpieniem złamania patologicznego kości. Objawy GCT obejmują miejscowy ból, tkliwość, obrzęk oraz ograniczenie ruchomości w stawach. Złośliwy GCT występuje bardzo rzadko w chwili diagnozy, jednakże może przejść w postać złośliwą po radioterapii lub w wyniku wielokrotnych nawrotów.

Histologicznie GCT kości jest złożony z warstw jednojądrzastych komórek nowotworowych równomiernie przepłatanymi komórkami olbrzymimi przypominającymi osteoklasty. Komórki olbrzymie i ich prekursorzy wykazują ekspresję RANK, a niektóre z komórek jednojądrzastych wykazują ekspresję ligandu RANK (RANKL).

Opis wnioskowanego świadczenia

Denosumab 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. RANKL występuje w postaci przetrwałego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów, które są jedynym rodzajem komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Nasiloną aktywność osteoklastów, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości w chorobie nowotworowej z przerzutami do kości i w szpiczaku mnogim.

Produkt leczniczy Xgeva (denosumab) jest dopuszczony do obrotu we wskazaniu olbrzymiokomórkowy guz kości m.in. w następujących krajach:

- USA – we wskazaniu „Leczenie dorosłych i młodzieży która osiągnęła dojrzałość szkieletową, z obecnością olbrzymiokomórkowego guza kości który jest nieresekcyjny lub którego resekcja wiąże się ze znacznym kalectwem” (ang. „Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumor of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity”).
- Australia – we wskazaniu “Leczenie nawrotowego, nieresekcyjnego lub którego resekcja wiąże się ze znacznym kalectwem olbrzymiokomórkowego guza kości u dorosłych i młodzieży która osiągnęła dojrzałość szkieletową” (ang. „Treatment of giant cell tumour of bone in adults or skeletally mature adolescents that is recurrent, or unresectable, or resectable but associated with severe morbidity”).
- Kanada – we wskazaniu „Leczenie dorosłych i młodzieży która osiągnęła dojrzałość szkieletową, z obecnością olbrzymiokomórkowego guza kości który jest nieresekcyjny lub którego resekcja wiąże się ze znacznym kalectwem” (ang. „XGEVA is indicated for the treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity”).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego „w przypadkach nieresekcyjnych, nawrotowych opcje terapeutyczne (włączając w to radioterapię) są bardzo ograniczone i obejmują amputację kończyny lub radioterapię w lokalizacjach pozakończynowych (z odsetkiem progresji na poziomie 30%)”. Niektóre wytyczne (np. National Comprehensive Cancer Network 2014) w związku z możliwymi komplikacjami radioterapii i potencjalną transformacją guza w postać złośliwą mięsaka, zalecają

radioterapię jedynie, jako opcję do rozważenia, kiedy wykorzystano pozostałe możliwości terapeutyczne. Wytyczne polskie (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013) zalecają stosowanie radioterapii „w przypadkach nawrotów lub braku możliwości wycięcia”.

Według eksperta klinicznego „z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych guzach olbrzymiokomórkowych kości innych niż wnioskowana”.

Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu baz danych odnaleziono 2 badania, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej (Thomas 2010, Chawla 2013). W badaniu Thomas 2010 30 z 35 (86%) pacjentów poddanych ocenie skuteczności spełniło kryteria odpowiedzi na leczenie w 25 tygodniu. U wszystkich 20 pacjentów poddanych ocenie histologicznej wystąpiła odpowiedź ($\geq 90\%$ redukcja ilości komórek olbrzymich w odniesieniu do wartości wyjściowej). U 10 z 15 pacjentów poddanych ocenie radiologicznej wystąpiła odpowiedź (jako brak progresji). Spośród 31 pacjentów z oceną kliniczną wejściową i po dawce denosumabu, u 26 (84%) odnotowano korzyść kliniczną (tj. zmniejszenie bólu, poprawa stanu sprawności), a u 9 (29%) wystąpiło uwapnienie kości.

W badaniu Chawla w grupie I (choroba nieresekcyjna) mediana czasu obserwacji wyniosła 13,0 (IQR 5,8-21,0) miesięcy. U 163/169 (96%) leczonych pacjentów podczas badania nie wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu do wystąpienia progresji nie została osiągnięta w trakcie analizy. Mediana czasu obserwacji w grupie II wynosiła 9,2 (IQR 4,2-12,9) miesięcy. Do czasu przeprowadzenia analizy 74/100 (74%) pacjentów z początkowo planowaną operacją, nie wymagało jej przeprowadzenia. 16/26 (62%) z tych pacjentów przeszło zabieg chirurgiczny o mniejszym zakresie, niż wcześniej planowany, 9 przeszło operację zgodnie z wcześniejszym planem, a 1 pacjent przeszedł zabieg o większym zakresie niż wcześniej planowany. W grupie pacjentów nieoperacyjnych (grupa I) 158/159 (99%) miało najlepszą odpowiedź stabilnej choroby lub lepszej, w tym 8 (5%) pacjentów z odpowiedzią całkowitą i 57 (36%) z odpowiedzią częściową. W grupie pacjentów operacyjnych (grupa II) odnotowano 17/93 (18%) pacjentów z odpowiedzią kompletną i 37 (40%) z odpowiedzią częściową. Kliniczna korzyść leczenia denosumabem została odnotowana u 67/169 (40%) pacjentów nieoperacyjnych i 61/100 (61%) operacyjnych. Zmniejszenie bólu było najczęstszym obserwowanym efektem.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Thomas 2010 u 33 z 37 pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane dowolnego stopnia. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń należały: ból w kończynach (n=7), ból pleców (n=4), ból głowy (n=4). Zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 wystąpiły u 5 pacjentów.

W badaniu Chawla 2013 wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego odnotowano u 236 (84%) pacjentów. Do najczęstszych należały: ból stawów, ból głowy, ból pleców, ból kończyn, nudności i zmęczenie. 50 pacjentów (18%) miało zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4, w tym hipofosfatemię, anemię, ból pleców i kończyn. U 25 (9%) pacjentów wystąpiły ciężkie ZN. W ciągu badania zmarł 1 pacjent z powodu niewydolności oddechowej, ocenionej jako niezwiązana z przyjmowaniem denosumabu. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. 14 pacjentów musiało przerwać leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, u dwóch z nich zostały uznane za związane z leczeniem (1 przypadek bólu stawów i 1 martwicy kości żuchwy). Hipokalcemia została odnotowana u 15 pacjentów, w tym 1 przypadek w stopniu 3. Żaden z przypadków hipokalcemii nie został uznany za ciężki. 10 spośród 15 pacjentów miało pojedyncze zdarzenie i nie byli leczeni w żaden dodatkowy sposób albo otrzymywali dodatkową suplementację wapnia. Poważne infekcje odnotowano u 5 osób (2 zapalenia szpiku kostnego w żuchwie, 1 zapalenie wyrostka robaczkowego, 1 zakażenie związane z użytym wyrobem medycznym (device-related), 1 zapalenie żołądka i jelit). U 3 pacjentów odnotowano wystąpienie nowego pierwotnego nowotworu –

u 2 mięsaka, u 1 nowotwór tarczycy. Żadne z powyższych zdarzeń nie zostało ocenione jako związane z przyjmowaniem denosumabu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W związku z brakiem badań klinicznych w których porównywano stosowanie denosumabu z technologiami alternatywnymi we wnioskowanym wskazaniu, odstąpiono od przeprowadzenia porównawczej analizy ekonomicznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Obecnie płatnik publiczny nie ponosi kosztów refundacji denosumabu (Xgeva) w rozpoznaniach wg ICD-10: C40, C40.2, D16.2, D16.8, D48.0, C49.2 w ramach procedury chemioterapii niestandardowej (dane NFZ przekazane pismem znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/0278/W/24353/KMA z dnia 07.09.2014 r.).

Potencjalny roczny koszt ponoszony na refundację denosumabu może wynosić 350 116,80 zł (15 pacjentów, średni czas leczenia 12 miesięcy). Wariant minimalny jest zgodny z aktualną wielkością refundacji ocenianego świadczenia (tj. 0,00 zł rocznie na podstawie danych NFZ, brak zgód płatnika) i wskazuje na brak oszczędności płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące stosowania denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości (National Comprehensive Cancer Network 2014, European Society for Medical Oncology 2012, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013). Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie denosumabu w rozpatrywanym wskazaniu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania denosumabu we wnioskowanym wskazaniu (PBAC 2013). W dokumencie rekomenduje się wpisanie na listę leków refundowanych denosumabu (Xgeva) w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości u dorosłych i młodzieży która osiągnęła dojrzałość szkieletową na podstawie efektywności kosztowej w porównaniu do braku leczenia/placebo.

Komitet uznał, iż wskazana jest implementacja instrumentu dzielenia ryzyka w związku z niepewnością dotyczącą długoterminowego wpływu na budżet płatnika publicznego, wynikającą z braku danych dotyczących dokładnej liczby pacjentów i czasu trwania leczenia.

Refundowane wskazanie obejmuje: olbrzymiokomórkowy guz kości, przy uwzględnieniu kryteriów:

- kryteria kliniczne – brak możliwości wykonania resekcji guza lub resekcja jest możliwa ale wiąże się ze znacznym kalectwem (significant morbidity),
- kryteria populacyjne – pacjenci dorośli lub młodzież która osiągnęła dojrzałość szkieletową.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.07. 2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-125/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej podanie denosumabu we wskazaniu nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 257/2014 z dnia 1 września 2014 r.

w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie denosumabu w rozpoznaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 257/2014 z dnia 1 września 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie denosumabu w rozpoznaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Denosumab we wskazaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości – program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Raport Nr: AOTM-OT-431-32/2014