



**Rekomendacja nr 45/2015
z dnia 25 maja 2015 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva,
denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml, 1 fiol.,
we wskazaniu leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem
kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz
olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może
spowodować ciężkie okaleczenie**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml, 1 fiol., EAN 5909990881789 we wskazaniu leczenia dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie, na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także analizę przedstawionych dowodów naukowych, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją produktu Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml, 1 fiol., na proponowanych warunkach.

Z uwagi na brak badań bezpośrednich lub pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej technologii z refundowanym komparatorem lub chociażby z naturalnym przebiegiem choroby, zaopatrywanym dzięki świadczeniom opieki zdrowotnej finansowanym ze środków publicznych, wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii jest mocno ograniczone.

Niska jakość wykorzystanych badań oraz zastosowane techniki analityczne są przyczyną dużej niepewności wyników i wnioskowania na podstawie dostępnych dowodów naukowych. Niepewność potęgują także wątpliwości dotyczące sposobu modelowania. Założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy dla populacji z operacyjną postacią guza olbrzymiokomórkowego wskazują, że stosowanie denosumabu u znacznej ilości pacjentów zapobiegnie zabiegom chirurgicznym, podczas gdy wyniki przedstawionych badań pozwalają jedynie wnioskować, że terapia ta prowadzi do przesunięcia w czasie oraz zmniejszenia ciężkości wykonywanych operacji. Także przyjęte założenie o takiej samej częstości progresji choroby podczas leczenia, jak i po zakończeniu terapii denosumabem wydaje się wątpliwe.



Wartości użyteczności określone dla pacjentów młodych (poniżej 40 r.ż.) nie uwzględniają spadku użyteczności związanego z wiekiem. Także założona jednakowa długość terapii zarówno dla populacji pacjentów z operacyjną, jak i nieoperacyjną postacią GCTB nie wydaje się być właściwa. Modelowanie progresji choroby w populacji nieoperacyjnej uwzględnia dane z badania klinicznego dotyczące najlepszej odpowiedzi na leczenie, co może zawyżać wyniki z uwagi na dyskontynuację pacjentów w badaniu z powodu niezgłaszania się na wizyty kontrolne lub wymagających alternatywnych terapii.

Z uwagi na niewielką populację i szansę na ograniczenie ryzyka okaleczenia osób chorych z rozpoznaniem guza olbrzymiokomórkowego kości, **Prezes Agencji rekomenduje** ewentualne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem dalszego obniżenia ceny (bezpośrednio lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) oraz konieczności monitorowania skuteczności leczenia celem sprawdzenia, w jakim stopniu zastosowanie denosumabu wiąże się z odnoszeniem przez pacjenta korzyści zdrowotnych wynikających z leczenia.

Oszacowania wielkości populacji docelowej oraz koszt jednostkowy terapii wskazują, że obciążenia dla płatnika publicznego nie wydają się być znaczące. Populacja pacjentów, u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości jest niewielka. Z uwagi na charakter choroby, niewielką populację chorych i brak informacji o przebiegu choroby przy aktualnie finansowanych świadczeniach opieki zdrowotnej, wskazane wydaje się objęcie rejestrem wszystkich pacjentów z tą jednostką chorobową.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml, 1 fiol., EAN 5909990881789 w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz lek dostępny w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka polegającą na [redacted]. Proponowana cena zbytu netto to [redacted].

Problem zdrowotny

Opis problemu

Guz olbrzymiokomórkowy (*Giant Cell Tumor of Bone (GCTB)*, łac. *tumor gigantocellularis ossis*)(ICD-10 D48.0) to rzadko występujący śródszpikowy guz niszczący tkankę kości. Występuje u dorosłych pomiędzy 20. a 40. rokiem życia, częściej u kobiet niż u mężczyzn. Guz olbrzymiokomórkowy jest niemal zawsze zmianą łagodną, ale charakterystyczny jest dla niej nieprzewidywalny przebieg. Jest pierwotnym, osteolitycznym nowotworem kości, z niską tendencją do przerzutów (zwykle są to przerzuty do płuc).

Objawia się poprzez bóle kości i obrzęk. Charakterystyczny jest ból w miejscu, gdzie się pojawiła zmiana, wyraźne pogrubienie kończyny, a czasem nawet patologiczne złamania kości. Ból nasila się przede wszystkim podczas aktywności fizycznej.

Występuje głównie u osób które osiągnęły dojrzałość szkieletową w nasadach kości długich, głównie w dalszej części kości udowej, szczególnie w obrębie stawu kolana, a także w nasadach bliższych piszczeli, bliższej kości ramiennej lub dalszej promieniowej, rzadko w kościach płaskich. Z powodu lokalizacji symptomy guza bywają mylnie uznawane za oznakę zapalenia stawu. Często występuje

ograniczona ruchomość, a w zaawansowanym stadium choroby mogą mieć miejsce złamania patologiczne.

Guz olbrzymiokomórkowy może występować w 3 postaciach:

- I – guz śródkostny, nie powodujący ścieńczenia warstwy korowej (postać łagodna)
- II – guz powodujący ścieńczenie i rozdzienie warstwy korowej (postać aktywna); występuje w 50% przypadków
- III – guz powodujący przebicie warstwy korowej i naciekający tkanki miękkie (postać agresywna), występuje w 25% przypadków.

Rokowanie

Zastosowanie agresywnego leczenia wielolekowego, połączonego z resekcją chirurgiczną, napromienianiem daje 40% - 60% wyleczeń.

Mimo usunięcia guza (leczenie bazuje przede wszystkim na operacji chirurgicznej), mogą pojawić się miejscowe wznovy lub przerzuty do płuc. Częstość wznów miejscowych po leczeniu operacyjnym sięga 20 – 50% w ciągu 2 lat, niezależnie od stopnia zaawansowania guza. Można je leczyć z powodzeniem ponowną resekcją ogniska. Po ich wycięciu rokowania dla chorego są zwykle bardzo dobre. U 5-10% chorych dochodzi do zezłościwienia nowotworu, zaś u chorych poddanych radioterapii zdarza się to nawet u 20%.

Szacowana wielkość populacji, zapadalność, chorobowość

Guz olbrzymiokomórkowy kości stanowi 4-5% pierwotnych guzów kości, ale aż 20% łagodnych nowotworów tej tkanki to właśnie guz olbrzymiokomórkowy.

Guz olbrzymiokomórkowy w około 20% przypadków znajduje się w szkielecie osiowym i miednicy.

W Polsce wyniki szczegółowych badań epidemiologicznych nie są znane.

Ekspert kliniczny wskazuje, że „według danych przedstawionych na kongresie ECCO w 2013 roku zapadalność na GCTB wynosi około 1/mln mieszkańców, co odpowiadałoby około 35 nowych przypadków rocznie w Polsce, z czego do leczenia denosumabem rocznie kwalifikowałoby się 10-15 chorych. Skumulowana częstość GCTB jest wyższa, gdyż śmiertelność w GCTB wynosi około 5%”.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie guza olbrzymiokomórkowego bazuje przede wszystkim na operacji chirurgicznej. W leczeniu typu I i II sugeruje się doszczętne mechaniczne usunięcie drogą frezowania ścian ubytku oraz ich kauteryzację roztworem fenolu lub ciekłym azotem. Do wypełnienia ubytków kostnych używa się przeszczepów kości gąbczastych, litych lub cementu kostnego. W guzach typu III wskazana jest resekcja doszczętna i ewentualna rekonstrukcja sposobem alloplastyki stawu, artrodezy lub przeszczepów unaczynionych.

Przy rozległych zniszczeniach kości z naciekaniem tkanek miękkich jedyną możliwością zapewniającą choremu poruszanie się może być amputacja kończyny i zaprotezowanie. W przypadkach guzów nieoperacyjnych należy rozważyć napromienianie, jednak należy liczyć się wówczas z możliwością zezłościwienia.

Wnioskodawca wybrał radioterapię, jako komparator.

Według aktualnych wytycznych klinicznych u chorych z nieoperacyjnym guzem lub, u których zabieg chirurgiczny wiąże się z okaleczeniem zaleca się denosumab, embolizację, interferon lub peginterferon, a także radioterapię, która związana jest ze zwiększonym ryzykiem uzłościwienia zmiany. U chorych z nieoperacyjnym GCTB, gdy tylko stanie się to możliwe, zaleca się leczenie chirurgiczne zmiany.

Biorąc pod uwagę powyższe, radioterapia powinna być stosowana jedynie w przypadku niepowodzenia tych opcji.

Zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym w Polsce, interferon alfa i peginterferon nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Embolizacja jest to zamknięcie naczyń wykorzystywane w celu odcięcia tkanki od unaczynienia, stosowane na przykład w guzach nowotworowych. Refundacją objęta jest embolizacja w guzach narządowych.

Wobec powyższego technologiami alternatywnymi dla ocenianej substancji czynnej są operacja chirurgiczna i radioterapia.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Xgeva:

- 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.

Wniosek refundacyjny dotyczy objęcia finansowaniem wnioskowanej technologii w drugim z powyższych wskazań rejestracyjnych.

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

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących bezpośrednio denosumab stosowany w leczeniu GCTB z komparatorem, który wybrał do analizy.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przeprowadzono zatem na podstawie włączonych do analizy wnioskodawcy dwóch niezakończonych badań jednoramiennych otwartych II fazy (Thomas 2010, Chawla 2013), dotyczących stosowania denosumabu u osób z nawrotowym lub nieoperacyjnym guzem olbrzymiokomórkowym kości lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie:

- ocenionych na 6-7/8 punktów w skali NICE oraz po 3 gwiazdki w skali NOS za dobór próby i punkt końcowy;
- przeprowadzonych na próbie 319 pacjentów; (do badania Chawla 2013 włączono dorosłych i młodzież (≥ 12 lat), która osiągnęła dojrzałość szkieletową; w badaniu *Chawla 2013* populacja podzielona na grupy:
 - grupa I – pacjenci niekwalifikujący się do operacji (z nieoperacyjnym GCTB) (GCTB kręgosłupa, występujące przerzuty, w tym do płuc).
 - grupa II – pacjenci z planowaną operacją (z operacyjnym GCTBi), wiążącą się ze znacznym kalectwem, np. resekcja stawu, amputacja kończyny, amputacja międzybiodrowo-brzuszną.
 - grupa III – pacjenci z wcześniejszego badania Thomas 2010 (dotyczącego leczenia GCTB denosumabem).
- okres obserwacji: obydwa badania niezakończone; dla badania *Thomas 2010* większość pomiarów skuteczności przeprowadzono dla 25 tygodnia leczenia; mediana czasu uczestnictwa w badaniu *Chawla 2013* dla kohorty g1. 13,0 miesięcy, dla kohorty g2. 9,2 miesiąca; dla łącznej populacji wyniosła 10,4 miesięcy;

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, który nie został włączony do oceny, z uwagi na uwzględnienie w nim jedynie wyników badania *Chawla 2013*, bez przedstawienia wyników z publikacji Martin-Broto 2014 oraz z badania *Thomas 2010*.

Wyniki analizy skuteczności

Badanie *Thomas 2010*

- odpowiedź na leczenie – uzyskało 85,7 % pacjentów (okres obserwacji 25 tyg.);
- odpowiedź na leczenie w ocenie histologicznej - 100,0%; j.w.;
- odpowiedź na leczenie (brak progresji) w ocenie radiologicznej - 66,7% pacjentów; j.w.;
- korzyść kliniczna - 83,9% (okres obserwacji: brak danych);
- uwapnienie kości - 29,0%, j.w.;
- zmiana stężenia N-telopeptydu (uNTx) w moczu - po 2 miesiącach mediana procentowego obniżenia stężenia względem wartości początkowej wyniosła 71%;
- zmiana stężenia C-telopeptydu (sCTx) w surowicy - po 2 miesiącach mediana procentowego obniżenia stężenia względem wartości początkowej wyniosła 79%.

Badanie *Chawla 2013* (z publikacją *Martin-Broto 2014*)

Grupa I (pacjentów z nieoperacyjnym GCTB):

- u 96% leczonych pacjentów podczas badania nie wystąpiła progresja choroby (mediana czasu do wystąpienia progresji nie została osiągnięta);
- 99% pacjentów uzyskało najlepszą odpowiedź stabilnej choroby lub lepszej:
 - odpowiedź na leczenie: całkowita u 5% pacjentów, częściowa 36%, stabilizacja 58%, progresja u 1% pacjentów; (mediana czasu do całkowitej lub częściowej odpowiedzi - 95 tygodni);
 - korzyść kliniczna odnotowano u 40% pacjentów: redukcja bólu u 28% pacjentów, poprawa ruchomości 22%, poprawa funkcjonowania u 19%;
- ocena zmiany nasilenia bólu: po tygodniu leczenia - 29%; po miesiącu - 42%;
- skumulowany odsetek chorych ze zmniejszonym nasileniem bólu – 77%;
- zmniejszenie nasilenia bólu - u 48% pacjentów;
- zmiana leku przeciwbólowego z silnego na słaby lub brak leczenia przeciwbólowego – 39%;
- mediana czasu do wystąpienia istotnie klinicznego zwiększenia nasilenia bólu, która wyniosła 23,2 miesiące;
- mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu - 30 dni.

Grupa II (pacjentów z operacyjnym GCTB):

- odpowiedź na leczenie: całkowita u 18% pacjentów, częściowa 40%, stabilizacja 41%, progresja wystąpiła u 1%; (mediana czasu do całkowitej lub częściowej odpowiedzi - 28 tygodni);
- wśród pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź całkowita, u żadnego nie nastąpiła następnie progresja ani nawrót choroby;
- korzyść kliniczna odnotowano u 61% pacjentów: redukcja bólu u 50%, poprawa ruchomości 33%, poprawa funkcjonowania u 23%;
- ocena zmiany nasilenia bólu: po tygodniu leczenia - 35%; po miesiącu - 66%
- skumulowany odsetek chorych ze zmniejszonym nasileniem bólu – 79%;
- zmniejszenie nasilenia bólu - u 80% pacjentów;
- zmiana leku przeciwbólowego z silnego na słaby lub brak leczenia przeciwbólowego – 40%
- mediana czasu do wystąpienia istotnie klinicznego zwiększenia nasilenia bólu: nie szacowano;
- mediana czasu do wystąpienia istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu - 15 dni.

W grupie pacjentów z operacyjnym GCTB:

- spośród pacjentów którzy uczestniczyli w badaniu przynajmniej 6 miesięcy 90% nie zostało poddanych w tym czasie (do 6 miesięcy) operacji;
- do czasu przeprowadzenia analizy 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, przy czym 62% z tych pacjentów przeszło zabieg chirurgiczny o mniejszym zakresie, niż wcześniej planowany; 1 pacjent przeszedł zabieg o większym zakresie niż wcześniej planowany.

W retrospektywnej ocenie obrazowej:

- obiektywną odpowiedź (odpowiedź całkowita lub częściowa) odnotowano u 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 68% pacjentów;
- progresja choroby nie wystąpiła u 94% pacjentów;
- mediana czasu do wystąpienia całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wyniosła 28 tygodni.

Ocena bezpieczeństwa

Badanie *Thomas 2010*

- zdarzenia niepożądane ogółem – 89% pacjentów;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem - 13,5% pacjentów;
- zgon - 2,7% pacjentów;
- ból w kończynach - 18,9% pacjentów;
- ból pleców - 10,8% pacjentów;
- ból głowy - 10,8% pacjentów;
- zmniejszenie stężenia wapnia skorygowanego o albuminy poniżej 2,0 mmol/l (1,9 mmol/l) - 2,7% pacjentów;
- obecność przeciwciał wiążących denosumab - 0,0%;
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-5: wystąpiły u 5 pacjentów (przerzuty do płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, złamanie kostki, ból pleców, mięsak kości, duszność, infekcja dolnych dróg oddechowych, nudności). Tylko w przypadku jednego z tych zdarzeń - zwiększone stężenie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej, podejrzewano związek z leczeniem.

Badanie *Chawla 2013*

- wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego odnotowano u 84% pacjentów: ból stawów, ból głowy, ból pleców, ból kończyn, nudności i zmęczenie;
- zdarzenia niepożądane w stopniu 3-4 - 18% pacjentów: hipofosfatemia, anemia, ból pleców i kończyn;
- ciężkie zdarzenia niepożądane – wystąpiły u 9% pacjentów;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – u 5%;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania - u 5%;
- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u > 10% pacjentów: ból stawów u 20%, ból głowy – 18%; nudności – 17%, zmęczenie – 16% i u 15% ból pleców i ból kończyn;
- ponadto u 5% wystąpiła hipokalcemia;
- zgony związane z leczeniem - nie odnotowano.

Według danych z ChPL dla produktu Xgeva:

- bardzo często występuje: biegunka, ból mięśniowo-szkieletowy, duszność;
- często: hipofosfatemia, ekstrakcja zęba, martwica kości szczęki, nadmierna potliwość;
- rzadko: nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, hipokalcemia, atypowe złamania kości udowej.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Komunikat FDA o najczęstszych zdarzeniach niepożądanych odnotowane w badaniach klinicznych:

- występujące co najmniej u 10% chorych: bóle stawów, bóle głowy, nudności, bóle pleców, zmęczenie oraz bóle kończyn;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: martwica kości szczęki oraz zapalenie szpiku kostnego szczęki (0,7% chorych);
- działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia: martwica kości szczęki i ropień zęba (0,7% chorych);
- profil bezpieczeństwa zbliżony u dorosłych i młodzieży;
- hipokalcemia o umiarkowanym nasileniu (skorygowane stężenie wapnia poniżej 8-7 mg/dl lub poniżej 2-1,75 mmol/l) - u 2,6% chorych;
- hipofosfatemia o ciężkim nasileniu (stężenie fosforu poniżej 2-1 mg/dl lub poniżej 0,6-0,3 mmol/l) - u 9,5% chorych;
- martwica kości szczęki potwierdzona u 4 chorych (1,3%) leczonych denosumabem w badaniach klinicznych.

Na wnioskowanie dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ma wpływ:

- brak jakiegokolwiek odniesienia efektów wynikających z zastosowania terapii do naturalnego przebiegu choroby, lub przebiegu choroby zaopatrywanej dzięki świadczeniom finansowanym ze środków publicznych, przez co nie jest możliwe stwierdzenie, czy uzyskane wyniki wpływają na poprawę, czy pogorszenie stanu zdrowia osób z guzem olbrzymiokomórkowym;

- brak badań bezpośrednio porównujących DEN i radioterapię lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego;
- badania wykorzystane w analizie nie mają grupy kontrolnej oraz zaślepienia; różną się kryteriami włączenia;
- badania będące przedmiotem analizy wnioskodawcy oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii nie zostały zakończone;

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, w której zaproponował [REDAKTOWANE].

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono dla porównania stosowania denosumabu z radioterapią z perspektywy płatnika publicznego (która w tym wypadku jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta), w dożywotnym horyzoncie czasowym, z zastosowaniem analizy kosztów-konsekwencji i kosztów-użyteczności, w populacji chorych z nieoperacyjnym GCTB oraz w populacji chorych, u których zabieg chirurgiczny może spowodować okaleczenie (operacyjny GCTB).

Wyniki analizy kosztów - konsekwencji

Populacja pacjentów z nieoperacyjnym GCTB

- 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 [REDAKTOWANE];
- Oszacowana progowa cena zbytu netto dla produktu Xgeva wynosi 1 460,06 zł bez RSS oraz [REDAKTOWANE]

Populacja pacjentów z operacyjnym GCTB

- 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];
- Oszacowana progowa cena zbytu netto dla produktu Xgeva wynosi 1 785,70 zł bez RSS oraz [REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazują, że:

Populacja pacjentów 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].
- oszacowana progowa cena zbytu netto za opakowanie leku Xgeva przy powyższych wartościach ICUR oraz progu opłacalności na poziomie 119 577 zł/QALY wynosi 19 389,39 zł bez RSS oraz [REDACTED]

Populacja pacjentów z operacyjnym GCTB

- terapia DEN jest terapią dominującą zarówno w wariancie bez RSS(-1 124,56 zł/QALY) oraz w wariancie [REDACTED];
- oszacowana przez wnioskodawcę progowa cena zbytu netto za opakowanie leku Xgeva na 10 343,42 zł bez RSS oraz [REDACTED]

Na niepewność oszacowań wyników oceny ekonomicznej wnioskodawcy dla ocenianej technologii wpływ mają poniższe czynniki:

- brak badań klinicznych z randomizacją, brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem, brak jest badań pozwalających na porównanie pośrednie; niska jakość badań wykorzystanych w analizie wnioskodawcy;
- podstawą modelowania w analizie ekonomicznej jest zestawienie skuteczności DEN oraz RTH;
- w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę populacja pacjentów z operacyjnym GCTB poddawana jest nie tylko zabiegowi chirurgicznemu, a także dodatkowo radioterapii, jako leczeniu adjuwantowemu, pomimo, że dla tej populacji w badaniu *Chawla 2013* takiego schematu nie stosowano;
- wyniki niezakończonych badań (i krótkim okresem obserwacji) przełożono na dożywotni horyzont czasowy; oszacowania długości terapii DEN pochodzą z różnych źródeł i są niespójne;
- wykorzystane wskaźniki jakości życia i użyteczności nie dotyczą stricte wnioskowanej populacji, ale populacji chorych na choroby nowotworowe; nie uwzględniono spadku użyteczności związanego z wiekiem;
- przyjęto w analizie, że RTH można powtarzać w przypadku nawrotów miejscowych; tymczasem 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, które wyceniono na podstawie świadczenia poradą w poradni medycyny paliatywnej, nie uwzględniono kosztu leków i zabiegów;

- założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy dla populacji pacjentów operacyjnych zakładają, że leczenie DEN pozwala u znacznej ilości pacjentów zapobiec zabiegowi chirurgicznemu. Wyniki badania *Chawla 2013* wskazują, że stosowanie DEN może złagodzić i odsunąć w czasie interwencję chirurgiczną;
- w modelu wnioskodawcy dla populacji pacjentów operacyjnych przyjęto także częstość progresji po zaprzestaniu leczenia DEN taką samą, jak w trakcie leczenia, co nie wydaje się właściwe;
- wyniki efektywności klinicznej radioterapii zaczerpnięto z publikacji, które nie są danymi najaktualniejszymi, których wiarygodność wewnętrzna i zewnętrzna budzi wątpliwości i pozwala domniemywać o zaniżeniu wyników;
- koszt radioterapii zastosowany w analizie podstawowej wnioskodawcy może być nieco zaniżony z uwagi wykorzystanie danych dotyczących teleradioterapii radykalnej z planowaniem trójwymiarowym podczas, gdy do obecnie stosowanych technik zalicza się m.in. technikę intensywnej modulacji wiązki promieniowania IMRT, czy radioterapię konformalną 3D.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowej technologii nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Przy uwzględnieniu jedynie kosztu leku (DEN) i przyjęciu dla leku dawkowania zgodnego z ChPL oraz kosztów radioterapii, jako świadczenia, wyniki analizy kosztów wskazują, iż stosowanie denosumabu [redacted] jest droższe niż jeden cykl radioterapii (niezależnie od wybranego świadczenia), (z [redacted]), z zarówno bez RSS - [redacted] PLN, jaki i z RSS - [redacted] PLN. (jeden cykl radioterapii kosztuje od 11 700,00 do 16 588,00 PLN):

- dla porównania ze świadczeniem „Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)” cena zbytu netto produktu Xgeva, przy której koszty terapii ulegają zrównaniu wynosi [redacted]
- dla porównania ze świadczeniem „Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki” cena zbytu netto przy której koszty terapii ulegają zrównaniu wynosi [redacted] oraz [redacted]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (która w tym wypadku jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta), w dwuletnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie stanowiska eksperta na [REDACTED].

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wnioskowanym wskazaniu w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę oraz leki stosowane w ramach chemioterapii, w wariantcie [REDACTED].

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

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, iż czas trwania terapii DEN ma duży wpływ na wyniki inkrementalne. [REDACTED].

Agencja wykonała obliczenia własne m.in. przy uwzględnieniu populacji na poziomie równym 15 osób rocznie. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Xgeva, w [REDACTED]. 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: brak finansowania.

Należy mieć na uwadze, że oszacowania obarczone są niepewnością ponieważ:

- wykonano je na modelu wnioskodawcy, którego założenia nie odzwierciedlają praktyki klinicznej dla subpopulacji pacjentów z operacyjnym GCTB (wybór komparatora, niepewność danych dotyczących zużycia zasobów, niepewność dotycząca odsetka pacjentów operacyjnych/nieoperacyjnych w populacji docelowej).
- udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego; ponadto wnioskodawca przyjął, że populacja pacjentów leczona denosumabem będzie pomniejszona o odsetek pacjentów otrzymujących DEN w ramach badania klinicznego.
- założono, że refundacja DEN nastąpi po równo w ramach obydwu wnioskowanych kategorii refundacyjnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, w której zaproponował

Proponowany instrument dzielenia ryzyka zmniejsza ryzyko związane z jednostkowym kosztem terapii, ale wobec niepewności oszacowań zawartych w analizie ekonomicznej może stanowić niewystarczającą obniżkę, aby zapewnić opłacalność terapii w warunkach praktyki klinicznej. Należałoby zatem dążyć do dalszego obniżenia kosztów terapii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił rozwiązanie polegające na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku refundowanego w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii, 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 aktualnie obowiązującym obwieszczeniu refundacyjnym.

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

Objęcie leku Xgeva refundacją ze środków publicznych i równoczesne wprowadzenie rozwiązań wskazanych w analizie racjonalizacyjnej spowoduje w analizowanym horyzoncie czasowym oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii zidentyfikowano rekomendacje trzech organizacji: The National Comprehensive Cancer Network, European Society of Medical Oncology, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej:

- NCCN 2015 - 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 ułożliwienia zmiany - należy ją stosować jedynie u chorych, u których niemożliwe jest stosowanie powyżej wymienionych opcji (denosumab, embolizacja, interferon, peginterferon).
- ESMO 2014 - W leczeniu GTCB 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.
- PTOK 2013 - 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.

W ramach wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną rekomendację - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee:

- PBAC 2013 – 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.

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

- w większości krajów refundacja wynosi 100%;
- lek nie jest refundowany w Chorwacji, na Litwie, i Łotwie oraz w Portugalii.

Produkt jest refundowany Belgii z 80% poziomem refundacji i Słowacji - 87%, ale refundacja nie obejmuje GCTB.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.203(3).2015.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Xgeva, denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml, 1 fiol., EAN 5909990881789 w ramach kategorii dostępności refundacyjnej - lek stosowany w ramach chemioterapii, we wskazaniu określonym stanem klinicznym; Xgeva, Denosumab, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/1,7 ml, 1 fiol., EAN 5909990881789 w ramach kategorii dostępności refundacyjnej - lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę, we wskazaniu określonym stanem klinicznym; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr
2. 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. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku. Analiza weryfikacyjna: Nr: AOTMiT-OT-4350-14/2015.
3. <https://portal.abczdrowie.pl/guz-olbrzymiokomorkowy>.
4. Natasza Socha-Chyryński, http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/nowotwory/guz-olbrzymiokomorkowy-lagodny-nowotwor-kosci_38619.html.
5. dr hab. n.med. Tomasz Jastrzębski, specjalista chirurgii onkologicznej, specjalista chirurgii ogólnej http://www.onkonet.pl/dp_npkosci.html.