



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 306/2020 z dnia 16 listopada roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab) we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 120 mg/1,7 ml, we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak przytarczyc stanowi 0,005% nowotworów złośliwych. Manifestuje się głównie hiperkalcemią, czyli stężeniem wapnia w surowicy $>2,75$ mmol/l (>11 mg/dl), spowodowaną nadmiarem PTH. W ciężkim zespole hiperkalcemicznym występują: zaburzenia czynności nerek (wielomocz, hiperkalciuria, wapnica, kamica nerkowa), utrata łaknienia, nudności, zaparcia, objawy sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, tachykardia, niemiaryowość), objawy nerwowo-mięśniowe (osłabienie mięśni i odruchów ścięgnistych, przemijające porażenie mięśni twarzy), objawy mózgowie (ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, senność, śpiączka).

Wniosek dotyczy pacjentki z rakiem przytarczyc po licznych (10x) paratyreoidektomiach (1993 r., 2006 r., 2010 r., 2013 r., 2014 r. 06 i 09.2015 r.) oraz sternotomii i tumorektomii (02. 2016 r., 05.2016 r., 09.2016 r., 12.2016 r., 02.2017 r.); 19.05-6.07.2017 r. przebyła radioterapię na obszar szyi i śródpiersia górnego do łącznej dawki 66Gy. Obecnie, w badaniach obrazowych bez uchwytnych cech wznowy procesu rozrostowego. Mimo stosowania dwóch leków obniżających kalcemię (cinacalcetu i bisfosfonianu), obserwuje się u chorej wysokie kalcemie zagrażające życiu (powyżej 3 mmol/l).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono 11 publikacji. Osiem artykułów stanowi opisy przypadków (Li 2020, Çalapkulu 2020, Itoshima 2015, Tong 2015, Fountas 2015, Karuppiah 2014, Vellanki 2014 oraz Bowyer 2013), zaś trzy to listy do redakcji (Fountas 2016,



Baretić 2016 oraz Nadarasa 2014). Normalizację kalcemii uzyskano u 5 z 12 pacjentów (42%) w okresie od 3 dnia do 11 miesięcy po rozpoczęciu leczenia denosumabem. U pacjenta Çalapkulu 2020 wprowadzono comiesięczną terapię denosumabem w dawce 120 mg, skojarzoną z cynakalcetem. Po 6 miesiącach leczenia stężenie wapnia drastycznie spadło. Pacjent opisany w artykule Itoshima 2015 przyjmował denosumab w dawce 120 mg raz w miesiącu, przez 3 mies., następnie raz na 2-4 miesiące. Stężenia wapnia uległo normalizacji po 2 miesiącach. W przypadku Tong 2015 wapń uległ normalizacji w 3. dniu leczenia denosumabem (po nieskutecznym leczeniu kalcytoniną). Objawowa hipokalcemia rozwinęła się w 7. dniu i wymagała suplementacji wapnia oraz witaminy D. W publikacjach Fountas 2015 oraz Fountas 2016 udało się uzyskać prawidłowe stężenia wapnia we krwi przez 11 miesięcy leczenia denosumabem (120 mg raz w miesiącu). W przypadku Karuppiah 2014 stosowano 60 mg denosumabu dwa razy w miesiącu, a następnie 120 mg co miesiąc. W wyniku leczenia nastąpiła normalizacja kalcemii w 10 dniu leczenia. W listach do redakcji także opisywano skuteczność terapii denosumabem.

Bezpieczeństwo stosowania

U pacjenta raportowanego w publikacji Li 2020 rozwinęła się ciężka hipokalcemia 13 dni po podaniu początkowej i jedynej dawki denosumabu (120 mg). W publikacji Fountas 2016 wskazano, iż podczas terapii denosumabem nie raportowano działań niepożądanych.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xgeva. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Ponadto, ograniczona ilość i jakość doniesień naukowych (opisy przypadków oraz listy do redakcji) uniemożliwia ocenę relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Xgeva wyniesie: ██████████ PLN brutto. Koszt ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wyniesie 4 163,64 PLN brutto. Z kolei cena leku Prolia, zawierającego tę samą substancję czynną denosumab, wyniesie 4 958,22 PLN brutto (wyliczona na podstawie obwieszczenia MZ). Koszt komparatora – preparatu zawierającego kalcytoninę łososiową – Calcitonin 100, wyniesie 730,08 PLN brutto (wyliczony na podstawie informacji znalezionych w zasobach sieci internetowej). Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych ceny leków (w tym RSS) oraz niepewności odnoszące się do dawkowania (wskazanie off-label).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Rzadkość choroby wskazuje na niewielkie wydatki płatnika.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi brytyjskimi wytycznymi klinicznymi, w ocenianym wskazaniu można zastosować denosumab, bisfosfoniary (np. kwas zoledronowy), kalcytoninę łososiową lub azotan galu. W przewlekłej hiperkalcemii nowotworowej można stosować mitramycynę, która jest skuteczna tylko w niektórych nowotworach (chłoniaki, rak sutka). Praktycznie, technologią alternatywną może być kalcytonina łososiowa, ale działa ona krótko i powoduje anafilaksję, często już po tygodniu stosowania.

Uwaga Rady

Rada uważa, że powinien być stosowany najtańszy preparat denosumabu dostępny w Polsce.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.140.2020 „Xgeva (denosumab) we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0)”. Data ukończenia: 12.11.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Amgen Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Europe B.V. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Europe B.V.