



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku**

XGEVA

(denosumab)

**leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym
układem kostnym, u których występuje
nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub
u których zabieg chirurgiczny może spowodować
ciężkie okaleczenie**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-14/2015

Data ukończenia: 15.05.2015 r.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AE – Analiza Ekonomiczna

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)

AKL – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AR – Analiza Racjonalizacyjna

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

DDD – zdefiniowana dawka dzienna (ang. defined daily dose)

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

FAS – populacja obejmująca pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. full analysis set)

FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

GCT/GCTB – guz olbrzymiokomórkowy kości (ang. Giant Cell Tumor of Bones)

ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-to-treat analysis)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

ONJ – (ang. osteonecrosis of the jaw) martwica kości szczęki

PLC – placebo

PPS – populacja FAS z wyłączeniem poważnych naruszeń protokołu badania

QALY – (ang. quality adjusted life-years) lata życia skorygowane o jakość

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

ZN – zdarzenia niepożądane

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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy.) 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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	7
2.3. Problem zdrowotny.....	8
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	9
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	9
2.4.2. Status rejestracyjny	9
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3. Ocena analizy klinicznej	11
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	11
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	11
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	12
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	12
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	12
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	12
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	12
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	13
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	13
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	15
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	15
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	16
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	19
3.3.4. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	21
4. Ocena analizy ekonomicznej	23
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	23
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	23
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	25
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej	28
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	28
4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	29
4.4.2. Obliczenia własne Agencji.....	30
5. Ocena analizy wpływu na budżet	32
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	32

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	33
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	34
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	34
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	35
6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	37
7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	37
8. Opinie ekspertów.....	38
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	39
10. Kluczowe informacje i wnioski	40
11. Źródła.....	44
12. Załączniki	45

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma Ministra Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR):

- 20.03.2015 r.; PLR.4600.203(3).2015.BR
-

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
XGEVA (denosumab), 120 mg /1,7 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN 5909990881789
 - Wnioskowane wskazanie:
„leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 - Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

Wnioskodawca

Amgen sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa
Polska

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 20.03.2015 r., znak PLR.4600.203(3).2015.BR, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **XGEVA (denosumab), 120 mg /1,7 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN 5909990881789**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu:

- „leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie”

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 16.04.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-14/GN/2015, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia Pismem z dnia 28.04.2015 r. znak PLR.4600.203.2015.5.BR, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 06.05.2015 r., pismem znak PLR-4600.203.2015.6.BR, Minister Zdrowia przekazał do Agencji uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. Wersja 1.1. [REDACTED] Warszawa 05 maja 2015 r.
- Analiza ekonomiczna. Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie; wersja 1.1. [REDACTED] Warszawa 05 maja 2015 r.
- Analiza wpływu na budżet. Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie”; wersja 1.1. [REDACTED] Warszawa 05 maja 2015 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie; wersja 1.1. [REDACTED] Warszawa 05 maja 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

- Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa stanowiących przedmiot badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. c Rozporządzenia).

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono Rekomendację Prezesa Agencji oraz Stanowisko Rady Przejrzystości, dotyczące podania denosumabu we wskazaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości (produkt leczniczy XGEVA w szerszym, niż wnioskowane wskazanie).

Tabela 1. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 207/2014 z dnia 1 września 2014 r.	Prezes Agencji <u>rekomenduje usunięcie</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie denosumabu we wskazaniu nowotwór o brzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Uzasadnienie: „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.”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 257/2014 z dnia 1 września 2014 r.	Rada Przejrzystości <u>uważa za niezasadne usunięcie</u> świadczenia obejmującego podawanie denosumabu w rozpoznaniu: nowotwór olbrzymiokomórkowy kości, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” Uzasadnienie: Nowotwór olbrzymiokomórkowy kości jest chorobą rzadką, w której trudno jest przeprowadzić badania porównawcze i trzeba opierać się na badaniach rejestrowych. Pomimo średniej jakości dowodów naukowych, lek stwarza wielką szansę poprawy miejscowej oraz, w przypadku przerzutów, stabilizacji przerzutów. Rada nie jest w stanie ustalić QALY, ani limitu finansowania.

2.3. Problem zdrowotny

Olbrzymiokomórkowy guz kości (GCTB) jest pierwotnym, osteolitycznym nowotworem kości, z niską tendencją do przerzutów (zwykle są to przerzuty do płuc). Guz ten jest nowotworem rzadkim, występującym najczęściej jako zmiana łagodna, jednak z możliwością złośliwienia. Najczęściej występuje u osób które osiągnęły dojrzałość szkieletową, przy czym większość przypadków zlokalizowana jest w kościach kończyn. Około 20% przypadków znajduje się w szkielecie osiowym i miednicy.

Tabela poniżej przedstawia oszacowanie liczebności populacji na podstawie opinii eksperta klinicznego.

Tabela 2. Oszacowanie populacji

Ekspert	
Liczebność populacji z wnioskowanym wskazaniem	„Według danych przedstawionych na kongresie ECCO w 2013 roku zapadalność na GCTB wynosi około 1/miln mieszkańców, co odpowiadałoby około 35 nowych przypadków rocznie w Polsce, z czego do leczenia denosumabem rocznie kwalifikowałoby się 10-15 chorych , szacunku te są zgodne z danymi autora i Polskiego Rejestru Nowotworów Kości oraz rekrutacją polskich chorych do badania. Skumulowana częstość GCTB jest wyższa, gdyż śmiertelność w GCTB wynosi około 5%.”

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

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

Leczenie olbrzymiokomórkowego nowotworu kości na ogół polega na interwencji chirurgicznej, a w przypadkach braku możliwości wycięcia guza lub przy postaci nawrotowej pozytywne wyniki można uzyskać przy zastosowaniu RTH. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność (> 85%) denosumabu w leczeniu zaawansowanych GCTB; u części chorych leczenie denosumabem umożliwiło przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem kończyny.

Źródło: Thomas 2010, PBAC 2013, PTOK 2013, NCCN 2015

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.

Źródło: ChPL Xgeva

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Xgeva; 120 mg/1,7 ml; 1 fiol.; kod EAN: 5909990881789
Kod ATC	M05BX04
Postać	roztwór do wstrzykiwań
Substancja czynna	denosumab
Droga podania	podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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.</p> <p>U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości denosumab wiąże się z ligandem RANK, w wyniku czego dochodzi do istotnej redukcji lub eliminacji komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów. W konsekwencji ograniczona zostaje osteoliza, a proliferacyjne podścielisko guza zastępowane jest nieproliferacyjną, zróżnicowaną, ściśle utkaną nową tkanką kostną.</p>

Źródło: ChPL Xgeva

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 lipca 2011 r.*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none">• 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.• Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.• Ciężka, nieleczona hipokalcemia.
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none">• Zalecana dawka produktu XGEVA w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. W 8. i 15. dniu leczenia podaje się dodatkowe dawki wynoszące 120 mg.• Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia.• Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku (wiek \geq 65 lat);
Status leku sierocego	NIE

* Data zmiany warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Xgeva w zakresie wnioskowanego wskazania: wrzesień 2014 r.

Źródło: ChPL Xgeva

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Proponowana cena zbytu netto	■
Kategoria dostępności refundacyjnej	<ul style="list-style-type: none">Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym;Lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Wnioskowane wskazanie	„leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

Źródło: Wniosek refundacyjny

Uwagi analityków AOTMiT

W ramach wnioskowanych warunków objęcia refundacją wnioskodawca wskazał dwie kategorie dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W opinii eksperta klinicznego do którego Agencja wystąpiła z prośbą o wydanie stanowiska, zasadnym jest „utworzenie w grupie chorych na zaawansowane miejscowo (poza możliwościami leczenia chirurgicznego, w tym leczenia oszczędzającego kończynę) lub przerzutowe GCTB (po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog lub chirurg ortopeda) programu lekowego obejmujące leczenie denosumabem (dzień 1, 7, 15, 28 i następnie co 28 dni w dawce 120 mg) do progresji choroby lub leczenia radykalnego chirurgicznego”.

Za utworzeniem programu lekowego przemawiają również niektóre zapisy zawarte w ChPL dla produktu leczniczego Xgeva. W dokumencie tym uwzględniono w szczególności zapisy dotyczące:

- wykonywania badań przy kwalifikacji do leczenia („Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić (i) przed podaniem pierwszej dawki produktu XGEVA (...)”)
- monitorowania skuteczności leczenia („Pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości należy regularnie badać, aby upewnić się, że wciąż odnoszą oni korzyści z leczenia”),
- monitorowania bezpieczeństwa leczenia („Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić (...), (ii) w okresie 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki, (iii) jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię.”, „Pacjentów należy obserwować w kierunku radiologicznych oznak nowotworu złośliwego oraz nowego ogniska rozrzedzenia struktury kostnej lub osteolizy”).

Dodatkowo utworzenie programu lekowego może być zasadne w związku z koniecznością uściślenia kryteriów kwalifikacji, które w obecnym brzmieniu wskazania refundacyjnego są określone nieprecyzyjnie. W szczególności zapis „ciężkie okaleczenie”, może być nadinterpretowany. Należy zauważyć, iż każdy zabieg chirurgiczny w obrębie kości wiąże się z pewnym stopniem okaleczenia, natomiast dookreślenie tego stopnia jako „ciężki” bez podania kryteriów „ciężkości” może prowadzić do różnych interpretacji w zależności od klinicysty.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu wg wybranych wytycznych klinicznych

Organizacja, rok, kraj	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
NCCN 2015	<p>U chorych z operacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym zaleca się szerokie wycięcie lub wyłyżeczkowanie. Wyłyżeczkowanie jest leczeniem z wyboru dla większości chorych z GCTB w I lub II stopniu zaawansowania, natomiast szerokie wycięcie zwykle zalecane jest pacjentom z bardziej agresywnym guzem w III stopniu zaawansowania ze zmianami pozakostnymi lub w przypadku innych guzów nieoperacyjnych.</p> <p>U pacjentów, u których operacja może powodować znaczne okaleczenie lub u których występują nieoperacyjne zmiany osiowe, NCCN rekomenduje zastosowanie denosumabu i/lub cykliczne embolizacje i/lub interferon alfa lub peginterferon. Radioterapia związana jest ze zwiększonym ryzykiem uzłośliwienia zmiany - należy ją stosować jedynie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie powyżej wymienionych opcji (denosumab, embolizacja, interferon, peginterferon).</p> <p>U pacjentów z operacyjną postacią przerzutów, NCCN zaleca leczenie podstawowe jak w przypadku braku przerzutów.</p> <p>Pacjentów, u których po początkowym leczeniu uzyskano co najmniej stabilizację choroby, należy poddać obserwacji. U pacjentów, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby oraz u których po początkowym leczeniu proces zdrowienia nie uległ zakończeniu i gdy zmiany staną się operowalne, zaleca się ich wycięcie. Rekomenduje się kontynuowanie terapii do czasu wystąpienia progresji choroby.</p> <p>W przypadku postaci nieoperacyjnej, progresji lub nawrotu choroby po nieskuteczności denosumabu, interferonu alfa lub peginterferonu można rozważyć radioterapię w dawce 50-60 Gy.</p>
ESMO 2014	<p>W leczeniu GCTB zaleca się łyżeczkowanie chorobowo zmienionego miejsca +/- leczenie adjuwantowe lub wycięcie blokowe. Najnowsze doniesienia z badań wskazują, iż zastosowanie denosumabu, może pozwolić na uzyskanie znaczącej odpowiedzi na leczenie w przypadku olbrzymiokomórkowych guzów kości: dużych lub nieoperacyjnych lub guzów z przerzutami.</p>
PTOK 2013	<p>Leczenie olbrzymiokomórkowego nowotworu kości na ogół polega na interwencji chirurgicznej, a w przypadkach braku możliwości wycięcia guza lub przy postaci nawrotowej pozytywne wyniki można uzyskać przy zastosowaniu RTH. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność denosumabu w leczeniu zaawansowanych guzów olbrzymiokomórkowych kości.</p>

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„W odniesieniu do GCTB w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone. GCTB należy do chemioopornych nowotworów, zastosowanie radioterapii jest skuteczne na poziomie 70%, ale wiąże się z istotnymi powikłaniami.”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych GCTB innych niż wnioskowana.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Leczenie chirurgiczne, jednak denosumab znajduje zastosowanie w przypadkach nieresekcyjnych”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Leczenie chirurgiczne, jednak denosumab znajduje zastosowanie w przypadkach nieresekcyjnych lub w przypadku resekcji wiążącej się z trwałym kalectwem.”
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„W przypadku zmian nieresekcyjnych lub w przypadku resekcji wiążącej się z trwałym kalectwem rekomendowanym postępowaniem jest leczenie denosumabem (zalecenia NCCN z USA i polskie PTOK).”

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
radioterapia	„na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji, a także na podstawie badania ankietowego i wywiadu pogłębionego z udziałem eksperta klinicznego” (AKL wnioskodawcy str. 35)	Komentarz pod tabelą.

Uwagi analityków Agencji

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, u chorych z nieoperacyjnym guzem lub, u których zabieg chirurgiczny wiąże się z okaleczeniem zaleca się denosumab, embolizację, interferon lub peginterferon, a także radioterapię (jednak związana jest ona ze zwiększonym ryzykiem uzłośliwienia zmiany). U chorych z nieoperacyjnym GCTB, gdy tylko stanie się to możliwe, zaleca się leczenie chirurgiczne zmiany.

Biorąc pod uwagę powyższe, za najważniejsze komparatory zgodnie z wytycznymi należałoby uznać interferon alfa oraz peginterferon. Radioterapia powinna być zaś stosowana jedynie w przypadku niepowodzenia tych opcji. Zgodnie z aktualnym statutem refundacyjnym w Polsce, ani interferon alfa ani peginterferon nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Również żaden z ekspertów klinicznych nie wskazał interferonów jako technologii wykorzystywanych w praktyce klinicznej. W związku z powyższym wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.

Zgodnie z włączonym do przeglądu systematycznego badaniem (Chawla 2013) denosumab badany był w populacji pacjentów z zaplanowaną operacją chirurgiczną która wiązała się ze znacznymi powikłaniami (ang. morbidity). U pacjentów tych zaplanowanym leczeniem było usunięcie operacyjne guza, nie zaś radioterapia, w związku z czym za potencjalny komparator można uznać także leczenie chirurgiczne.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonych wyszukiwań odnalazł przegląd systematyczny Kaiser 2014 (Journal of Cancer Therapy, 2014, 5, 339-353) spełniający kryteria dotyczące populacji oraz zastosowanej interwencji. Analitycy Agencji w wyszukiwaniu kontrolnym nie odnaleźli innych przeglądów systematycznych spełniających kryteria dotyczące populacji oraz zastosowanej interwencji.

W przeglądzie Kaiser 2014 dla denosumabu opisano jedynie wyniki badania Chawla 2013. Brak jest przedstawienia wyników z publikacji Martin-Broto 2014 oraz z badania Thomas 2010. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia w/w przeglądu w niniejszym raporcie.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniach 19-20.01 2015 roku. W strategii wyszukiwania zastosowano hasła dotyczące populacji docelowej (guz olbrzymiokomórkowy kości). Wyszukiwania nie zawężano do słów kluczowych odnoszących się do komparatora oraz punktów końcowych. Oprócz ww. baz przeszukane zostały także strony FDA, EMA i URPLWMIPB i rejestry badań klinicznych, a w celu odnalezienia opracowań wtórnych także baza Centre for Reviews and Dissemination.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla denosumabu zostało przeprowadzone prawidłowo. Zastosowane hasła oraz operatory logiczne są poprawne. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library zgodnie z wyszukiwaniem wnioskodawcy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 14.05.2015 r. W ich wyniku nie zostały

zidentyfikowane dodatkowe badania dla denosumabu, które mogłyby zostać włączone przez wnioskodawcę do przeglądu systematycznego. Dla radioterapii odnaleziono (data odcięcia: 01.01.2013) dodatkowo jedno retrospektywne, jednoramienne badanie Shi 2013 (Am J Clin Oncol. 2013 Oct;36(5):505-8), które spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, lecz nie zostało do niego włączone.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.	niezgodna z kryteriami włączenia	Zgodna ze wskazaniem w ChPL.
Interwencja	Denosumab w dawce zgodnej z zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xgeva	inna niż wymieniona	Brak uwag.
Komparatory	- radioterapia; - radioterapia jako leczenie towarzyszące leczeniu chirurgicznemu; - brak w przypadku badań jednoramiennych i serii przypadków	- inny niż wyżej wymieniony np. embolizacja; - n/d w przypadku badań jednoramiennych i serii przypadków	Brak uwag.
Punkty końcowe	Brak	nd	Komentarz pod tabelą.
Typ badań	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, obserwacyjne z grupą kontrolną, jednoramienne, serie przypadków.	Przeglądy niesystematyczne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; badania opublikowane w postaci pełnotekstowej, badania opublikowane po 1990 r., w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, badania opublikowane przed rokiem 1990.	Brak uwag.

Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca zadeklarował, iż przy kwalifikacji do przeglądu nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W opinii analityków AOTMiT uzasadnienie takie jest niezgodne z wymaganiami minimalnymi określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do części analizy wnioskodawcy oceniającej skuteczność denosumabu włączone zostały dwa badania jednoramienne – Thomas 2010 oraz Chawla 2013 (wraz z publikacją Martin-Broto 2014). Oba badania dotyczyły stosowania denosumabu u osób z nawrotowym lub nieoperacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe						
<p>Thomas 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe prospektywne badanie otwarte II fazy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> badanie w toku; brak dokładnych danych *</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 37</p> <p><u>Interwencja:</u> Denosumab w dawce 120 mg podawany co 28 dni (z dodatkowymi dawkami w 8 i 15 dniu w pierwszym miesiącu). Zalecano suplementację 500 mg wapnia i 400 IU witamy D dziennie.</p> <p>Leczenie kontynuowano do progresji choroby, zalecenia przerwania leczenia przez badacza lub sponsora, braku korzyści klinicznej w ocenie badacza lub decyzji pacjenta o zakończeniu udziału.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 r.ż.; ▪ histologicznie potwierdzony nowotwór olbryziomokórkowy (mierzalny, ≥ 10 mm w obrazie radiologicznym) kości; ▪ nowotwór nawrotowy lub nieoperacyjny; ▪ ECOG 0-2. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaplanowana operacja (do 28 dni po pierwszej dawce denosumabu) zajętej kończyny lub obszaru; ▪ napromienienie zajętego obszaru do 28 dni przed włączeniem; ▪ diagnoza kostniakomięsaka lub guza brunatnego; ▪ inne nowotwory w historii pacjenta (do 5 lat wstecz) nie licząc raka podstawnokomórkowego oraz nieinwazyjnego raka szyjki macicy; ▪ wcześniejsze leczenie denosumabem; ▪ jednoczesne stosowanie dożylnych lub doustnych bisfosfonianów, kalcytoniny, interferonu alfa-2a; ▪ ciąża. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmniejszenie stężenia markerów obrotu kostnego (uNTX/Cr oraz sCTX); ▪ zdarzenia niepożądane; ▪ wystąpienie przeciwciał anty-denosumab; ▪ korzyść kliniczna; ▪ regeneracja kości. 						
<p>Chawla 2013 (Martin-Broto 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe prospektywne badanie otwarte II fazy</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> badanie w toku; brak dokładnych danych **</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <table border="1" data-bbox="325 1216 620 1294"> <tr> <td>Grupa I</td> <td>170</td> </tr> <tr> <td>Grupa II</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>Grupa III</td> <td>11</td> </tr> </table> <p>Grupa I – pacjenci niekwalifikujący się do operacji (GCTB kręgosłupa, występujące przerzuty, w tym do płuc).</p> <p>Grupa II – pacjenci z planowaną operacją, wiążącą się ze znacznym kalectwem, np. resekcja stawu, amputacja kończyny, amputacja międzybiodrowo-brzuszną.</p> <p>Grupa III – pacjenci z wcześniejszego badania Thomas 2010 (dotyczącego leczenia GCTB denosumabem).</p> <p><u>Interwencja:</u> Denosumab w dawce 120 mg podawany co 4 tygodnie (z dodatkową dawką 8 i 15 dnia 1 cyklu) w grupie I i II. Pacjenci z grupy III kontynuowali schemat leczenia z wcześniejszego badania (denosumab 120 mg co 4 tygodnie). Zalecano suplementację 500 mg wapnia i 400 IU witamy D dziennie.</p>	Grupa I	170	Grupa II	101	Grupa III	11	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli lub młodzież która osiągnęła dojrzałość szkieletową; ▪ radiologicznie potwierdzona dojrzałość przynajmniej jednej kości długiej; ▪ wiek ≥ 12 lat; ▪ waga ≥ 45 kg; ▪ histologicznie potwierdzone GCTB, z radiologicznie mierzalną aktywną postacią choroby w trakcie okresu od roku przed do momentu włączenia do badania; ▪ ≥ 50% w skali Karnofsky'go. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie w tym samym czasie innego leczenia GCTB (np. radioterapia, chemioterapia, embolizacja, bisfosfoniany); ▪ zdiagnozowany lub podejrzenie występowania mięsaka; ▪ inne niż GCTB guzy olbryziomokórkowe; ▪ Choroba Pageta; ▪ guz brunatny kości; ▪ rozpoznanie drugiego nowotworu, w przebiegu 5 lat przed badaniem; ▪ przebyte lub obecne martwica kości żuchwy lub zapalenie szpiku kości żuchwy; ▪ aktywne problemy stomatologiczne, wymagające zabiegów chirurgicznych lub niezaleczone stomatologiczne zabiegi chirurgiczne; ▪ ciąża. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena częstości i ciężkości zdarzeń niepożądanych, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wg CTCAE) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas do wystąpienia progresji choroby (dla grupy I); ▪ odsetek pacjentów bez przeprowadzonej operacji w ciągu 6 miesięcy (grupa II); ▪ odsetek pacjentów, którzy mogą mieć operacje z mniejszą liczbą ciężkich pow. kł., w porównaniu do operacji planowanych (II grupa); ▪ status choroby, korzyść kliniczna; czas do progresji, czas do wystąpienia nawrotu choroby po całkowitej resekcji; ▪ odpowiedź na leczenie (CR, PR, SD); ▪ zmniejszenie lub zwiększenie nasilenia bólu; ▪ zmiana stosowanych leków przeciwbólowych;
Grupa I	170								
Grupa II	101								
Grupa III	11								

* większość pomiarów skuteczności przeprowadzono dla 25 tygodnia leczenia

** mediana czasu uczestnictwa w badaniu dla kohorty 1. 13,0 miesięcy, dla kohorty 2. 9,2 miesiąca

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących bezpośrednio denosumab stosowany w GCTB z wybranym komparatorem. W związku z tym w AKL opisano wyniki dla dwóch jednoramiennych badań Thomas 2010 oraz Chawla 2013 (z publikacją Martin-Broto 2014). Populacja w obu badaniach obejmowała pacjentów z GCTB pierwotnym nieoperacyjnym, nawrotowym nieoperacyjnym oraz nawrotowym operacyjnym, przy czym w publikacji Chawla 2013 pacjentów podzielono na kohorty z GCTB operacyjnym oraz nieoperacyjnym. Do badania Thomas 2010 włączono 37 pacjentów, natomiast do badania Chawla 2013 282. Tylko w próbie Thomas 2010 określono stan sprawności pacjentów wg skali ECOG (0-1 dla 92% osób). Zastosowana interwencja była zbieżna w obu próbach i opierała się na stosowaniu denosumabu w dawce 120 mg co 4 tygodnie (z dodatkową dawką 8 i 15 dnia 1 cyklu) oraz dodatkowej suplementacji wapniem i witaminą D.

Badanie Chawla 2013 w chwili publikacji wyników nie zostało jeszcze zakończone. Mediana czasu uczestnictwa w ww. badaniu dla łącznej populacji wyniosła 10,4 miesiący, dla kohorty 1. 13,0 miesiący, natomiast dla kohorty 2. mediana wyniosła 9,2 miesiąca. W publikacji Thomas 2010 nie przedstawiono długości okresu obserwacji, ale większość pomiarów skuteczności przeprowadzono dla 25 tygodnia leczenia.

W obu publikacjach została przedstawiona liczba pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli badanie, wraz z podaniem przyczyny. Zgonie z oceną Wnioskodawcy jednoramiennie badania Thomas 2010 oraz Chawla 2013 otrzymały kolejno 6/8 oraz 7/8 punktów w skali NICE oraz po 3 gwiazdki w skali NOS za dobór próby i punkt końcowy. W AKL wnioskodawcy nie wskazano powodów obniżenia punktacji obydwu badań.

W opinii analityków Agencji ryzyko błędu systematycznego w każdym z badań należy uznać za wysokie. Wynika to głównie z faktu, iż były to badania bez randomizacji (brak grupy kontrolnej) oraz zaślepienia.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- „nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących denosumab i radioterapię lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych;
- nie odnaleziono badań oceniających radioterapię zbliżonych do badań dla denosumabu pod względem metodyki, okresów obserwacji i punktów końcowych;
- przedstawione w analizie dostępne wyniki badań dla radioterapii mają jedynie charakter poglądowy;
- w większości odnalezionych badań dla radioterapii nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych;
- w badaniu Leggon 2004 oraz Sharma 1990 u niewielkiego odsetka chorych zastosowano radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią;
- część wyników pochodzących z badania Xu 2013 odnosi się do chorych, którzy nie stosowali radioterapii (40,2%);
- w badaniu Bhatia 2011 brali udział chorzy na złośliwy guz olbrzymiokomórkowy (6,9%), który nie stanowi populacji docelowej w niniejszej analizie;
- część wyników pochodzących z badania Turcotte 2003 odnosi się do chorych, którzy nie stosowali radioterapii (19,2%).”

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Publikacje Thomas 2010 oraz Chawla 2013 różniły się kryteriami włączenia pacjentów do badania, tj. w badaniu Thomas 2010 brano pod uwagę tylko pacjentów dorosłych, natomiast w badaniu Chawla 2013 brano pod uwagę dorosłych i młodzież (≥ 12 lat), która osiągnęła dojrzałość szkieletową.

Dla części punktów końcowych z badania Chawla 2013 (z publikacją Martin-Broto 2014) oraz Thomas 2010 nie określono okresu obserwacji, w którym dokonano pomiaru.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Wyniki o charakterze dychotomicznym przedstawiano jako liczby chorych, wraz z odsetkami lub liczby zdarzeń. Dla zmiennych o charakterze ciągłym dane przedstawiono jako medianę oraz zakres lub przedział ufności. Ze

względu na brak badań dotyczących radioterapii, o podobnej metodyce, okresie obserwacji i punktach końcowych do badań dla denosumabu, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego dla dwóch omawianych technologii.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- „część wyników w badaniu Thomas 2010 odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności;
- odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla denosumabu i radioterapii, ale z uwagi na całkowicie odmienną specyfikę leczenia dla denosumabu i radioterapii zdecydowano, że zestawienie wyników odnalezionych badań nie jest możliwe;
- w przypadku badań oceniających radioterapię oceniano jedynie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności, które w ocenie analityków, wydawały się istotne klinicznie oraz punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa radioterapii (nie uwzględniano punktów końcowych odnoszących się do powikłań okołoperacyjnych oraz punktów przedstawiających wyniki w podgrupach w zależności od rozmiaru guza, płci, wieku oraz innych czynników prognostycznych);
- z uwagi na trudności w jednoznacznym określeniu populacji chorych uczestniczących w badaniach oceniających radioterapię (operacyjny czy nieoperacyjny GCTB), zdecydowano o przedstawieniu wyników w zależności od rodzaju podawanej chorym radioterapii (RTH w monoterapii oraz RTH jako leczenie towarzyszące zabiegom chirurgicznym);
- mediany lub średnie okresów obserwacji oraz zastosowanych dawek radioterapii podawano, o ile było to możliwe, dla wszystkich chorych uczestniczących w badaniu, ze względu na fakt, że nie w każdym z badań możliwe było uwzględnienie dokładnych danych dla analizowanych podgrup – w związku z tym przyjęto spójne podejście opisane powyżej dla wszystkich analizowanych badań oceniających radioterapię;
- w przypadku niektórych badań oceniających radioterapię, analitycy oceniali niewielkie podgrupy chorych, w związku z czym wyniki dla tych podgrup nie zawsze mogą być miarodajne.”

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

W opinii analityków Agencji za największe ograniczenie syntezy wyników należy uznać brak bezpośredniego porównania DEN vs RTH. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki, będące podstawą modelowania w analizie ekonomicznej, są jedynie zestawieniem skuteczności DEN oraz RTH. Ze względu na charakter badań nie istnieje dla tych technologii wspólne odniesienie, które mogłoby pozwolić na porównanie ich skuteczności.

Na niejednorodność wyników wpływa także różny okres prowadzenia badań (dla RTH to nawet kilkanaście i więcej lat) co wiąże się z różną jakością opieki medycznej (np. znaczny postęp w technikach radioterapii w ostatnich kilkunastu latach).

Dodatkowo, w przypadku radioterapii wnioskodawca do analizy klinicznej włączał wszystkie badania przeprowadzone na chorych z GCTB (niezależnie od możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego), w związku z czym populacja docelowa przeglądu jest szersza od populacji wnioskowanej.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Badanie Thomas 2010

Do badania Thomas 2010 włączono 37 pacjentów, w tym 20 kobiet i 17 mężczyzn. Mediana wieku wyniosła 30 lat (zakres 19-63). 27 pacjentów było rasy białej. 34 pacjentów było w stanie sprawności ECOG 0-1. Nowotwór nawrotowy nieoperacyjny dotyczył 18 pacjentów, pierwotny nieoperacyjny 13 pacjentów, a u pozostałych 6 nowotwór był nawrotowy ale operacyjny. Obszary z największą zmianą to: miednica (10), płuca (9), kończyny dolne (8), kończyny górne (5), kręgosłup lub kość krzyżowa (4). Wcześniejsze leczenie obejmowało: operację chirurgiczną (28), napromienienie (8), chemioterapię (6), bisfosfoniany dożylnie (5), bisfosfoniany doustne (1), interferon (2).

Do analizy skuteczności włączono 35 z 37 pacjentów (20 ocena histologiczna, 15 radiologiczna). 2 pacjentów miało niewystarczające dane do wykonania oceny. U 7 pacjentów wykonano resekcję guza i zakończyli oni udział w badaniu. 4 pacjentów przerwało leczenie wcześniej niż planowano – 2 z powodu progresji choroby, jeden w wyniku decyzji administracyjnej, jeden wycofał zgodę na udział w badaniu.

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.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – badanie Thomas 2010

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	n (%)	N
Thomas 2010	Odpowiedź na leczenie	25 tyg.	30 (85,7)	35
	Odpowiedź na leczenie w ocenie histologicznej		20 (100,0)	20
	Odpowiedź na leczenie (brak progresji) w ocenie radiologicznej		10 (66,7)	15
	Korzyść kliniczna	b.d.*	26 (83,9)	31
	Uwapnienie kości		9 (29,0)	31

* w badaniu brak dokładnej informacji o długości okresu obserwacji; w AKL wnioskodawca wskazał maks. 18 miesięcy

Zmiany stężenia N-telopeptydu (uNTx) w moczu oraz C-telopeptydu (sCTx) w surowicy odnotowano po 28 dniach od podania pierwszej dawki DEN. Po 2 miesiącach mediana procentowego obniżenia stężenia N-telopeptydu w moczu względem wartości początkowej wyniosła 71%, natomiast C-telopeptydu typu 1 79%. Odnotowane stężenia utrzymały się przez cały okres badania.

Tabela 12. Zmiany stężenia uNTx w moczu oraz sCTx w surowicy – badanie Thomas 2010

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Mediana (IQR)*	N
Thomas 2010	Zmiana stężenia N-telopeptydu (uNTx) [%]	2 mies.	71 (15-80)	37
	Zmiana stężenia C-telopeptydu (sCTx) [%]		79 (71-85)	33

* ang. interquartile range – rozstęp międzykwartyłowy

Badanie Chawla 2013 (z publikacją Martin-Broto 2014)

Do badania włączono 282 pacjentów (170 w grupie I, 101 w grupie II i 11 w grupie III), w tym 10 osób poniżej 18 r.ż. (8 w grupie I, 2 w grupie II). 41 (15%) przerwało badanie przed datą analizy, najczęściej z powodu całkowitej resekcji guza. 281 pacjentów zostało ocenionych pod względem bezpieczeństwa, a 280 pod względem efektywności. 58% pacjentów stanowiły kobiety, a mediana wieku uczestników badania wyniosła 33 lata (IQR 25-44). Najczęstszym stosowanym wcześniej leczeniem były: chirurgia i radioterapia. U 131/282 (46%) pacjentów choroba była w stadium nawrotowym nieoperacyjnym. 281 pacjentów otrzymało przynajmniej 1 dawkę denosumabu, medianę liczby dawek oszacowano na 13 (IQR 7-20), a medianę czasu udziału w badaniu na 10,4 (IQR 5,3-16,7) miesięcy.

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 wyniosła 9,2 (IQR 4,2-12,9) miesięcy. Spośród 71 na 100 pacjentów którzy uczestniczyli w badaniu przynajmniej 6 miesięcy, 64 (90%) nie zostało poddanych w tym czasie (do 6 miesięcy) operacji. W tej samej grupie pacjentów do czasu przeprowadzenia analizy 74/100 (74%) z początkowo planowaną operacją, nie wymagało jej przeprowadzenia. Spośród 26 pacjentów, u których wykonano zabieg operacyjny do daty analizy mediana czasu do zabiegu wyniosła 723 dni. 16/26 (62%) z tych pacjentów przeszło zabieg chirurgiczny o mniejszym zakresie, niż wcześniej planowany, 9 przeszło operację zgodnie z wcześniejszym planem (trzy wyłyżeczkowania, dwie resekcje en bloc, dwie resekcje stawu), a 1 pacjent przeszedł zabieg o większym zakresie niż wcześniej planowany (resekcja en bloc zamiast wyłyżeczkowania). Po całkowitej resekcji nie odnotowano postępu choroby.

Tabela 13. Konieczność przeprowadzenia operacji u pacjentów operacyjnych (grupa II)

Badanie	Rodzaj zabiegu	Planowane N=100	Wykonane N=26
Chawla 2013	Duże operacje	44	3
	• Hemipelvektomia	4	0
	• Amputacja	17	0
	• Protezowanie stawu	9	1
	• Resekcja stawu	14	2
	Resekcja en bloc	37	6
	Wycięcie en bloc	4	0
	Wycięcie marginalne	1	0
	Wyłyżeczkowanie (curettage)	13	16
	Inne	1	1
	Brak operacji	nd	74

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. Mediana czasu do całkowitej lub częściowej odpowiedzi wynosiła 95 tygodni dla pacjentów z nieoperacyjnych (grupa I) i 28 tygodni dla pacjentów operacyjnych (grupa II). Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita, u żadnego nie nastąpiła następnie progresja ani nawrót choroby. Kliniczna korzyść leczenia denosumabem została odnotowana u 67/169 (40%) pacjentów nieoperacyjnych i 61/100 (61%) operacyjnych. Zmniejszenie bólu było najczęstszym obserwowanym efektem.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie i korzyść kliniczna

Badanie	Punkt końcowy	Grupa I n/N (%)	Grupa II n/N (%)
Odpowiedź na leczenie			
Chawla 2013	Całkowita	8/159 (5)	17/93 (18)
	Częściowa	57/159 (36)	37/93 (40)
	Stabilizacja	93/159 (58)	38/93 (41)
	Progresja	1/159 (1)	1/93 (1)
Korzyść kliniczna			
Chawla 2013	Redukcja bólu	48/169 (28)	50/100 (50)
	Poprawa ruchomości	38/169 (22)	33/100 (33)
	Poprawa funkcjonowania	32/169 (19)	23/100 (23)

Do retrospektywnej oceny obrazowej zostało włączonych 190 pacjentów (113 nie zostało włączonych do analizy, głównie z powodu braku danych oraz braku zgody). Obiektywną odpowiedź (odpowiedź całkowita lub częściowa) odnotowano u 136/190 (72%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 3,1 (95%CI: 2,9-3,7) miesiąca. Odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 24 tygodnie u 76/111 (68%) pacjentów. U 179/190 (94%) pacjentów włączonych do badania obrazowego nie wystąpiła progresja choroby. Oszacowana mediana czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 28 tygodni.

W badaniu Chawla 2013 (publikacja Martin-Broto 2014) oceniano także zmianę nasilenia bólu. Odsetek pacjentów z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu po tygodniu leczenia DEN wyniósł 29% w grupie I oraz 35% w grupie II, natomiast po miesiącu kolejno 42% i 66% pacjentów. Skumulowany odsetek chorych ze zmniejszonym nasileniem bólu wyniósł kolejno 77% vs 79%. Zmniejszenie nasilenia bólu początkowo umiarkowanego lub ciężkiego do łagodnego lub całkowitego braku bólu odnotowano u 48% pacjentów z nieoperacyjnym GCTB oraz u 80% z planowaną operacją.

Ok. 40% pacjentów z obu grup zmieniło silny opioidowy lek przeciwbólowy na słaby lek lub jego brak. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Zmiana nasilenia bólu

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa I n/N (%)	Grupa II n/N (%)
Chawla 2013 (publ. Martin-Broto 2014)	Zmniejszenie nasilenia bólu	1 tydz.	33/113 (29)	25/75 (35)
		1 mies.	42/101 (42)	42/64 (66)
	Skumulowany odsetek z istotnym klinicznie zmniejszeniem nasilenia bólu	b.d.*	87/113 (77)	59/75 (79)
	Zmiana nasilenia bólu z umiarkowanego lub ciężkiego do łagodnego lub braku bólu	2 mies.	36/75 (48)	38/47 (80)
	Zmiana leku przeciwbólowego z silnego na słaby lub brak leczenia przeciwbólowego	b.d.*	22/56 (39)	6/14 (40)

* w badaniu brak dokładnej informacji o długości okresu obserwacji;

W badaniu Chawla 2013 (Martin-Broto 2014) oszacowano medianę czasu do wystąpienia istotnie klinicznego zwiększenia nasilenia bólu, która wyniosła 23,2 miesiące dla grupy I. Ze względu na małą ilość pacjentów, którzy doświadczyli pogorszenia nasilenia bólu nie oszacowano mediany dla grupy II.

Mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu u chorych z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF wyniosła 30 dni w grupie I oraz 15 w grupie II.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie 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). U 5 osób odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, żadne z nich nie było związane z leczeniem.

Odnotowano 1 zgon u chorej z nawrotowym, nieoperacyjnym GCTB z przerzutami do płuc, u której w czasie leczenia wystąpiła depresja. Po leczeniu denosumabem u chorej wykonano całkowitą resekcję nawrotowej zmiany w płucu, po 8 mies. odnotowano nowe zmiany w płucu. Rozpoznanie patologiczne potwierdziło wystąpienie złośliwego GCTB, po zakończeniu okresu obserwacji u chorej wystąpiły duszność oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej ostatecznie prowadzące do zgonu.

U jednego pacjenta wystąpiło także zmniejszenie stężenia wapnia skorygowanego o albuminy poniżej 2,0 mmol/l (1,9 mmol/l). Nie odnotowano przypadków obecności przeciwciał wiążących denosumab.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie	Punkt końcowy	n (%)	N
Thomas 2010	Zdarzenia niepożądane ogółem	33 (89)	37
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	5 (13,5)	37
	Zgon	1 (2,7)	37
	Ból w kończynach	7 (18,9)	37
	Ból pleców	4 (10,8)	37
	Ból głowy	4 (10,8)	37
	Zmniejszenie stężenia wapnia skorygowanego o albuminy poniżej 2,0 mmol/l (1,9 mmol/l)	1 (2,7)	37
	Obecność przeciwciał wiążących denosumab	0 (0,0)	37

Zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 wystąpiły u 5 pacjentów (tabela poniżej). Tylko w przypadku jednego z tych zdarzeń podejrzewano związek z leczeniem – zwiększone stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, które nie było związane z ciążą (resekcja zmiany w kośćce górnej wykazała agresywnego mięsaka).

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-5

Badanie	Zdarzenie niepożądane	Stopień	Liczba zdarzeń
Thomas 2010	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	4	1
	Złamanie kostki	4	1
	Ból pleców	3	1
	Zwiększone stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej we krwi	3	1
	Mięsak kości	3	1
	Duszność	3	1
	Infekcja dolnych dróg oddechowych	3	1
	Przerzuty do płuc	5	1
	Nudności	3	1

Badanie Chawla 2013

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.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane

Badanie	Rodzaj ZN	n/281 (%)	Rodzaj ZN	n/281 (%)
Chawla 2013	ZN w stopniu 3,4 lub 5	50 (18)	Ciężkie ZN	25 (9)
	• Hipofosfatemia	9 (3)	Jakiegokolwiek ZN	236 (84)
	• Anemia	3 (1)	ZN u > 10% pacjentów	
	• Ból pleców	3 (1)	• Ból stawów	55 (20)
	• Ból kończyn	3 (1)	• Ból głowy	51 (18)
	• Ból stawów	2 (1)	• Nudności	48 (17)
	• Depresja	2 (1)	• Zmęczenie	45 (16)
	• Ból głowy	2 (1)	• Ból pleców	42 (15)
	• Ból mięśniowo-szkieletowy	2 (1)	• Ból kończyn	41 (15)
	• Zapalenie szpiku	2 (1)	Wybrane ZN	
	• Martwica kości żuchwy	2 (1)	• Martwica kości żuchwy *	3 (1)
	• Przyrost masy ciała	2 (1)	• Hipokalcemia ^	15 (5)
	ZN prowadzące do przerwania leczenia	14 (5)	• Ciężkie infekcje	5 (2)
	ZN prowadzące do przerwania badania	13 (5)	• Nowy nowotwór pierwotny	3 (1)

* ustąpienie ONJ u 2 (1%) ^ żaden z przypadków nie był ciężki

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 ZN, u dwóch z nich ZN 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. Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

3.3.4. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Xgeva

Bezpieczeństwo stosowania produktu Xgeva badano w grupie:

- 5931 chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xgeva w zapobieganiu powikłaniom kostnym w porównaniu z kwasem zoledronowym;
- 523 chorych z guzem olbrzymiokomórkowym kości w jednoramiennych badaniach klinicznych badających skuteczność i bezpieczeństwo produktu Xgeva.

Działania niepożądane zidentyfikowane w tych badaniach oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych denosumabem wg ChPL Xgeva

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Rzadko
	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokalcemia	Często
	Hipofosfatemia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Ekstrakcja zęba	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często
	Martwica kości szczęki	Często
	Atypowe złamania kości udowej	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	Często

Poniżej znajduje się omówienie wybranych działań niepożądanych:

Hipokalcemia

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipokalcemię zaobserwowano u 9,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych produktem XGEVA oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Objawy hipokalcemii w trakcie badań klinicznych obejmowały: parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurcze i skurcze mięśni.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem).

Martwica kości szczęki (ONJ)

W podstawowym etapie leczenia w trzech badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu ekspozycji wyniosła 12 miesięcy; zakres: 0,1 – 40,5) i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była zbliżona dla obu grup badanych. Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ, większość (81% w obu grupach pacjentów) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Ponadto, większość pacjentów otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię. Badania z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego obejmowały fazę wydłużenia leczenia produktem XGEVA (mediana całkowitej ekspozycji wyniosła 14,9 miesiąca; zakres: 0,1 – 67,2). Skorygowana o pacjento-lata częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1% w pierwszym roku leczenia, a następnie 4,1%. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 20,6 miesiąca (zakres: 4 – 53). Pacjenci z pewnymi określonymi czynnikami ryzyka wystąpienia ONJ byli wyłączeni z udziału w tych kluczowych badaniach.

Komunikat FDA

W komunikacie na stronie FDA dla leku Xgeva, zamieszczono informację o najczęstszych zdarzeniach niepożądanych odnotowanych w badaniach klinicznych u chorych na GCTB. Wśród występujących co najmniej u 10% chorych występowały bóle stawów, bóle głowy, nudności, bóle pleców, zmęczenie oraz bóle kończyn.

W badaniach klinicznych dla denosumabu najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi była martwica kości szczęki oraz zapalenie szpiku kostnego szczęki (0,7% chorych). Do najcięższych działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia była martwica kości szczęki i ropień zęba (0,7% chorych). Profil bezpieczeństwa denosumabu był zbliżony u dorosłych i młodzieży.

Hipokalcemia o umiarkowanym nasileniu (skorygowane stężenie wapnia poniżej 8-7 mg/dl lub poniżej 2-1,75 mmol/l) występowała u 2,6% chorych stosujących denosumab. Hipofosfatemia o ciężkim nasileniu (stężenie fosforu poniżej 2-1 mg/dl lub poniżej 0,6-0,3 mmol/l) występowała u 9,5% chorych.

Martwica kości szczęki została potwierdzona u 4 chorych (1,3%) leczonych denosumabem w badaniach klinicznych.

[Redacted content]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł analiz oceniających opłacalność stosowania denosumabu we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z radioterapią.

Analitycy Agencji również nie odnaleźli analiz, w których porównywano opłacalność stosowania denosumabu we wnioskowanym wskazaniu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania denosumabu (Xgeva) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie, przy założeniu finansowania go ze środków publicznych w kategorii dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Analiza kosztów-konsekwencji

Porównywane interwencje

denosumab vs radioterapia

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił następujące medyczne koszty kategorii kosztów:

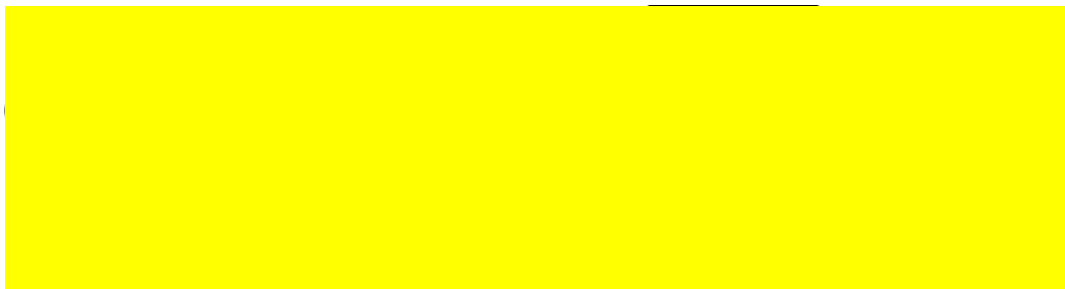
- koszty leku (denosumabu);
- koszty radioterapii;
- koszty zabiegów chirurgicznych;
- koszty leczenia działań niepożądanych, przerzutów, zezłościwienia guza;
- koszty monitorowania;
- koszty niepełnosprawności, leczenia paliatywnego.

Model



Uproszczony schemat modelu Wnioskodawcy został przedstawiony na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu wnioskodawcy



Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe parametry wykorzystane w modelu wnioskodawcy. Pozostałe dane dostępne w AE wnioskodawcy (Tabela 46. str. 78).

Tabela 20. Parametry wejściowe modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Charakterystyka populacji			
Początkowy wiek chorego (lata)		30	Analiza kliniczna wnioskodawcy
Odsetek mężczyzn w populacji (%)		50	
Koszty technologii bez RSS (z RSS) [zł]			
Koszt jednostkowy DEN	Lista A1		Obliczenia wnioskodawcy, Wniosek refundacyjny
	Lista C		
Koszt jednostkowy RTH*		11 700,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ
Efektywność kliniczna			
Odpowiedź na DEN		Tabela 33 w AE wnioskodawcy	Chawla 2013
Progresja choroby po DEN			
Odpowiedź na RTH		Tabela 27 w AE wnioskodawcy	Caudell 2003
Prawdopodobieństwo nawrotów po RTH		Tabela 28 w AE wnioskodawcy	
Odsetek chorych z nawrotem	z przerzutami	Tabela 31 w AE wnioskodawcy	
	miejscowym	Tabela 30 w AE wnioskodawcy	
Prawdopodobieństwo zezłośliwienia GCTB		Tabela 32 w AE wnioskodawcy	
Użyteczności stanów zdrowia			
Operacyjny GCTB		Tabela 41 w AE wnioskodawcy	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie publikacji: Eiser 2001 i Mathias 2010
Nieoperacyjny GCTB		Tabela 40 w AE wnioskodawcy	

* Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Ograniczeniem wnioskowania jest jakość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu i radioterapii, pochodzących z badań jednoramiennych. Jakość danych ze względu na metodykę badań oceniono na niską.”
- „(...) W związku z niską jakością danych oraz techniką analityczną wyniki analizy ekonomicznej charakteryzują się znaczną niepewnością.”
- „w analizie przyjęto, że RTH można powtarzać w przypadku nawrotów miejscowych zgodnie ze schematem postępowania terapeutycznego z wytycznych NCCN 2014. Jest to podejście konserwatywne pod względem jakości życia, ponieważ w badaniach klinicznych w przypadku nawrotów stosowano zabiegi ratujące takie, jak wycięcie stawu lub amputacje”
- „W przypadku chorych na nieoperacyjnego GCTB, założono stosowanie leczenia paliatywnego w tych sytuacjach, w których u chorych na operacyjnego GCTB wymagany byłby zabieg ratujący. Jest to założenie konserwatywne pod względem kosztowym, gdyż leczenie paliatywne wyceniono na podstawie świadczenia porada w poradni medycyny paliatywnej, oraz nie uwzględniono kosztu leków i zabiegów.”
- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością.”
- „W związku z nieodnalezieniem badań do jakości życia w analizowanym wskazaniu modelowanie jakości życia oparto na wynikach badań z szerszej populacji uwzględniającej chorych na choroby nowotworowe.”
- „W analizie przyjęto także następujące założenia upraszczające modelowanie: operacyjny GCTB najczęściej występuje w kończynach dolnych (75%-90% przypadków) w okolicy stawu kolanowego (ok. połowa przypadków) dlatego w analizie nie brano pod uwagę GCTB w kończynach górnych, przerzuty GCTB najczęściej obserwowane są w płucach, dlatego w analizie nie brano pod uwagę innych rodzajów przerzutów. Założenia te mają niewielki wpływ na wnioskowanie ponieważ odnoszą się do niewielkiego odsetka chorych.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	Wątpliwe założenia dotyczące komparatora dla DEN w populacji pacjentów operacyjnych.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przy zerowej odpłatności pacjenta perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	Brak porównawczej analizy skuteczności wnioskowanej technologii oraz wybranych komparatorów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK / NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Wątpliwe założenia dotyczące skuteczności radioterapii. Wątpliwe założenia dotyczące czasu leczenia pacjentów za pomocą DEN. Brak uzasadnienia, dla założenia o refundacji DEN w połowie w ramach chemioterapii i w połowie dostępności na receptę. Założenie testowano w analizie wrażliwości.

Uwagi analityków Agencji

1. Porównanie skuteczności DEN z wybranymi komparatorami

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono badań klinicznych z randomizacją dowodzących wyższości wnioskowanej technologii (DEN) nad alternatywnymi technologiami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych (RTH). **W związku z powyższym w ocenie analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

2. Wybór komparatora w populacji operacyjnej

W AE wnioskodawca przedstawił model, wg którego w operacyjnej postaci guza (choroba miejscowa lub nawrotowa) w ramieniu RTH, pacjent poddawany jest zabiegowi chirurgicznemu (przyjęto łyżeczowanie) oraz jednocześnie radioterapii. W swoich analizach wnioskodawca nie uzasadnił takiego podejścia.

Dane dotyczące skuteczności radioterapii uwzględnionej przez wnioskodawcę w modelu dla tej subpopulacji wskazują, iż dotyczą one radioterapii stosowanej jako leczenie adjuwantowe po operacji chirurgicznej. Należy przy tym zauważyć, iż po leczeniu operacyjnym stosowane są różne adjuwanty, radioterapia głównie w przypadkach pozytywnych marginesów wycięcia. Wątpliwe wydaje się więc aby częstość radioterapii (u każdego pacjenta) odpowiadała danym rzeczywistym. Dodatkowo w publikacji Ruggieri 2010 wskazano, iż takie zastosowanie radioterapii jest wątpliwe (autorzy stwierdzili, iż postępowanie takie nie wpływa na częstość nawrotów).

Biorąc pod uwagę charakterystykę populacji, wydaje się, iż bardziej właściwe byłoby porównanie zgodne z publikacją na podstawie której określono skuteczność denosumabu, tj. Chawla 2013. Włączona do tego badania populacja pacjentów operacyjnych, miała zaplanowane różne rodzaje zabiegów chirurgicznych, które dzięki zastosowaniu denosumabu udało się odłożyć w czasie lub zmniejszyć ich zakres. Zasadne było więc przedstawienie dla tej populacji porównania z leczeniem chirurgicznym (bez adjuwantowej radioterapii).

3. Modelowanie w populacji operacyjnej

Wnioskodawca oparł założenia dotyczące modelowania w populacji operacyjnej w ramieniu DEN, między innymi na wynikach badania Chawla 2013 oraz opinii eksperta dotyczącej długości leczenia denosumabem. Uwagi do opierania długości terapii na opinii eksperta przedstawiono w dalszych punktach. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w abstrakcie Ferrari 2014¹ odsetek pacjentów u których wykonano operację chirurgiczną wyniósł 52% (mediana czasu stosowania denosumabu 14,1 miesiąca), podczas gdy uwzględnione w modelu wyniki badania Chawla 2013 wskazywały na odsetek równy 26% (mediana czasu obserwacji 9,2 miesiąca). Wyniki tych dwóch publikacji wskazują, iż denosumab prowadzi do przesunięcia w czasie oraz zmniejszenia ciężkości wykonywanych operacji, podczas gdy wg modelu wnioskodawcy u znacznej ilości pacjentów zapobiegnie on zabiegom chirurgicznym.

¹ Ferrari S. et al. Assessment of surgical downstaging in an open-label phase 2 trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 4): iv494–iv510, 2014

W modelu uwzględniono również stałą częstość progresji opartą na danych uzyskanych w trakcie leczenia denosumabem. Częstość ta nie ulega zmianie nawet po zakończeniu stosowania denosumabu. W opinii analityków Agencji takie założenie jest wątpliwe, biorąc pod uwagę fakt, iż celem tego leczenia jest zabieg chirurgiczny mający na celu całkowite usunięcie komórek guza. Brak jest w chwili obecnej długookresowych badań klinicznych dla denosumabu potwierdzających przyjęte przez wnioskodawcę założenia. Wydaje się, iż w związku z zaprzestaniem leczenia denosumabem częstość progresji powinna zostać przyjęta analogicznie jak dla zabiegów chirurgicznych.

Biorąc pod uwagę powyższą dyskusję oraz wskazane wcześniej ograniczenia dotyczące wyboru komparatora należy uznać, iż modelowanie przedstawione przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów operacyjnych nie odzwierciedla w należyty sposób przebiegu choroby w tej subpopulacji pacjentów.

4. Efektywność kliniczna radioterapii

Przy ocenie efektywności klinicznej radioterapii, wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji Caudell 2003, gdzie nie określono dokładnych technik RTH wykorzystywanych w badaniu, a populację badaną stanowili pacjenci leczeni pomiędzy 1956 a 2000 r. Dodatkowo, jak zauważają autorzy publikacji Caudell 2003 uzyskane przez nich wyniki były niższe niż w innych seriach pacjentów, na co wpływ mogły mieć m.in. różnice w charakterystykach pacjentów oraz umiejscowieniu guzów.

W opinii analityków AOTMiT wnioskodawca powinien wykorzystać najnowsze dostępne dane dotyczące skuteczności radioterapii. Dodatkowo w odnalezionych przez wnioskodawcę badaniach dostępne są wyniki skuteczności radioterapii dla populacji polskiej (publikacja Ruka 2010), z okresu pomiędzy 1985 a 2007 r. Wyniki przedstawione w tym badaniu są zgodne z wynikami przedstawionymi w nowszych badaniach dotyczących skuteczności radioterapii przy zastosowaniu najnowszych technik (Roeder 2010). Dodatkowo publikacja Ruka 2010 jest opisem największej dotychczas grupy pacjentów poddanych leczeniu za pomocą radioterapii. Wydaje się zasadne uwzględnienie wyników ww. publikacji jako najbardziej reprezentatywnych dla wnioskowanej populacji. W ramach obliczeń własnych przedstawiono oszacowania przy uwzględnieniu danych z ww. badania.

5. Koszt radioterapii

W modelu wnioskodawcy do oszacowania kosztów w analizie podstawowej wykorzystano koszt teleradioterapii radykalnej z planowaniem trójwymiarowym. Do obecnie stosowanych technik zalicza się m.in. technikę intensywnej modulacji wiązki promieniowania IMRT, czy radioterapię konformalną 3D. Wg rekomendacji NCCN, techniki te zapewniały dobrą kontrolę miejscową choroby u pacjentów z GCTB zlokalizowanych w miejscach, w których niemożliwa jest całkowita resekcja guza. Koszt radioterapii uwzględniony przez wnioskodawcę w wariancie podstawowym analizy może być więc nieznacznie zaniżony. Wnioskodawca uwzględnił alternatywne koszty radioterapii w analizie wrażliwości.

6. Użyteczności

Wnioskodawca jako ograniczenie analizy wskazał wykorzystanie w modelu wartości odnoszących się do szerszej populacji, niż wnioskowana, uwzględniającej chorych na choroby nowotworowe, w związku z nieodnalezieniem badań dot. jakości życia dla GCTB. Użyteczności stanów zdrowia wnioskodawca oszacował na podstawie oceny jakości związanej z zabiegami chirurgicznymi i oceny wpływu bólu na jakość życia. W opinii analityków Agencji podejście takie wiąże się z ograniczeniami, jednakże wobec braku badań w populacji docelowej należy je uznać za uzasadnione.

Wnioskodawca przyjął jednakowe użyteczności dla wszystkich pacjentów w danym stanie w modelu. Wartości użyteczności zostały określone w oparciu o dane dla pacjentów poniżej 40 r.ż. Wnioskodawca nie uwzględnił spadku użyteczności związanego z wiekiem, co w opinii analityków Agencji jest niewłaściwe w związku z dobrymi rokowaniami pacjentów w zakresie przeżywalności ogólnej.

7. Długość terapii DEN

Wnioskodawca w AE przyjął długość terapii DEN równą 1,5 roku, zarówno dla populacji pacjentów z operacyjną, jak i nieoperacyjną postacią GCTB. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, do którego Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, terapia DEN powinna trwać do czasu progresji choroby lub radykalnego leczenia chirurgicznego. W badaniu Chawla 2013 u 163/169 (96%) leczonych pacjentów podczas badania nie wystąpiła progresja choroby (mediana czasu uczestnictwa w badaniu dla kohorty 1, z nieoperacyjnym GCTB wyniosła 13,0 miesięcy; badanie w toku).

W opinii analityków AOTMiT założenie wnioskodawcy dotyczące 1,5 rocznego czasu terapii DEN, równego dla obu grup pacjentów jest wątpliwe. W szczególności u pacjentów u których operacja jest niemożliwa DEN

będzie stosowany znacznie dłużej (do progresji choroby). Dostępne badania są zbyt krótkie aby stwierdzić jak długo będzie stosowany denosumab w populacji pacjentów wskazanych we wniosku. Wnioskodawca szacuje długość terapii w oparciu o opinię eksperta klinicznego [redacted] przy czym należy traktować powyższe jako błąd ekstrakcji danych, gdyż w ankiecie przedstawionej ekspertowi pytano o średnią długość terapii. Należy również pamiętać, iż badanie kliniczne w którym pacjenci stosują denosumab jest w toku, zatem brak jest długookresowych danych dla większości pacjentów co może wpływać na zaniżenie średniej wartości długości terapii.

8. Dyskontynuacja leczenia, progresja choroby

W analizie wnioskodawcy dla populacji nieoperacyjnej w wariantcie podstawowym przyjęto czas leczenia w oparciu o opinię eksperta. W modelu uwzględniono jednakże możliwość oparcia długości terapii o dane dotyczące dyskontynuacji pochodzące z badania klinicznego. W obliczeniach tych uwzględniono również dyskontynuacje, tj. decyzja administracyjna („administrative decision”), które w związku z wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej mogą nie mieć zastosowania w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej.

Do modelowania progresji choroby w populacji nieoperacyjnej wykorzystano dane z badania klinicznego dotyczące najlepszej odpowiedzi na leczenie. Należy zauważyć, iż dla części pacjentów mogły nie istnieć dane wskazujące na progresję (w zakresie wyników najlepszej odpowiedzi) ze względu na zaprzestanie przez nich udziału w badaniu. Analiza powodów zakończenia udziału w badaniu pokazuje, iż wśród powodów znalazły się takie jak: niezgłaszanie się na wizyty („lost to follow up”) oraz konieczność alternatywnego leczenia („needed alternative treatment”). Uwzględnienie tych pacjentów w modelu jako przypadków progresji powoduje lepsze dopasowanie wyników modelu do danych wskazanych w publikacji (na wykresie przeżycia wolnego od progresji choroby).

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

Tabela 22. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Parametr	DEN		RTH
	bez RSS	z RSS	
Nieoperacyjny GCTB			
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CUR [zł/QALY]	2 308,50	[redacted]	2 308,59
CZN * [zł]	1 460,06	[redacted]	nd
Operacyjny GCTB			
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CUR [zł/QALY]	2 839,31	[redacted]	3 300,83
CZN * [zł]	1 785,70	[redacted]	nd

* przy której CUR terapii DEN jest równy CUR terapii RTH

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż denosumab jest technologią opłacalną kosztowo w leczeniu chorych na nieoperacyjnego GCTB. Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w ramieniu DEN wynosi [redacted], zaś w ramieniu RTH koszt

ten wynosi 2 308,59 zł. Oszacowana progowa cena zbytu netto dla produktu Xgeva wynosi 1 460,06 zł bez RSS oraz [REDACTED]

W przypadku leczenia chorych na operacyjnego GCTB oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w wariancie bez RSS denosumab jest technologią opłacalną kosztowo. Wskaźnik CUR w ramieniu DEN wynosi 2 839,31 zł/QALY bez RSS oraz [REDACTED], natomiast w ramieniu RTH wynosi on 3 300,83 zł/QALY. Oszacowana progowa cena zbytu netto dla produktu Xgeva wynosi 1 785,70 zł bez RSS oraz [REDACTED]

Dodatkowo, wnioskodawca w AE przedstawił analizę kosztów-użyteczności. Wyniki przedstawiono poniżej.

Według modelu wnioskodawcy, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym GCTB stosowanie denosumabu w porównaniu z radioterapią wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 2 308,16 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED]. Przy tych wartościach ICUR oraz progę opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN za opakowanie leku Xgeva na 19 389,39 zł bez RSS oraz [REDACTED]

W przypadku leczenia chorych z operacyjnym GCTB oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż stosowanie denosumabu w porównaniu z radioterapią wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [REDACTED]. Wskaźnik ICUR wskazuje, iż terapia DEN jest terapią dominującą zarówno w wariancie bez RSS (-1 124,56 zł/QALY) oraz w wariancie [REDACTED]. Wnioskodawca oszacował progową CZN za opakowanie leku Xgeva na 10 343,42 zł bez RSS oraz [REDACTED]

4.4.1. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Parametry wraz z uzasadnieniem zakresów zmienności, na podstawie których dokonano oszacowań, dostępne w AE wnioskodawcy na str. 88.

Nieoperacyjny GCTB

W przypadku nieoperacyjnego GCTB największy wpływ na wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy, gdzie koszt terapii DEN przekraczał koszt terapii RTH - w wariacie z RSS - miały parametry, w których zwiększono długość terapii DEN do 2 lat oraz zmniejszono koszt radioterapii (tj. wykorzystano koszt teleradioterapii radykalna z planowaniem dwuwymiarowym). W wariancie nieuwzględniającym RSS zmiana blisko połowy parametrów wpłynęła na wzrost kosztów DEN w stosunku do RTH (w tym: zmiana początkowego wieku chorego na 45 lat skutkowałą najwyższym wzrostem kosztu DEN w stosunku do RTH).

Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla DEN mieściły się w zakresie od 1 121,64 zł/QALY do 3 253,55 zł/QALY w wariancie bez RSS, zaś przy uwzględnieniu [REDACTED] oraz dla RTH od 1 246,84 zł/QALY do 3 547,83 zł/QALY. Najwyższe współczynniki kosztów-użyteczności (zarówno dla DEN i RTH) uzyskano w scenariuszu, w którym oszacowano jakość życia na podstawie publikacji Barrera 2012. Na obniżenie wartości CUR największy wpływ miało natomiast zmiana stóp dyskontowych na 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Operacyjny GCTB

W przypadku operacyjnego GCTB największy wpływ na wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy, gdzie koszt terapii DEN przekraczał koszt terapii RTH, w wariancie z i bez RSS miała zmiana rocznego prawdopodobieństwa przeżycia bez objawów choroby na podstawie publikacji Ruggieri 2010 oraz dodatkowo w wariancie bez RSS - wydłużenie terapii DEN do 2 lat.

Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla DEN mieściły się w zakresie od 1 386,22 zł/QALY do 3 922,24 zł/QALY w wariancie bez RSS, zaś przy [REDACTED] oraz dla RTH od 1 655,36 zł/QALY do 4 196,35 zł/QALY. Najwyższe współczynniki kosztów-użyteczności (zarówno dla DEN i RTH) uzyskano w scenariuszu, w którym oszacowano jakość życia na podstawie publikacji Barrera 2012. Na obniżenie wartości CUR w przypadku DEN największy wpływ miała zmiana wysokości stopy dyskontowej w wariancie bez RSS na poziomie 5%

dla kosztów i wyników zdrowotnych, zaś w wariancie z RSS: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów. W przypadku RTH na obniżenie wartości CUR największy wpływ miała natomiast zmiana rocznego prawdopodobieństwa przeżycia bez objawów choroby na podstawie publikacji Ruggieri 2010.

4.4.2. Obliczenia własne Agencji

Modyfikacja parametrów w modelu wnioskodawcy

1. Populacja operacyjna

W związku z uwagami dotyczącymi struktury modelu ograniczeń dotyczących wyboru komparatora uznano, iż modelowanie przedstawione przez wnioskodawcę dla populacji pacjentów operacyjnych nie odzwierciedla w należyty sposób przebiegu choroby w tej subpopulacji pacjentów.

W związku z powyższym odstąpiono od modyfikacji parametrów modelu wnioskodawcy dla tej subpopulacji. W celu należytego odzwierciedlenia przebiegu choroby w tej subpopulacji pacjentów, niezbędne są dane do których analitycy Agencji nie mają dostępu, tj. bardziej szczegółowe dane z badań klinicznych DEN. Wobec powyższego nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań dla tej subpopulacji.

2. Populacja nieoperacyjna

Dokonano zmian następujących parametrów w modelu wnioskodawcy:

- powiązano użyteczność z wiekiem pacjenta;
- uwzględniono skuteczność RTH na podstawie Ruka 2010;
- zmieniono wartości dyskontynuacji leczenia dla DEN (zgodnie z wcześniejszymi uwagami);
- zmieniono wartości częstości progresji dla DEN (zgodnie z wcześniejszymi uwagami).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy po modyfikacji parametrów w modelu wnioskodawcy

Parametr	DEN		RTH
	bez RSS	z RSS	
Nieoperacyjny GCTB			
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]		[redacted]
CUR [zł/QALY]	9 385,28	[redacted]	1 405,52
ICUR [zł/QALY]	220 902,42	[redacted]	nd
CZN * [zł]	141,54	[redacted]	nd
Progowa CZN ^ [zł]	850,27	[redacted]	nd

* przy której CUR terapii DEN jest równy CUR terapii RTH

^ dla proggu opłacalności 119 577 zł/QALY

Wyniki oszacowań przy zmienionych wartościach parametrów wskazują na znacznie wyższy koszt DEN w dożywnym horyzoncie czasowym niż wskazany w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 220 902,42 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted]. Wartości te przekraczają ustawowy próg opłacalności w Polsce (119 577 zł/QALY).

Obliczenia zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji

W związku z zachodzeniem okoliczności art. 13 ustawy o refundacji cena technologii wnioskowanej musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych.

[redacted]

W przedstawionych poniżej obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leku (DEN) oraz koszty świadczenia radioterapii. Dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL. Ze względu na krótki horyzont czasowy wyników nie dyskutowano.

Tabela 24. Zestawienie kosztów stosowania DEN i RTH

Technologia	Wariant	Czas stosowania	Koszt [zł]
Denosumab	z RSS	[redacted]	[redacted]
	bez RSS		[redacted]
Radioterapia	5.07.01.0000023	Jeden cykl	11 700,00
	5.07.01.0000012		16 588,00

Wyniki analizy kosztów wskazują, iż stosowanie denosumabu [redacted] jest droższe niż jeden cykl radioterapii (niezależnie od wybranego świadczenia).

Dla porównania ze świadczeniem „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” CZN przy której koszty terapii ulegają zrównaniu wynosi [redacted]. Dla porównania ze świadczeniem „Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki” CZN przy której koszty terapii ulegają zrównaniu wynosi [redacted] oraz [redacted].

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Xgeva (denosumab) w leczeniu dorosłych chorych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie, w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii.

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy i młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie stanowiska eksperta.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

2-lata (lipiec 2015 roku - czerwiec 2017 roku)

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt denosumabu (Xgeva);
- koszt radioterapii,
- koszt zabiegów chirurgicznych,
- koszt leczenia przerzutów,
- koszt leczenia zezłośliwienia guza,
- koszt niepełnosprawności,
- koszt monitorowania,
- koszt leczenia działań niepożądanych,
- koszt leczenia paliatywnego.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego;
- scenariusz nowy, w którym technologia wnioskowana jest refundowana w populacji docelowej w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	nd	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Udziały w rynku oszacowane na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uzasadnienia dla założenia o refundacji DEN po równo w ramach obydwu wnioskowanych kategorii refundacyjnych. Założenie dodatkowo testowano w analizie wrażliwości.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Komentarz pod tabelą.

Uwagi analityków Agencji

1. Populacja

Liczebność populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przyjął na podstawie opinii jednego eksperta – w BIA wnioskodawcy przyjęto wielkość na poziomie [redacted], natomiast wg oszacowań eksperta klinicznego, do którego o opinię wystąpiła Agencja populacja ta dotyczy od 10 do 15 osób/rok. W związku z tym analitycy AOTMiT zdecydowali się przedstawić obliczenia własne, uwzględniając maksymalną liczbę pacjentów wskazaną przez wspomnianego eksperta jako 15 osób/rok.

Dodatkowo, w BIA wnioskodawca wskazał [redacted] jednak w AKL wnioskodawcy, wskazanej jako źródło danych, analitycy Agencji nie odnaleźli powyższych oszacowań. Brak jest także potwierdzenia takiej wielkości w opinii ekspertów klinicznych oraz w publikacjach wykorzystywanych w AKL. W badaniu Thomas 2010 wskazano, iż u ok. 80% chorych pierwotny guz olbrzymiokomórkowy kości kwalifikuje się do przeprowadzenia resekcji. W badaniu Chawla 2013 uczestniczyło natomiast blisko 60% pacjentów z nieoperacyjną postacią guza.

2. Oszacowanie kosztów w scenariuszu „nowym”

W scenariuszu „nowym” wnioskodawca przyjął, że populacja pacjentów leczona denosumabem będzie pomniejszona o odsetek pacjentów otrzymujących DEN w ramach badania klinicznego. W opinii analityków

Agencji założenie takie wydaje się być nieuzasadnione, gdyż w związku z refundacją denosumabu pacjenci w Polsce nie będą włączani do badania klinicznego, lecz będą otrzymywać DEN w ramach systemu refundacji. W związku z tym, analitycy AOTMiT zdecydowali się przedstawić wyniki BIA z oszacowaniem liczby pacjentów, którzy będą leczeni denosumabem wyłącznie w ramach refundacji.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 26. Oszacowania populacji (wariant prawdopodobny – analiza podstawowa)

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	20 155	20 378	20 601
Populacja docelowa wskazana we wniosku	11	11	11
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	5	5	5
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku	5	5	5
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku *	2/8	2/8	2/8

*z podziałem na nieoperacyjny/operacyjny GCTB

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet z oraz bez uwzględnienia RSS.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet [tys. zł]

Koszt refundacji	z RSS			bez RSS		
	07-12.2015	2016	01-06.2017	07-12.2015	2016	01-06.2017
Scenariusz istniejący						
Całkowite	■	■	■	50,5	113,6	64,0
DEN	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Całkowite	■	■	■	79,5	237,1	120,5
DEN	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Całkowite	■	■	■	29,0	123,5	56,5
DEN	■	■	■	■	■	■

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie

W wariantcie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o 29,0 tys. zł w okresie od lipca do grudnia 2015, 123,5 tys. zł w 2016 roku oraz o 56,5 tys. zł w miesiącach styczeń-czerwiec 2017.

Analiza scenariuszy skrajnych

Jako założenia scenariuszy skrajnych wnioskodawca przyjął zmianę następujących parametrów:

- sc. minimalny – minimalna liczba pacjentów z populacji docelowej wskazana przez eksperta;
- sc. maksymalny – maksymalna liczba pacjentów z populacji docelowej wskazana przez eksperta.

Tabela 28. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [tys. zł]

Scenariusz	z RSS			bez RSS		
	07-12.2015	2016	01-06.2017	07-12.2015	2016	01-06.2017
Analiza podstawowa				29,0	123,5	56,5
Scenariusz minimalny						
Scenariusz maksymalny						

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym w wyniku wprowadzenia refundacji leku Xgeva całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego przy uwzględnieniu

Bez uwzględnienia RSS w wyniku wprowadzenia refundacji leku Xgeva całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego w scenariuszu minimalnym zwiększą się

Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów (szczegółowe informacje dotyczące założeń i parametrów dostępne w AWB wnioskodawcy, rozdz. 3. Analiza wrażliwości):

- refundacji DEN w ramach tylko listy A1 lub tylko listy C;
- zmiana rozpowszechnienia leczenia DEN w grupie operacyjnych/nieoperacyjnych pacjentów;
- zmiana odsetka chorych na nieoperacyjnego GCTB;
- zmiany kosztów endoprotezy, radioterapii, niepełnosprawności, leczenia przerzutów;
- zmiana długości terapii DEN.

Wyniki analizy wrażliwości:

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, iż z parametrów obarczonych znaczną niepewnością, czas trwania terapii DEN ma duży wpływ na wyniki inkrementalne.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono obliczenia własne Agencji, przy następujących założeniach:

- maksymalna liczba pacjentów, zgodnie z oszacowaniami eksperta Agencji (15 osób);
- koszty w scenariuszu nowym z wyłączeniem pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym;
- przyjęto rozpowszechnienie terapii DEN w drugim i trzecim roku analizy na poziomie 100%;
- przyjęto założenia dot. stosowania DEN w populacji nieoperacyjnej jak w obliczeniach własnych Agencji do analizy ekonomicznej.

Należy podkreślić, iż w związku z oparciem wyników analizy wpływu na budżet o wyniki analizy ekonomicznej przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością związaną z ograniczeniami

wynikającymi z przedstawionego przez wnioskodawcę modelowania subpopulacji pacjentów operacyjnych (wybór komparatora, niepewność danych dotyczących zużycia zasobów, niepewność dotycząca odsetka pacjentów operacyjnych/nieoperacyjnych w populacji docelowej).

Tabela 29. Inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet, obliczenia własne Agencji [tys. zł]

Wariant	z RSS			bez RSS		
	07-12.2015	2016	01-06.2017	07-12.2015	2016	01-06.2017
10 pacjentów/rok				75,4	284,0	157,9
15 pacjentów/rok				113,1	426,0	236,9

Zgodnie z przyjętymi założeniami, przy uwzględnieniu populacji na poziomie równym 15 osób rocznie oszacowania wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu,

W wariantcie bez RSS, wydatki te wzrosną kolejno o 113,1 tys. zł, 426,0 tys. zł oraz 236,9 tys. zł w porównaniu ze scenariuszem „istniejącym”.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na „obniżeniu ceny urzędowej każdego leku (refundowanego w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii – przyp. analityków Agencji), przy wydaniu kolejnej decyzji refundacyjnej (tj. w momencie ponownego obejmowania tych leków refundacją). Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,1% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej”.

Według wnioskodawcy rozwiązanie to wiąże się „z obniżeniem ceny urzędowej każdego leku o 0,1% co dwa lata z uwagi na fakt, że okres obowiązywania decyzji refundacyjnej dla wszystkich leków wchodzących w skład listy leków refundowanych w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapeutyków wynosi dwa lata (z nielicznymi wyjątkami, np. w przypadku leku Naglazyme (Galsulfasum) okres refundacji wyniósł 1,5 roku – przyp. analityków Agencji).” Jeżeli decyzja refundacyjna będzie obowiązywała na inny okres, tj. 3 bądź 5 lat) wówczas obniżenie ceny danego leku nastąpi po tym okresie.

Wyniki AR wnioskodawcy wskazują, że realizacja zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego w wysokości ok. 3,71 mln zł w analizowanym horyzoncie czasowym.

Tabela 30. Pokrycie wydatków zw. z refundacją leku Xgeva [mln zł]

Parametr	Suma w horyzoncie analizy
Oszczędności (wynik analizy racjonalizacyjnej)	3,71
Dodatkowe wydatki (wariant maksymalny BIA)	
Różnica	

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

W wyniku rozpoczęcia refundacji leku Xgeva oraz wprowadzenia rozwiązań wskazanych w niniejszej analizie płatnik publiczny zaoszczędzi [] w analizowanym horyzoncie czasowym.

7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA oraz instytucje działające w ochronie zdrowia, określające zasadność finansowania wnioskowanego produktu leczniczego.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Xgeva

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2013	Dorośli lub młodzież z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz o brzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie.	PBAC rekomenduje rozszerzenie finansowania denosumabu u dorosłych lub młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie. Denosumab jest bardziej opłacalny w stosunku do braku leczenia/placebo. Denosumab u części chorych wykazuje istotnie wyższą skuteczność w porównaniu do braku leczenia/placebo.

8. Opinie ekspertów

Tabela 32. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski Prezes Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Denosumab zgodnie z rejestracją EMA (...) jest wskazany u dorosłych chorych w przypadkach nieresekcyjnych miejscowo (lub bez możliwości leczenia oszczędzającego kończyny) lub przerzutowych guzach olbrzymiokomórkowych kości (GCTB; giant cell tumor of bone). (...)</p> <p>- (...)Podstawą leczenia jest chirurgia, jednak 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%). (...) W ramach wielośrodkowego badania klinicznego II fazy leczonych było 37 chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub nieresekcyjnego guza olbrzymiokomórkowego kości. (...) Odpowiedź na leczenie (≥ 90 % zmniejszenie liczby komórek o brzymich) stwierdzono u wszystkich 20 chorych, u których przeprowadzono biopsję w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Natomiast odpowiedź radiologiczną (brak progresji) stwierdzono u 10 spośród 15 chorych ocenianych tą metodą. Łącznie odpowiedź na leczenie odnotowano u 86 % chorych. Dwudziestu sześciu z 31 ocenionych chorych (84%; 95% CI 66%-95%) odniosło znaczące korzyści kliniczne, włączając w to zmniejszenie bólów, zwiększenie zakresu ruchomości stawów, poprawę funkcji kończyny i powrót do pracy. U 9 chorych (29%; 95% CI 14%-48%) doszło do całkowitego uwapnienia kości. Wśród zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia denosumabem dominowały bóle kończyn. Leczenie denosumabem umożliwiło przeprowadzenie resekcji guza u siedmiu chorych.</p> <p>Tolerancja leczenia była dobra. (...) Odnotowano zmniejszenie zakresu operacji i liczby zabiegów okaleczających. (...).</p> <p>- Skuteczność terapii denosumabem (...) w miejscowo nieresekcyjnych/przerzutowych GCTB potwierdzono w badaniu na 282 chorych z nieresekcyjnymi/przerzutowymi lub niekwalifikującymi się do leczenia nieokaleczającego GCTB. Po długotrwałym okresie obserwacji (mediana >13 miesięcy w zaktualizowanym raporcie) zahamowanie progresji choroby stwierdzono u 96% chorych, a u części chorych (16/26) wykonano zabiegi operacyjne o mniejszym zakresie niż początkowo planowano. (...).</p> <p>- Biorąc więc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych GCTB i fakt, że denosumab jest lekiem o jednej z największych skuteczności w onkologii dający w około 90% eradykację komórek guza olbrzymiokomórkowego i uwapnianie zmian nowotworowych proponuję utworzenie w grupie chorych na zaawansowane miejscowo (poza możliwościami leczenia chirurgicznego, w tym leczenia oszczędzającego kończyny) lub przerzutowe GCTB (po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog lub chirurg ortopeda) programu lekowego obejmujące leczenie denosumabem (dzień 1, 7, 15, 28 i następnie co 28 dni w dawce 120 mg) do progresji choroby lub leczenia radykalnego chirurgicznego.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych:</p> <p>„Brak badań z losowym doбором chorych nad zastosowaniem denosumabu w leczeniu zaawansowanych GCTB (co wynika z rzadkości nowotworu i braku komparatora – względy etyczne)...</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu:</p> <p>„Denosumab powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych nowotworów z guzów olbrzymiokomórkowych kości - leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. Wyniki badań klinicznych wskazują na bardzo wysoką aktywność kliniczną tego preparatu w tym rozpoznaniu. Biorą pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych w zaawansowanych GCTB i fakt, że denosumab jest lekiem o jednej z największych skuteczności w onkologii dający w około 90% eradykację komórek guza olbrzymiokomórkowego i uwapnianie zmian nowotworowych proponuję utworzenie w grupie chorych na zaawansowane miejscowo (poza możliwościami leczenia chirurgicznego, w tym leczenia oszczędzającego kończyny) lub przerzutowe GCTB (po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog lub chirurg ortopeda) programu lekowego obejmujące leczenie denosumabem (dzień 1, 7, 15, 28 i następnie co 28 dni w dawce 120 mg) do progresji choroby lub leczenia radykalnego chirurgicznego. Ważne jest podkreślenie, że w przypadku możliwości leczenia oszczędzającego kończyny po terapii denosumabem i wykonaniu radykalnej operacji nie jest konieczne kontynuowanie terapii denosumabem, u części chorych (zwłaszcza w lokalizacji osiowej denosumab musi być stosowany do progresji choroby GCTB lub nieakceptowalnej toksyczności).Zaawansowany GCTB powoduje trwałe kalectwo i nieleczony istotne następstwa społeczne lub prowadzi do zgonu.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Starostawska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Biorąc pod uwagę niewielką liczbę pacjentów chorujących na nieresekcyjnego olbrzymiokomórkowego guza kości w skali Polski i udowodnione korzyści kliniczne potwierdzone histopatologicznie i radiologicznie wydają się dostateczną argumentacją do objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva (denosumab).”</p>

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 33. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Brak ograniczeń	Nie
Belgia	80%	Preskrypcja ograniczona do specjalistów. Refundacja tylko dla pacjentów z przerzutami guzów litych do kości.	Nie
Bułgaria	100%	Brak ograniczeń	Nie
Cypr	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Czechy	100%	Możliwość preskrypcji tylko dla urologów, pulmonologów, onkologów i hematologów.	Nie
Dania	100%	Możliwość wystawienia recepty ty ko w szpitalach.	Nie
Estonia	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Finlandia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Francja	100%	Możliwość preskrypcji ograniczona do onkologów i oddziałów szpitalnych.	Nie
Grecja	100%	Brak ograniczeń	Nie
Hiszpania	100%	Brak ograniczeń	Nie
Holandia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Irlandia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Islandia	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd
Litwa	nd	nd	nd
Luksemburg	100%	Brak ograniczeń	Nie
Łotwa	nd	nd	nd
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	100%	Brak ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	Indywidualna decyzja refundacyjna	Nie
Portugalia	nd	nd	nd
Rumunia	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Słowacja	87%	Refundacja dla pacjentów z rakiem piersi i rakiem prostaty	Nie
Słowenia	100%	Brak ograniczeń	Nie
Szwajcaria	100%	Brak ograniczeń	Nie
Szwecja	100%	Brak ograniczeń	Nie
Węgry	100%	Prewencja powikłań kostnych u pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty w oparciu o decyzję onco-teamu (składającego się z urologa, onkologa i radiologa) do wystąpienia progresji choroby.	Tak
Wielka Brytania	100%	Refundacja tylko dla pacjentów z przerzutami do kości raka piersi i guzów litych.	Nie
Włochy	100%	Preskrypcja tylko przez specjalistów szpitalnych (onkologów, urologów, ginekologów, radioterapeutów) dla pacjentów zgodnie ze wskazaniem i monitorowanych rejestrem.	Tak
Chorwacja	nd	nd	nd

nd – brak opakowania w obrocie

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Xgeva jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w 17 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych).

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.03.2015 r., znak PLR.4600.203(3).2015.BR Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **XGEVA (denosumab), 120 mg /1,7 ml, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN 5909990881789**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: „leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie”, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Problem zdrowotny

Olbrzymiokomórkowy guz kości (GCTB) jest pierwotnym, osteolitycznym nowotworem kości, z niską tendencją do przerzutów (zwykle są to przerzuty do płuc). Guz ten jest nowotworem rzadkim, występującym najczęściej jako zmiana łagodna, jednak z możliwością złośliwienia. Złośliwy GCTB występuje bardzo rzadko w chwili diagnozy, jednakże może przejść w postać złośliwą po radioterapii lub w wyniku wielokrotnych nawrotów. Najczęściej występuje u osób które osiągnęły dojrzałość szkieletową, przy czym większość przypadków zlokalizowana jest w kościach kończyn. Około 20% przypadków znajduje się w szkielecie osiowym i miednicy. Leczenie olbrzymiokomórkowego nowotworu kości na ogół polega na interwencji chirurgicznej, a w przypadkach braku możliwości wycięcia guza lub przy postaci nawrotowej pozytywne wyniki można uzyskać przy zastosowaniu RTH. Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność denosumabu w leczeniu zaawansowanych GCTB; u części chorych leczenie denosumabem umożliwiło przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem kończyny.

Wnioskowana technologia

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.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, u chorych z nieoperacyjnym guzem lub, u których zabieg chirurgiczny wiąże się z okaleczeniem zaleca się denosumab, embolizację, interferon lub peginterferon, a także radioterapię (jednak związana jest ona ze zwiększonym ryzykiem uzłośliwienia zmiany). U chorych z nieoperacyjnym GCTB, gdy tylko stanie się to możliwe, zaleca się leczenie chirurgiczne zmiany.

Biorąc pod uwagę powyższe, za najważniejsze komparatory zgodnie z wytycznymi należałoby uznać interferon alfa oraz peginterferon. Radioterapia powinna być zaś stosowana jedynie w przypadku niepowodzenia tych opcji. Zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym w Polsce, ani interferon alfa ani peginterferon nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Również żaden z ekspertów klinicznych nie wskazał interferonów jako technologii wykorzystywanych w praktyce klinicznej. W związku z powyższym wybór komparatora przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny.

Zgodnie z włączonym do przeglądu systematycznego badaniem (Chawla 2013) denosumab badany był w populacji pacjentów z zaplanowaną operacją chirurgiczną która wiązała się ze znacznymi powikłaniami (ang. morbidity). U pacjentów tych zaplanowanym leczeniem było usunięcie operacyjne guza, nie zaś radioterapia, w związku z czym za potencjalny komparator można uznać także leczenie chirurgiczne.

Skuteczność kliniczna

Do części analizy wnioskodawcy oceniającej skuteczność denosumabu włączone zostały dwa badania jednoramienne – Thomas 2010 oraz Chawla 2013 (wraz z publikacją Martin-Broto 2014). Oba badania dotyczyły stosowania denosumabu u osób z nawrotowym lub nieoperacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

Badanie Thomas 2010

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 (zdefiniowana 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.

Zmiany stężenia N-telopeptydu (uNTx) w moczu oraz C-telopeptydu (sCTx) w surowicy odnotowano po 28 dniach od podania pierwszej dawki DEN. Po 2 miesiącach mediana procentowego obniżenia stężenia N-telopeptydu w moczu względem wartości początkowej wyniosła 71%, natomiast C-telopeptydu typu 1 79%. Odnotowane stężenia utrzymały się przez cały okres badania.

Badanie Chawla 2013 (z publikacją Martin-Broto 2014)

Do badania włączono 282 pacjentów (170 w grupie I – choroba nieresekcyjna, 101 w grupie II – pacjenci operacyjni oraz 11 w grupie III - pacjenci z wcześniejszego badania Thomas 2010), w tym 10 osób poniżej 18 r.ż. (8 w grupie I, 2 w grupie II).

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 okresie analizowania danych. Mediana czasu obserwacji w grupie II wynosiła 9,2 (IQR 4,2-12,9) miesięcy. 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. Mediana czasu do całkowitej lub częściowej odpowiedzi wynosiła 95 tygodni dla pacjentów z nieoperacyjnych (grupa I) i 28 tygodni dla pacjentów operacyjnych (grupa II). Wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita, u żadnego nie nastąpiła następnie progresja ani nawrót choroby. Kliniczna korzyść leczenia denosumabem została odnotowana u 67/169 (40%) pacjentów nieoperacyjnych i 61/100 (61%) operacyjnych.

W badaniu Chawla 2013 (publikacja Martin-Broto 2014) oceniano także zmianę nasilenia bólu. Odsetek pacjentów z wynikiem początkowym ≥ 2 w skali BPI-SF, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu po tygodniu leczenia DEN wyniósł 29% w grupie I oraz 35% w grupie II, natomiast po miesiącu kolejno 42% i 66% pacjentów. Skumulowany odsetek chorych ze zmniejszonym nasileniem bólu wyniósł kolejno 77% vs 79%. Zmniejszenie nasilenia bólu początkowo umiarkowanego lub ciężkiego do łagodnego lub całkowitego braku bólu odnotowano u 48% pacjentów z nieoperacyjnym GCTB oraz u 80% z planowaną operacją. Ok. 40% pacjentów z obu grup zmieniło silny opioidowy lek przeciwbólowy na słaby lek lub jego brak.

Analiza bezpieczeństwa

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). U 5 osób odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane, żadne z nich nie było związane z leczeniem. Odnotowano 1 zgon (z powodu duszności i zespołu ostrej niewydolności oddechowej). U jednego pacjenta wystąpiło także zmniejszenie stężenia wapnia skorygowanego o albuminy poniżej 2,0 mmol/l (1,9 mmol/l). Nie odnotowano przypadków obecności przeciwciał wiążących denosumab.

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 ZN, u dwóch z nich ZN 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.

Do najczęstszych działań niepożądanych wymienionych w ChPL Xgeva należą: bóle mięśniowo-szkieletowe, duszność i biegunka (bardzo często), a także hipokalcemia, hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, nadmierna potliwość i martwica kości szczęki (często).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania denosumabu (Xgeva) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, a zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie, przy założeniu finansowania go ze środków publicznych w kategorii dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii. Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono jedynie z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), gdyż oszacowania z perspektywy wspólnej i płatnika publicznego są w tym przypadku tożsame.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż denosumab jest technologią opłacalną kosztowo w leczeniu chorych na nieoperacyjny GCTB. Wskaźnik CUR w ramieniu DEN wynosi 2 308,50 zł w wariantcie bez uwzględniania RSS oraz [REDAKTOWANE] zaś w ramieniu RTH wynosi on 2 308,59 zł. Oszacowana progowa cena zbytu netto dla produktu Xgeva wynosi 1 460,06 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE]

W przypadku leczenia chorych na operacyjny GCTB oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w wariantcie bez RSS denosumab jest technologią opłacalną kosztowo. Wskaźnik CUR w ramieniu DEN wynosi 2 839,31 zł/QALY bez RSS oraz [REDAKTOWANE] natomiast w ramieniu RTH wynosi on 3 300,83 zł/QALY. Oszacowana progowa cena zbytu netto dla produktu Xgeva wynosi 1 785,70 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE]

Dodatkowo, wnioskodawca w AE przedstawił analizę kosztów-użyteczności. Według tych oszacowań, w leczeniu chorych z nieoperacyjnym GCTB stosowanie denosumabu w porównaniu z radioterapią wiąże się z uzyskaniem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wskaźnik ICUR wyniósł 2 308,16 zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] Przy tych wartościach ICUR oraz progę opłacalności wynoszącym 119 577 zł/QALY, wnioskodawca oszacował progową CZN za opakowanie leku Xgeva na 19 389,39 zł w wariantcie bez RSS oraz [REDAKTOWANE]

W przypadku leczenia chorych z operacyjnym GCTB oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż stosowanie denosumabu w porównaniu z radioterapią wiąże się z uzyskaniem dodatkowo [REDAKTOWANE] Wskaźnik ICUR wskazuje, iż terapia DEN jest terapią dominującą zarówno w wariantcie bez RSS (-1 124,56 zł/QALY) oraz w wariantcie [REDAKTOWANE] Wnioskodawca oszacował progową CZN za opakowanie leku Xgeva na 10 343,42 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE]

W związku z nieprzedstawieniem w AK wnioskodawcy badań klinicznych z randomizacją dowodzących wyższości wnioskowanej technologii (DEN) nad alternatywnymi technologiami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych (RTH), w ocenie analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przyjmując [REDAKTOWANE] czas stosowania DEN we wnioskowanej populacji jest droższe niż jeden cykl radioterapii (niezależnie od wybranego świadczenia). Dla porównania ze świadczeniem „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem refundacji wnioskowanego produktu leczniczego.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu w wariantcie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W wariantcie bez uwzględnienia RSS wydatki płatnika wzrosną o 29,0

tys. zł w okresie od lipca do grudnia 2015, 123,5 tys. zł w 2016 roku oraz o 56,5 tys. zł w miesiącach styczeń-czerwiec 2017.

Dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym (tj. minimalna liczba pacjentów z populacji docelowej wskazana przez eksperta) w wyniku wprowadzenia refundacji leku Xgeva całkowite wydatki inkrementalne płatnika

[Redacted]

[Redacted]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Australijski PBAC w 2013 r. wydał pozytywną decyzję dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu, wskazując na opłacalność i wyższą skuteczność denosumabu w stosunku do braku leczenia/placebo.

11. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

ChPL Xgeva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva 120 mg roztwór do wstrzykiwań (wrzesień 2014)
Rekomendacja Prezesa Agencji	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 207/2014 z dnia 1 września 2014 r. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/188/REK/RP_207_2014_denosumab.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 257/2014 z dnia 1 września 2014 r. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/188/SRP/U_31_525_140901_stanowisko_257_denosumab_nowotwor_kosci_chem_niest.pdf

Rekomendacje kliniczne

NCCN 2015	National Comprehensive Cancer Network, Bone cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, wersja 1.2015, 1-83. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf
ESMO 2014	European Society for Medical Oncology, Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2014, Annals of Oncology 25, (Supplement 3):113-123 http://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii113.full.pdf+html
PTOK 2013	Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Mięśniaki kości, Tom I, 2013, 440-456

Badania pierwotne

Chawla 2013	Chawla S., Henshaw R., Seeger L. i in., Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study, The Lancet Oncology, 2013 14 (9) (pp 901-908)
Martin-Broto 2014	Martin-Broto J., Cleeland C., Glare P. i in., Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: Interim results from a phase II study, Acta Oncol. 2014 May 19:1-7
Thomas 2010	Thomas D., Henshaw R., Skubitiz K. i in., Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study, The Lancet Oncology, 2010 11 (3) (pp 275-280)

Analiza ekonomiczna

Caudell 2003	Caudell J., Ballo M., Zagars G.K i in., Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003, 57 (1) (pp 158-165)
Ruka 2010	Ruka W., Rutkowski P., Morynski T. i in., The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone, International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2010, 78 (2) (pp 494-498)

Rekomendacje refundacyjne

PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public summary document. Denosumab, solution for injection, 120 mg in 1.7 mL, Xgeva®, 2013, 1-8. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/denosumab-psd-11-2013.pdf
-----------	---

Inne

MZ 2304015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
------------	---

12. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. Wersja 1.1. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa 05 maja 2015 r.

Załącznik 2. Analiza ekonomiczna. Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie; wersja 1.1. [REDACTED]
Warszawa 05 maja 2015 r.

Załącznik 3. Analiza wpływu na budżet. Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie”; wersja 1.1. [REDACTED]
Warszawa 05 maja 2015 r.

Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna. Xgeva® (denosumab) w leczeniu dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie; wersja 1.1. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa 05 maja 2015 r.