



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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 klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości*

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 120mg/1,7 ml, 1 fiol., kod 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

Podstawą wydania negatywnej opinii Rady Przejrzystości jest brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii w oparciu o własne założenia Agencji odnośnie do oceny klinicznej, analizy ekonomicznej oraz oceny wpływu na budżet. Założenia te w istotny sposób różnią się od założeń przyjętych w wymienionych zakresach przez wnioskodawcę. Przede wszystkim dotyczy to braku porównania denosumabu z bisfosfonianami.

Wnioskodawca występuje z propozycją objęcia ocenianej technologii odpłatnością ryczałtową w ramach odrębnej grupy limitowej, przedstawiając jednocześnie analizy z uwzględnieniem jedynie bezpłatnego wydawania leku. Przy odpłatności ryczałtowej należy wskazać również wyniki analizy z perspektywy wspólnej, czego wnioskodawca nie uczynił. Ze względu na niekonsekwencję autorów BIA wnioskodawcy względem poziomu odpłatności denosumabu, w analizie weryfikacyjnej przedstawiono dwie alternatywne wersje obliczeń, uwzględniających zarówno odpłatność ryczałtową (zgodną z wnioskiem refundacyjnym) oraz bezpłatną dostępność dla pacjenta (zgodną z analizami przedłożonymi przez wnioskodawcę).

Podkreślenia wymaga również niezgodność między stanowiskiem AOTMiT wskazującym na istnienie trzech refundowanych technologii opcjonalnych (bisfosfoniany: kwas zoledronowy, kwas pamidronowy, kwas klodronowy), z którymi należałoby porównać produkt leczniczy Xgeva, a podtrzymywaniem systematycznie stanowiskiem wnioskodawcy, że dla wnioskowanej populacji



chorych nie istnieje alternatywa terapeutyczna i że jedynym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest leczenie objawowe. Podnoszony jest fakt, także w ramach uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT, że wniosek ma dotyczyć jedynie nowo zdiagnozowanych chorych z przerzutami guzów litych do kości, przy jednoczesnym rozpoznaniu u tych pacjentów zaburzeń funkcji nerek, wyrażonym klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min. Wnioskodawca przywołuje opinie ekspertów, że w przypadkach takich leczenie bisfosfonianami w ogóle nie jest wdrażane celem uniknięcia pogłębienia niewydolności nerek. Zwraca uwagę, że stosowanie bisfosfonianów może mieć miejsce u chorych z klirensem kreatyniny w przedziale 30-60 ml/min jedynie w przypadkach, w których leczenie takie wdrożono przed wystąpieniem zaburzeń funkcji nerek, z systematycznym monitorowaniem wówczas funkcji nerek oraz zmianą schematu podawania leków. Nie widząc w tym sprzeczności, wnioskuje się dalej, na podstawie niczym nieudokumentowanych danych, że populacja pacjentów z wnioskowanym wskazaniem liczyć będzie 550-600 osób, a terapia denosumabem obejmie 90% tej grupy, z testowaniem także wariantów 80% i 100% udziału w rynku.

W ocenie skuteczności dokonanej na podstawie przeglądów systematycznych stwierdzono, że częstość występowania powikłań zależnych od przerzutów guzów litych do kości jest nieco niższa podczas stosowania denosumabu w porównaniu do leczenia kwasem zoledronowym, z różnicami istotności statystycznej zależnymi od typu nowotworu pierwotnego. Następuje również istotna poprawa jakości życia, mierzona czasem do pogorszenia stanu w zakresie odczuwania bólu. Terapia denosumabem nie wpływa natomiast na przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.

W ocenie bezpieczeństwa, wyniki porównania pośredniego DEN vs PLC wykazały, że istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących DEN, w porównaniu do PLC, występowała hipokalcemia oraz ból kości, oraz dodatkowo kaszel (9-12 msc); nudności (6,9-9 msc; 9-11,7 msc); ból w nadbrzuszu (11,7-12 msc) oraz zmęczenie w populacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (11,7-15 msc). Z kolei, nudności (15-17 msc) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż w grupie DEN.

Na podstawie dostępnych badań bezpośrednio porównujących DEN vs ZOL można stwierdzić, że niewydolność nerek istotnie statystycznie częściej była odnotowywana u pacjentów stosujących ZOL. W przypadku pacjentów otrzymujących ZOL i.s. częściej występowało podwyższone stężenie kreatyniny i konieczna była redukcja dawki leku. Natomiast, u pacjentów stosujących DEN częściej odnotowywano martwicę kości szczęki oraz hipokalcemię. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było zbliżone w obydwu grupach, wyniki istotne statystycznie odnotowano w badaniu Fizazi 2011 dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Dodatkowo, w badaniu Stopeck

2010 umieszczono informację, że wśród pacjentów z wyjściowym klirensem kreatyniny ≤ 60 ml/min częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie ZOL (20,0%) niż w grupie DEN (5,9%).

Na podstawie ChPL Xgeva do działań niepożądanych bardzo często zgłaszanych przez pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości zalicza się: duszność, biegunkę oraz ból mięśniowo-szkieletowy. Wśród częstych działań niepożądanych ChPL wymienia: hipokalcemię, hipofosfatemię, martwicę kości szczęki, ekstrakcję zęba oraz nadmierną potliwość. Do rzadko występujących działań niepożądanych należą: nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna oraz atypowe złamania kości udowej.

Odnaleziono dodatkowo komunikaty firmy Amgen do pracowników polskiej ochrony zdrowia, odnoszące się do ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy, hipokalcemii oraz atypowego złamania kości udowej oraz dokument FDA wymieniający najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu leku Xgeva takie jak: zmęczenie, osłabienie, hipofosfatemia oraz nudności. Z kolei, martwica kości szczęki oraz hipokalcemia były zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania stosowania produktu leczniczego Xgeva.

Reasumując, można stwierdzić, że na podstawie analizy weryfikacyjnej, mimo niewątpliwych zalet wnioskowanej technologii, konieczne są dalsze badania pod kątem oceny jej skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej w porównaniu z dostępnymi komparatorami.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

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 2011 Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTM-OT-4350-32/2014 „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 klirensem kreatyniny na poziomie ≤ 60 ml/min, u których wystąpiły przerzuty do kości”, 09 marca 2015