



Rekomendacja nr 16/2015

z dnia 17 marca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva,
denosumab; roztwór do wstrzykiwań; 120 mg/1,7 ml; 1 fiol.,
we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z guzami litymi
i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny
na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva, denosumab; roztwór do wstrzykiwań; 120 mg/1,7 ml; 1 fiol.; EAN 5909990881789, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki oceny wnioskowanej technologii medycznej, zwraca uwagę na niepewność w odniesieniu do wpływu ocenianej technologii na budżet płatnika i uzyskania potencjalnych korzyści zdrowotnych z jej zastosowania.

Przyjęcie przez wnioskodawcę założenia o braku świadczeń alternatywnych dla ocenianej technologii we wnioskowanej populacji nie odzwierciedla stanu faktycznego aktualnej praktyki klinicznej i realiów płatnika publicznego. Ze środków publicznych są obecnie finansowane produkty lecznicze znajdujące zastosowanie w terapii pacjentów z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości, dzięki którym pacjenci mogą zostać zaopatrzeni stosownie do ich stanu zdrowia.

Oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii wiąże się z niepewnością w odniesieniu do określenia wielkości populacji docelowej. Dla warunków polskich nie są dostępne wiarygodne i pełne dane pozwalające na oszacowanie jej rozmiaru. Liczba i jakość zmiennych - czynników o potencjalnym wpływie na wielkość oszacowań - ogranicza przydatność predykcyjną tej analizy.

Wyniki dostępnych badań w ograniczonym stopniu udowadniają przewagę skuteczności klinicznej ocenianej technologii we wnioskowanej populacji nad refundowanym



komparatorem. Przewidywane korzyści zdrowotne wynikające z objęcia refundacją wnioskowanej technologii w kontekście dostępnych refundowanych technologii alternatywnych mogą nie mieć przełożenia na praktykę kliniczną.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xgeva; denosumab; roztwór do wstrzykiwań; 120 mg/1,7 ml; 1 fiol.; EAN 5909990881789, we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [redacted]. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. [redacted]

Problem zdrowotny

Większość nowotworów w przebiegu choroby podstawowej skutkuje wystąpieniem przerzutów w struktury kostne. Przerzuty osłabiają strukturę kostną i są przyczyną dodatkowych zdarzeń wymagających interwencji medycznej. Rak sutka, prostaty, płuc, pęcherza moczowego, tarczycy i nerki rozprzestrzeniają się najczęściej. Przerzuty pojawiają się w kościach długich, kręgosłupie, miednicy, żebrach i czaszce. Wzrastają łamliwość i deformacje tkanki kostnej, czasem ucisk rdzenia kręgowego przez złamane kręgi oraz niedokrwistość. Pacjenci doświadczają dotkliwego bólu związanego z postępującą osteolizą.

Niezależnie od patogenezы ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są: złamanie patologiczne kręgów lub innych kości; ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu; hiperkalcemia; wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.

Zmiany kostne wynikają z obecności komórek nowotworowych w kościach. Mogą też powstawać w następstwie aktywności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub stanowić efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. antyestrogeny i inhibitory aromatazy u chorych na raka piersi lub analogi gonadoliberyny u chorych na raka gruczołu krokowego). W wyniku zachodzących zmian pojawia się hiperkalcemia, do której dochodzi w wyniku wytwarzania przez komórki guza białka o działaniu podobnym do parathormonu (PTH-rP). Znaczny wzrost stężenia wapnia we krwi chorych, który jest następstwem rozległej osteolizy, charakteryzuje nie tylko raka piersi i płuc, ale również szpiczaka mnogiego, raki jajnika i trzustki.

Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SRE, ang. *skeletal-related events*).

Przedmiotem oceny jest wpływ wnioskowanej technologii na populację dorosłych pacjentów z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty na kości.

Rokowanie

Nowotwór złośliwy sutka (ICD10: C50) (RS) u około 4,7% pacjentek następuje rozwój przerzutów do kości w ciągu pięciu lat. Pojawienie się przerzutów do kości wiąże się z ogólnym zmniejszeniem mediany czasu przeżycia. Jednakże ogólne przeżycie w większym stopniu zależy od obecności przerzutów do narządów mięszzowych. Rak piersi (RS) najczęściej rozprzestrzenia się do kości, wątroby, płuc i mózgu.

Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61)

Rak prostaty (RGK) często rozwija się do kości. Przerzuty do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości gładkich.

Przeżywalność jest znacznie ograniczona u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z obecnością przerzutów do kości, a 5-letnie przeżycie spada z 56% u pacjentów bez przerzutów do 3% u pacjentów z przerzutami kostnymi.

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34)

Rozprzestrzenianie się nowotworu do kości jest powszechne w przypadku raka płuca (RP). Średnio u około 36% pacjentów z rakiem płuca przerzuty do kości przyczyniają się do wystąpienia wcześniejszego zgonu. Innymi organami, do których rak płuca często nacieka to nadnercza i mózg.

Według dostępnych danych około 35-42% spośród wszystkich nowotworów: tarczycy, nerek i pęcherza moczowego może powodować przerzuty do kości. Średni okres przeżycia chorych z przerzutami do kości leczonych zachowawczo wynosił około 7 miesięcy.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Nowotwór złośliwy sutka (ICD10: C50) - Około 0,5% kobiet z nowotworem złośliwym sutka ma przerzuty w chwili rozpoznania, natomiast u około 4,7% następuje rozwój przerzutów do kości w ciągu pięciu lat. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2012 rozpoznano 17 144 nowych przypadków.

Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61) - W momencie rozpoznania 22% pacjentów ma stadium IV choroby, spośród których u 25% rozwijają się przerzuty. W jednym z badań potwierdzono, że u 90% pacjentów z rakiem prostaty, u których doszło do przerzutów kostnych doszło do zgonu. W roku 2012 według Krajowego Rejestru Nowotworów rozpoznano 10 948 nowych przypadków.

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34) - Rozprzestrzenianie się nowotworu do kości jest powszechne w przypadku raka płuca. Średnio u około 36% pacjentów z rakiem płuca przerzuty do kości przyczyniają się do wystąpienia wcześniejszego zgonu. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2012 rozpoznano 21 837 nowych przypadków raka płuca.

Wtórny nowotwór złośliwy kości i szpiku (C79.5) - według Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2012 rozpoznano 785 nowych przypadków.

Alternatywna technologia medyczna

W celu zapobiegania lub leczenia powikłań kostnych wytyczne kliniczne zalecają u chorych z przerzutami guzów litych do kości stosowanie leczenia wydłużającego czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE). W praktyce klinicznej stosowane są bisfosfoniany, które z uwagi na ich możliwą toksyczność w obrębie nerek mają ograniczone zastosowanie.

Obecnie spośród bisfosfonianów we wnioskowanym wskazaniu refundacji podlegają kwas zoledronowy, pamidronian dwusodowy, klodronian dwusodowy. Wskazania refundacyjne nie ograniczają zastosowania tych substancji czynnych ze względu na stan czynnościowy nerek. Wskazania do stosowania zawarte w Charakterystykach Produktów Leczniczych podają, że

- kwas zoledronowy (ZOL) – zaleca się dostosowywanie dawki, gdy klirens kreatyniny spadnie poniżej 60 ml/min; nie jest wskazany do stosowania u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem terapii wykazywali ciężkie zaburzenia czynności nerek z wartością klirensu kreatyniny < 30 ml/min.

- pamidronian - nie jest konieczne dostosowanie dawki u chorych z umiarkowanymi (30- 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek; szybkość infuzji u tych pacjentów nie powinna przekraczać 90 mg/4 godziny; nie należy podawać pamidronianu dwusodowego pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (< 30 ml/min);

- klodronian — nie zaleca się redukcji dawki przy niewydolności lekkiej (50- 80 ml/min); redukcja dawki wskazana w niewydolności umiarkowanej (30- 50 ml/min); przy niewydolności ciężkiej <30 ml/min – stosuje się mniejszą dawkę kwasu klodronowego w ilości 800 mg/dobę.

Stężenie kreatyniny w surowicy należy kontrolować przed podaniem każdej dawki bisfosfonianów ze względu na możliwość wystąpienia toksyczności w obrębie nerek

U chorych z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (ciężka niewydolność nerek) zaleca się wstrzymanie leczenia bisfosfonianami.

Kryteria wykluczenia pacjentów z badań klinicznych, na których oparto ocenę skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu uniemożliwiały leczenie w ramach badania pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, więc w tak określonym wskazaniu powyższe technologie medyczne spełniają kryteria alternatywnych technologii medycznych dla denosumabu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Denosumab (DEN) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2) które wpływa na powstawanie i czynność osteoklastów regulując w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór.

Denosumab (jako produkt leczniczy Prolia) jest finansowany, z 30% poziomem odpłatności dla pacjenta, we wskazaniu Osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz 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 dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na porównaniu pośrednim przez wspólny komparator (kwas zoledronowy, ZOL) z placebo. Z uwagi na ograniczoną użyteczność wspomnianego porównania w procesie decyzyjnym, poniżej odniesiono się w głównej mierze do wyników badań porównujących DEN z kwasem zoledronowym.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu (DEN) w porównaniu z kwasem zoledronowym przeprowadzono na podstawie 3 badań pierwotnych (Fizazi 2011, Henry 2011, Stopeck 2010):

- ocenionych na 4-5/5 w skali Jadad);
- prowadzonych na łącznej populacji 5 723 osób, spośród których około 24 do 50 % miało już przynajmniej jeden SRE;
- mediana okresu obserwacji: 7 miesięcy (nowotwory z przerzutami do kości bez RGK i RS), 11,7 miesięcy – RGK; 34 miesięcy – gruczolak piersi;
- z hipotezą *non-inferiority* dla I° punktu końcowego (czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego).

Skuteczność (kliniczna i praktyczna)

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania DEN vs ZOL odnośnie wpływu na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji.

Różnica IS na korzyść denosumabu została wykazana dla:

- Wyniki metaanalizy badań dla porównania DEN vs ZOL wskazują, że czas do wystąpienia pierwszego SRE jest dłuższy u pacjentów leczonych DEN w porównaniu do pacjentów leczonych ZOL [HR: 0,82 (0,76; 0,88)], ale wyniki pojedynczych badań nie są spójne z wynikami przedstawionymi w pracach oryginalnych, ponadto, od 24% do 50% pacjentów włączonych do badań, na których przeprowadzano metaanalizę w chwili włączenia do badania miało już epizod SRE;
- jakości życia we wskazaniu: rak piersi (skala FACT-G): wzrost ≥ 5 pkt w skali FACT-G (RR=1,1 (95%CI: b.d.), $p<0,05$);
- jakości życia (we wskazaniu: rak piersi) u pacjentów bez lub z łagodnym bólem w momencie początkowym (RR=1,14 (95%CI: b.d.), $p<0,05$).

Ponadto:

- Wydłużył się czas do pogorszenia odczuwania bólu o 2 punkty w skali bólu - HR: 0,85 (95%CI: b.d.), $p=0,02$.
- Wydłużył czas do pogorszenia odczuwania bólu do poziomu >4 punkty w skali bólu w populacji pacjentów bez lub z łagodnym bólem w momencie początkowym - HR: 0,81 (95%CI: 0,67-0,99), $p=0,04$.
- Rzadziej istotnie statystycznie występowały powikłania kostne (bez hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej) w podziale na populacje pacjentów z :
 - guzami litymi i szpiczakiem mnogim (bez raka piersi i raka gruczołu krokowego [7 m-cy] - OR(95% CI)=0,80 (0,66; 0,98); RR(95% CI)=0,86 (0,76; 0,99); RD(95% CI)= -0,05 (-0,09; -0,01), $p=0,03$;
 - rakiem gruczołu krokowego [11,7 msc] - OR(95% CI)=0,82 (0,68; 0,99), $p=0,04$; RR(95% CI)= 0,88 (0,79; 0,99), RD(95% CI)= -0,05 (-0,09; -0,003) $p=0,04$.
- Niższa była liczba chorych wymagających napromieniania kości - OR(95% CI)= 0,72 (0,56; 0,93), $p=0,01$; RR(95% CI)= 0,75 (0,61; 0,94); RD(95% CI)=-0,04 (-0,07; -0,01) $p=0,01$.

Ocena bezpieczeństwa

Agencja przeprowadziła ocenę bezpieczeństwa na podstawie badań bezpośrednio porównujących DEN z ZOL.

Na ich podstawie można stwierdzić, że

- Częściej u pacjentów stosujących DEN:
 - odnotowywano hipokalcemię (RR(95% CI) 2,20 (1,62; 2,99), $p<0,00001$ oraz 1,64 (1,08; 2,48), $p=0,02$);
 - martwicę kości szczęki, choć wynik nie był istotny statystycznie.
 - Rzadziej w populacji stosującej DEN w porównaniu z ZOL odnotowywano: niewydolność nerek, częstość występowania zdarzeń niepożądanych:
 - u pacjentów stosujących ZOL częściej była odnotowywana niewydolność nerek, w tym również ostra niewydolność nerek (RR (95% CI) 0,08 (0,02; 0,33), $p=0,0006$); częściej konieczna była redukcja dawki leku RR (95% CI) 0,67 (0,56; 0,81), $p<0,0001$;
 - wśród pacjentów z wyjściowym klirensiem kreatyniny ≤ 60 ml/min częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie ZOL (20,0%) niż w grupie DEN (5,9%) (Stopeck 2010);

-występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obydwu grupach.

Wyniki porównania pośredniego dla pacjentów stosujących DEN w porównaniu do PLC poprzez ZOL wykazały, że istotnie statystycznie częściej występowała:

-hipokalcemia [w zależności od zestawianych badań OR= 21,8 (1,60; 313,29), p=0,001] oraz OR= 23,8 (1,64; 345,32), p<0,001];

-ból kości – porównanie przeprowadzono dla różnych okresów obserwacji: 9 m-cy [OR= 0,64 (0,44; 0,91), p=0,0005]; 9-12 m-cy [OR= 0,59 (0,40; 0,86), p<0,0001] oraz 12-15 m-cy [OR= 0,47 [(0,31; 0,74), p<0,0001];

- kaszel (9-12 m-cy); nudności (6,9-9 m-cy; 9-11,7 m-cy); ból w nadbrzuszu (11,7-12 m-cy); oraz zmęczenie w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (11,7-15 m-cy). Tylko nudności (15-17 m-cy) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie DEN.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla Xgeva do działań niepożądanych bardzo często zgłaszanych przez pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości zaliczono: duszność, biegunkę oraz ból mięśniowo-szkieletowy. Wśród częstych działań niepożądanych w ChPL wymieniono: hipokalcemię, hipofosfatemię, martwicę kości szczęki, ekstrakcję zęba oraz nadmierną potliwość. Do rzadko występujących działań niepożądanych zaliczono: nadwrażliwość na lek, reakcję anafilaktyczną oraz atypowe złamania kości udowej.

Wielkość efektu zdrowotnego (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) denosumabu może nie mieć potwierdzenia w rzeczywistości klinicznej z uwagi na:

- główną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w analizach wnioskodawcy opartą na porównaniu pośrednim (przez wspólny komparator – zoledronian) z PLC, co w kontekście problemu decyzyjnego nie stanowi użytecznej informacji, gdyż nie pozwala szacować jakiego efektu zdrowotnego denosumabu można się spodziewać w porównaniu do alternatywnych dla technologii medycznych.
- metaanaliza dla pierwszorzędnego punktu końcowego dla porównania DEN vs ZOL – zapobieganie zdarzeniom kostnym - zawiera wyniki pojedynczych badań, które są niespójne z wynikami przedstawionymi w oryginalnych badaniach (Henry 2014 (HR, 0.81; 95 % CI, 0.68;0.96, p=0,017) niedrobnokomórkowym raku płuca, raku nerki, drobnokomórkowym raku płuca, raku pęcherza, rak jelita grubego) superiority; Henry 2011: (HR, 0.84; 95% CI, 0.71 to 0.98; P=0.0007 – non inferiority (niedrobnokomórkowym raku płuca, szpiczaku mnogim, inne – ok. 50%); Stopeck 2010: HR, 0.82; 95% CI, 0.71 to 0.95; P=0.01 superiority; Fizazi 2011: HR, 0,82 (95%CI: 0,71-0,95) – non-inferiority, HR, 0,82 (95%CI (0,71-0,94), P=0,008 superiority).

Przyjęta metodyka oceny nie jest spójna z wytycznymi i aktualną praktyką kliniczną, oraz z rzeczywistością płatnika publicznego, który refunduje bisfosfoniany w ocenianym wskazaniu (populacja dorosłych pacjentów z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirenssem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości). We wnioskowanej populacji pacjentów właściwymi komparatorami są leki z grupy bisfosfonianów. W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa DEN wykorzystano zatem publikacje dołączone do materiałów wnioskodawcy, w których prócz leczenia objawowego stosowano kwas zoledronowy.

- Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii została przeprowadzona na populacji pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu różnych chorób pierwotnych, które różnią się przebiegiem, etiologią, rokowaniem, stosowanym leczeniem.
- W analizie klinicznej dołożono starań, aby przeprowadzić porównanie pośrednie z placebo (lub najlepsze leczenie standardowe), które nie stanowi jednak odzwierciedlenia rzeczywistej

praktyki klinicznej; część komparatorów stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej została pominięta (2 z 3 refundowanych substancji czynnych).

- Jakość życia, jako istotny klinicznie punkt końcowy, oceniono tylko w populacji chorych z rakiem piersi.
- Nie stratyfikowano pacjentów ze względu na czynność pracy nerek, przedstawione wyniki dotyczą wszystkich pacjentów włączonych do badań.
- Badania cechowały się heterogenicznością, głównie z uwagi na różne okresy obserwacji i wielkość populacji w badaniach (zakres 40-501 dla porównania ZOL-PLC przy 1776-2014 dla porównania DEN-ZOL).
- Wnioskowanie w zakresie oceny bezpieczeństwa stosowania DEN w populacji wnioskowanej z umiarkowaną niewydolnością nerek jest ograniczona z uwagi brak wyodrębnienia takiej subpopulacji.
- W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

EMA - Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xgeva zalicza się: hipokalcemię, martwicę kości szczęki, atypowe złamanie kości udowej, reakcje nadwrażliwości, ból mięśniowo-szkieletowy, duszność oraz hipofosfatemię. Ponadto, stwierdzono, że bezpieczeństwo leku nie zostało wystarczająco przebadane u kobiet w okresie ciąży i laktacji. (PSUR). Wskazano również, że denosumab nie wymaga dostosowania dawki u chorych z upośledzeniem czynności nerek, kontrola czynności nerek w czasie stosowanie leku również nie jest konieczna.

FDA - Informacje i wytyczne dotyczące przepisywania produktu leczniczego Xgeva: najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych są: zmęczenie, osłabienie, hipofosfatemia oraz nudności. Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym jest duszność. Martwica kości szczęki oraz hipokalcemia były zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania produktu leczniczego Xgeva.

Odnaleziono również komunikat zawierający informacje dotyczące przeciwwskazań oraz środków ostrożności, które należy zachować w przypadku stosowania produktu leczniczego Xgeva - informacje te są już zawarte w aktualnej wersji ChPL.

URPLWMIPB - Zgodnie z treścią komunikatu martwica kości szczęki lub żuchwy oraz hipokalcemia stopnia ≥ 3 są częstymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xgeva. Należy zachować szczególne środki ostrożności przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia. Komunikat dotyczący produktu leczniczego Prolia wskazuje na ryzyko występowania atypowego złamania kości udowej u pacjentów stosujących produkt Prolia.

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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Analizę ekonomiczną wnioskodawca wykonał dla porównania DEN vs PLC z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, w dożywotnym horyzoncie czasowym z użyciem analizy kosztów użyteczności. We wniosku refundacyjnym wnioskodawca zadeklarował ryczałtowy poziom odpłatności, jednak dalej w analizach wnioskodawcy poziom odpłatności dla pacjenta określono jako bezpłatnie.

Porównanie ocenianej technologii z PLC nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki klinicznej i realiów płatnika publicznego. Stąd Agencja wykonała obliczenia własne.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej interwencji przeprowadzono w porównaniu do terapii kwasem zoledronowym w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej, w dożywotnym horyzoncie czasowym (obejmującym 200 cykli x 4 tygodnie, ok. 15 lat), z zastosowaniem analizy kosztów użyteczności. Wykorzystano model Markowa dostarczony przez wnioskodawcę, obejmujący dwa stany. Wprowadzono zmienione dane kosztowe dla komparatora oraz dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa denosumabu i kwasu zoledronowego.

Z perspektywy NFZ pokazano wyniki dla dwóch wariantów odpłatności dla DEN tj. bezpłatnie (tj. cena detaliczna jest równa limitowi odpłatności) oraz przy ryczałtowej odpłatności (koszt dla NFZ równa się różnicy pomiędzy limitem odpłatności a wysokością ryczałtu podaną powyżej).

Oszacowanie ceny progowej DEN względem ZOL wskazuje, że inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności może wynieść od 635 636 zł/QALY do 904 638 zł/QALY (w perspektywie płatnika. W związku z powyższym cena progowa waha się między 567 zł a 673 zł w wariancie z RSS.

W wariancie bez włączenia wcześniej zaproponowanego RSS, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności może wynieść od 769 544 zł/QALY do ponad 1 mln zł/QALY w perspektywie płatnika. W tym wariancie cena progowa waha się między 364 zł a 470 zł.

W perspektywie wspólnej (NFZ+Pacjent), w wariancie z RSS, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności może wynieść od 647 858 zł/QALY do 891 540 zł/QALY, co warunkuje wartość ceny progowej na poziomie od 582 zł do 655 zł.

W perspektywie wspólnej (NFZ+Pacjent), w wariancie bez RSS, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności może wynieść od 781 766 zł/QALY do ponad 1 mln zł/QALY, co skutkuje ceną progową na poziomie od 379 zł do 452 zł.

Uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać opłacalności interwencji i kosztów ponoszonych w rzeczywistości płatnika publicznego w Polsce z uwagi na:

- przyjęty w analizie horyzont czasowy zaproponowany jest dłuższy niż przeciętne trwanie życia pacjenta z którymkolwiek z nowotworów dających przerzuty do kości. W raku piersi mediana przeżycia chorych przerzutami wyłącznie do kości wynosi 24 miesiące, ponad 10 lat żyje około 10% chorych. Mediana przeżycia pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości wynosi 20 miesięcy (należy mieć na uwadze fakt, że dane te pochodzą z opracowań zagranicznych. Trudno je przenieść na warunki polskie z uwagi na odmienne systemy opieki zdrowotnej).
- nie uwzględnienie zalecanego przez wytyczne obniżenia dawki ZOL w docelowej populacji pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek;
- nie uwzględnienie różnic w profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii wskazujących, że u pacjentów stosujących DEN vs ZOL istotnie częściej występuje hipokalcemia.

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. nr 122, poz.696 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.

Analiza skuteczności, wykonana na podstawie randomizowanych badań klinicznych, wobec komparatora stanowiącego refundowaną technologię medyczną i zgodnego z aktualną praktyką kliniczną i realiami płatnika publicznego wskazała na wyższość ocenianej technologii nad przyjętym komparatorem.

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.

W analizie wnioskodawcy wpływu decyzji o objęciu refundacją na budżet płatnika publicznego zaprezentowano porównanie wnioskowanej technologii z placebo. We wniosku refundacyjnym wnioskodawca zadeklarował ryczałtowy poziom odpłatności, po czym w analizach wnioskodawcy poziom odpłatności dla pacjenta określono, jako bezpłatnie.

Z uwagi na pominięcie w analizach wnioskodawcy komparatorów właściwych dla realiów płatnika publicznego i aktualnej praktyki klinicznej, ocenę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o porównanie wnioskowanej technologii do kwasu zoledronowego. Ze względu na niekonsekwencję wnioskodawcy co do poziomu odpłatności za denosumab przedstawiono dwie alternatywne wersje obliczeń, uwzględniających zarówno odpłatność ryczałtową (zgodną z wnioskiem refundacyjnym) oraz bezpłatną dostępność dla pacjenta (zgodną z analizami przedłożonymi przez wnioskodawcę), bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS) i z jego uwzględnieniem. Ocenę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Wariant obliczeniowy uwzględniający kwas zoledronowy, jako aktualną praktykę leczenia przerzutów do kości oraz wyniki oszacowań Agencji w odniesieniu do populacji docelowej wskazuje, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Xgeva dostępnego w aptece bezpłatnie spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- w wariantcie minimalnym 5,6 – 5,7 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach),
- w wariantcie maksymalnym ok. 38,1 – 38,5 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych latach).

Założenie o dostępności wnioskowanej technologii w aptece za opłatą ryczałtową będzie skutkowało wzrostem wydatków NFZ o:

- w wariantcie minimalnym 5,5 – 5,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach),
- w wariantcie maksymalnym 37,2 – 37,6 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji ([redacted] w wariantcie z RSS w kolejnych dwóch latach).

Wnioskując o wpływie na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii medycznej należy mieć na uwadze:

- trudności w oszacowaniu populacji docelowej. Dla warunków polskich brak jest dostępnych danych epidemiologicznych pozwalających na dokładniejsze wnioskowanie na temat chorobowości lub przeżyć pacjentów w odniesieniu do chorób podstawowych z potencjalnymi przerzutami do kości. Oparcie oszacowań populacji o dane dotyczące zgonów w chorobie podstawowej w jednym roku może zawężać oszacowania z uwagi na dłuższą niż rok przeżywalność pacjentów dla części tych chorób.
- brak danych dotyczących warunków epidemiologicznych. Odsetki chorych z zaburzeniami czynności nerek oraz chorych rozpoczynających profilaktykę przeciw powikłaniom kostnym, pochodzą z publikacji zagranicznych. Trudno ocenić stopień ich przełożenia na warunki populacji polskich pacjentów w polskim systemie opieki zdrowotnej.
- niekompletny przegląd technologii alternatywnych. W analizie nie uwzględniono kosztów wszystkich komparatorów dostępnych w refundacji we wnioskowanym wskazaniu.
- oszacowanie wnioskodawcy co do przejścia rynku. Przyjęcie założenia o 90% przejściu rynku przez wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją wydaje się być nieuprawnione. Obecnie są trzy dostępne refundowane komparatory. Niektóre z nich mogą być stosowane także poniżej progu przyjętego dla denosumabu (klirens kreatyniny < 30 ml/min) i w procesie terapeutycznym może nie być woli odejścia od ich stosowania.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii produktem Xgeva. Proponowany RSS nie zabezpiecza całkowitego budżetu płatnika przed ewentualnym wzrostem wynikającym z objęcia leczeniem większej populacji niż wskazana w analizie wpływu na budżet.

Wnioskodawca proponuje objęcie ocenianego produktu refundacją w populacji dotychczas otrzymującej najlepsze leczenie standardowe. Jednak z uwagi na obecne na rynku refundowane alternatywne dla wnioskowanej technologii komparatory, wielkość populacji docelowej może być większa niż proponowana w materiałach wnioskodawcy.

Z uwagi na trudną do oszacowania faktyczną wielkość populacji docelowej i ograniczoną możliwość kontrolowania jej wzrostu w kolejnych latach, wskazane byłoby zaproponowanie innego lub dodatkowego instrumentu, który uzależnia wysokość urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem lub uzależnia wysokość urzędowej ceny zbytu od zwrotu części uzyskanej refundacji podmiotowi zobowiązanemu do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 11 ust. 5 pkt 3 lub 4 ustawy o refundacji).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej, jako źródło oszczędności zaproponowano wykorzystanie rozwiązania polegającego na objęciu finansowaniem ze środków publicznych odpowiedników leków już refundowanych.

Dla każdej grupy limitowej, w ramach której aktualnie refundowany jest tylko jeden preparat, objęcie refundacją pierwszego odpowiednika (art. 15 ust. 7 oraz art. 13 ust.6 pkt 1 Ustawy Refundacyjnej z dn. 12 maja 2011 r.), spowoduje obniżenie limitu finansowania produktów leczniczych w ramach tej grupy limitowej o co najmniej 25%.

Według wnioskodawcy sytuacja taka zachodzi dla 2 substancji czynnych dostępnych w ramach *Wykazu leków dostępnych w programach lekowych: bosentanum (1056.0), anagrelidum (1053.0)* oraz jednej substancji czynnej w ramach *Wykazu leków stosowanych w chemioterapii – lamivudinum (1067.0)*.

W chwili złożenia wniosku refundacyjnego dane te nie były aktualne i dotyczyły tylko dwóch substancji (substancji finansowanej w ramach programu lekowego i w ramach chemioterapii).

Weryfikacja obliczeń wskazała, że zaproponowane rozwiązanie nie pozwoli na pokrycie dodatkowych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rozszerzeniem refundacji produktu leczniczego Xgeva w wariantcie bez RSS, jak i z zaproponowanym RSS w wariantcie maksymalnym. Koszty inkrementalne wynikające z objęcia refundacją leku Xgeva mogłyby zostać zbilansowane w wariantcie minimalnym. Z uwagi na rozpiętość kosztów pomiędzy wariantami trudno jest przewidzieć wartość takich szacunków.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wytycznych leczenia przerzutów guzów litych do kości (5 rekomendacji), a także poszczególnych rekomendacji odnoszących się oddzielnie do leczenia przerzutowego raka piersi (5 rekomendacji), gruczolę krokowego (7 rekomendacji), niedrobnokomórkowego raka płuc (2 rekomendacje), nerek (3 rekomendacje) czy pęcherza moczowego (1 rekomendacja).

W odniesieniu do ocenianej technologii odnaleziono 14 rekomendacji:

- PUO 2013 - wymienia denosumab do stosowania w zapobieganiu powikłaniom kostnym związanym z przerzutami guzów litych do kości w przebiegu:
 - nowotworów płuca i opłucnej;
 - raka piersi - denosumab może być rozważany u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów (niewydolność nerek);
 - raka gruczołu krokowego.
- NCCN 2014 - w przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. non-small cell lung cancer - NSCLC) z przerzutami do kości należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów lub denosumabu.
- NCCN 2013 - denosumab jest zalecany u kobiet chorych na raka piersi z przerzutami do kości. Czas trwania leczenia denosumabem nie został jeszcze określony.
- NCCN 2013a - chorym na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację należy podawać kwas zoledronowy lub denosumab, które można równolegle stosować z alfa-emiterem (Rad 233). Wybór między ZOL a DEN może zależeć od chorób współistniejących. Nie ustalono optymalnego czasu trwania terapii kwasem zoledronowym lub denosumabem u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami. Chorym z upośledzoną czynnością nerek, w tym także chorym poddawany hemodializie, można podawać denosumab, jednak poniżej 30 ml/min DEN nie jest rekomendowany.
- NCCN 2013b - w paliatywnym leczeniu raka nerki z przerzutami do kości zalecane są m. in. bisfosfoniany lub denosumab, który zaleca się u chorych na raka z przerzutami do kości z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min.
- EAU 2013 - denosumab oraz kwas zoledronowy zaleca się stosować w przebiegu raka gruczołu krokowego u pacjentów z przerzutami do kości w celu zapobiegania SRE.
- EAU 2013b - denosumab i kwas zoledronowy są rekomendowane w leczeniu przerzutów do kości w przebiegu raka pęcherza moczowego, w tym u chorych na raka nabłonka dróg moczowych. W przypadku nieprawidłowości w czynności nerek, dostosowanie dawki denosumabu nie jest wymagane.
- ESMO 2013 - denosumab lub kwas zoledronowy można stosować u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami do kości, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań kostnych.
- AHS 2012 - u chorych na raka piersi z potwierdzonymi przerzutami do kości zalecane jest stosowanie akceptowalnych związków – bisfosfonianów lub denosumabu (120 mg s.c. co 4 tygodnie).
- SEOM 2012a - denosumab jest rekomendowany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych chorych, u których występują guzy lite oraz u których doszło do rozwoju przerzutów do kości. Wybór denosumabu zalecany jest u chorych z upośledzeniem czynności nerek.
- ESMO 2012 - bisfosfoniany oraz denosumab powinny być stosowane w leczeniu klinicznych objawów dot. przerzutów do kości, w celu łagodzenia objawów i zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań kostnych w przebiegu raka piersi. Wybór między bisfosfonianami i denosumabem zależy od dostępności leku, ewentualnych przeciwwskazań (niewydolność nerek) oraz preferencji chorego.
- ESMO 2012a - Nowe opcje terapeutyczne inne niż bisfosfoniany (np. Rad 223 i denosumab) są obecnie dostępne (lub będą dostępne w bliskiej przyszłości), ale ich stosowanie w raku nerki jest wciąż przedmiotem badań.
- ESMO 2012b - wymienia się denosumab i kwas zoledronowy w zapobieganiu SRE w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuc z przerzutami do kości.
- ASCO 2011 - denosumab i bisfosfoniany są zalecane w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia SRE.

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 dokumentów: 1 negatywna oraz 5 pozytywnych (w tym 2 z ograniczeniami).

- Haute Autorite de Sante 2012 - wydało pozytywną decyzję refundacyjną dla leku Xgeva w ramach zarejestrowanych wskazań - poziom refundacji 100%.
- Rekomendacje NICE 2012 oraz NHS 2012 są także pozytywne. Nie obejmują jednak subpopulacji pacjentów z przerzutami raka gruczołu krokowego do kości.
- Rekomendacje PBAC 2011 oraz CADTH 2011 są pozytywne dla powikłań kostnych u pacjentów z przerzutami hormonoopornego raka gruczołu krokowego do kości.
- SMC 2011 - Xgeva nie była zalecana do stosowania w ramach Szkockiego NHS.

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Xgeva:

- refundowany jest w 22 krajach EU i EFTA (na 30 wskazanych);
- najczęściej jest finansowany z 100% odpłatnością;
- w krajach: Belgia, Czechy, Dania, Francja, Węgry, Włochy, finansowanie jest ograniczone do preskrypcji tego leku przez specjalistów w warunkach szpitalnych;
- w 2 krajach stosuje się instrumenty podziału ryzyka (Włochy, Węgry);
- w pozostałych rozpatrywanych krajach brak instrumentów podziału ryzyka.

Refundacja i finansowanie:

- Refundacja w 3 krajach (Grecja, Słowacja, Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, odpowiednio z 100%, 87% i 100% refundacją;
- W Słowacji refundacja z ograniczeniem do wskazań: rak piersi, rak prostaty;
- Na Węgrzech refundacja z ograniczeniem preskrypcji tylko przez specjalistów;
- Na Węgrzech refundacja i finansowanie z instrumentem podziału ryzyka;
- W Estonii produkt leczniczy Xgeva nie jest finansowany ze środków publicznych;
- W 3 krajach (Litwa, Łotwa, Portugalia) lek nie jest dostępny w obrocie;
- Nie przedstawiono danych dla Chorwacji.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.09.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-109(1)/MKR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Xgeva; Denosumab; roztwór do wstrzykwań; 120 mg/1,7 ml; 1 fiol.; EAN 5909990881789, we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty na kości, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 25/2015 z dnia 17 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab), EAN 5909990881789, we wskazaniu *leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości.*

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2015 z dnia 17 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Xgeva (denosumab), EAN 5909990881789, we wskazaniu *leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości.*
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: *leczenie dorosłych chorych z guzami litymi i z zaburzeniami funkcji nerek określonymi klirensiem*

kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości. Analiza weryfikacyjna Nr AOTM-OT-4350-32/2014.

3. Krajowy Rejestr Nowotworów (dostęp 12.03.2015)
4. <http://pulsmedycyny.pl/2577446,39658,przerzuty-do-kosci-najczesciej-obszeruje-sie-w-przebiegu-raka-piersi-i-prostaty>
5. http://www.onkonet.pl/dp_przerzutyndkosci.html