



Opinia nr 152/2020

z dnia 19 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 120 mg/1,7 ml; we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0) w populacji pacjentów po leczeniu chirurgicznym usunięcia gruczołów przytarczyc, po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów i innych finansowanych leków stosowanych w normalizacji kalcemii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 120 mg/1,7 ml; we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0) w populacji pacjentów po leczeniu chirurgicznym usunięcia gruczołów przytarczyc, po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów i innych finansowanych leków stosowanych w normalizacji kalcemii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Odnaleziono 11 publikacji, w tym 8 opisów przypadków (Li 2020, Çalapkulu 2020, Itoshima 2015, Tong 2015, Fountas 2015, Karupiah 2014, Vellanki 2014 oraz Bowyer 2013) oraz 3 opisy przypadków opublikowane jako listy do redakcji (Fountas 2016, Baretić 2016 oraz Nadarasa 2014), dotyczących wnioskowanej technologii.

Podsumowując wyniki przedstawione w odnalezionych dowodach naukowych można wskazać, że 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. Wyniki skuteczności terapii denosumabem przedstawione w opisach przypadków opublikowanych w formie listów do redakcji pozostają spójne z ww.

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

Jednocześnie w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi, a odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Warto podkreślić, że w przypadku analizowanego wniosku zastosowano już leczenie bisfosfonianem i cinacalcetem, jednakże z niepowodzeniem, manifestowanym poprzez utrzymywanie się wysokich wartości wapnia we krwi. Ponadto, zgodnie z ChPL pacjenci leczeni produktem Xgeva nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami. Tym samym finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne pod warunkiem stosowania w populacji pacjentów po leczeniu chirurgicznym usunięcia gruczołów przytarczyc, po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do bisfosfonianów i innych finansowanych leków stosowanych w normalizacji kalcemii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 120 mg/1,7 ml; we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak przytarczyc przypisany jest do kodu ICD-10: C75.0 nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych, gruczoł przytarczowy.

Rak przytarczyc występuje na świecie wyjątkowo rzadko i stanowi tylko 0,005% ogółu nowotworów (opisano dotychczas 400–600 zachorowań), a rozpoznanie ustala się zwykle jedynie w przypadku pojawienia się przerzutów. W przypadku raka główne zagrożenie wiąże się z nasileniem hiperkalcemii, rzadziej z ekspansją nowotworu.

Hiperkalcemia to zwiększenie stężenia wapnia całkowitego w surowicy $>2,75$ mmol/l (>11 mg/dl). Najczęstszą przyczyną hiperkalcemii są nowotwory i nadczynność przytarczyc (~ 90% przypadków), inną przyczyną mogą być zaburzenia endokrynne, stosowanie niektórych leków, przedawkowanie witaminy D lub A, a także nadmierne spożycie wapnia.

Objawy hiperkalcemii nie zawsze są charakterystyczne i mogą dotyczyć wielu układów i narządów. Łagodna hiperkalcemia (<3 mmol/l) może przebiegać bezobjawowo. W cięższym przebiegu występują objawy zespołu hiperkalcemicznego: zaburzenia czynności nerek (wielomocz, hiperkalciuria, wapnica, kamica nerkowa), utrata łaknienia, nudności, zaparcia, objawy sercowo – naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, tachykardia, niemiarywość), objawy nerwowo – mięśniowe (osłabienie mięśni i odruchów ścięgnistych, przemijające porażenie mięśni twarzy), objawy mózgowie (ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, senność, śpiączka).

Częstość zachorowań na raka przytarczyc jest jednakowa u mężczyzn i kobiet, wzrosła w ostatnich latach, według niektórych autorów nawet o 60% w okresie 1988–2003. Zapadalność na świecie na raka przytarczyc wynosi około 5 przypadków na 10 milionów ludności.

Rak przytarczyc nie przebiega agresywnie, jednak ma tendencję do nawrotów i naciekania miejscowego. U ponad 50% chorych istnieje ryzyko nawrotu lub choroby przetrwałej. Rak przytarczyc może również rozprzestrzeniać się drogą krwi lub chłonki, ale zwykle bardzo późno. Przyczyną zgonu, nawet w stadium rozsiewu, jest raczej hiperkalcemia niż progresja nowotworu. Najczęściej nawroty raka stwierdzane są na szyi (66–75%) oraz w śródpiersiu (25%).

Alternatywne technologie medyczne

Oceniany wniosek dotyczy hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc. Jako wcześniejsze leczenie wskazano: 10 paratyreoidektomii, stemotomię i tumorektomię. Ponadto zastosowano radioterapię na obszar szyi i śródpiersia górnego do łącznej dawki 66Gy. W chwili obecnej w badaniach obrazowych bez uchwytnych cech wznowy procesu rozrostowego. Zastosowano dwa leki obniżające kalcemię (cinacalcet i bisfosfonian), jednak obserwuje się wysokie kalcemie zagrażające życiu Ca całk. powyżej 3 mmol/l.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować oceniany denosumab lub bisfosfoniany (np. kwas zoledronowy), kalcytoninę łososiową, azotan galu.

W ocenianym wniosku nie można zastosować terapii kwasem zoledronowym z uwagi na niepowodzenie wcześniejszej terapii bisfosfonianami, manifestowanej poprzez utrzymywanie się wysokich wartości wapnia we krwi powyżej 3 mmol/l. Ponadto jako alternatywną opcję terapeutyczną wykluczono azotan galu z uwagi na fakt, iż jest to terapia obecnie prawie niestosowana w praktyce klinicznej.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że technologię alternatywną dla ocenianej technologii lekowej może stanowić kalcytonina łososiowa.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL (ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*, ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xgeva wskazania rejestracyjne denosumabu stanowią:

- zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym 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.

Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Xgeva.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 11 publikacji:

- 8 opisów przypadków (Li 2020, Çalapkulu 2020, Itoshima 2015, Tong 2015, Fountas 2015, Karuppiah 2014, Vellanki 2014 oraz Bowyer 2013);
- 3 opisy przypadków opublikowane jako listy do redakcji (Fountas 2016, Baretić 2016 oraz Nadarasa 2014).

We wszystkich przytoczonych publikacjach dawkowanie denosumabu wynosiło 120 mg. Czas terapii oraz częstotliwość podawania leku były różne w każdym przypadku. Szczegóły przedstawiono w dalszej części niniejszej opinii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej technologii.

Opisy przypadków

Li 2020

Zgodnie z opisem u pacjenta rozwinęła się ciężka hipokalcemia 13 dni po podaniu początkowej i jedynej dawki denosumabu (120 mg). Zastosowano kalcytriol, by kontrolować hipokalcemię.

Çalapkulu 2020

Zgodnie z opisem u pacjenta wprowadzono comiesięczną terapię denosumabem w dawce 120 mg, skojarzoną z cynakalcetem. Po 6 miesiącach leczenia poziom wapnia drastycznie spadł.

Itoshima 2015

Zgodnie z opisem pacjent przyjmował denosumab w dawce 120 mg raz w miesiącu przez okres 3 miesięcy, następnie częstotliwość zmniejszono do jednorazowego podania raz na 2-4 miesiące. Poziom wapnia uległ normalizacji po 2 miesiącach. Nie obserwowano hipokalcemii, jednak poziom PTH wzrastał.

Tong 2015

Zgodnie z opisem przed terapią denosumabem, pacjentkę leczono kalcytoniną, jednakże bez powodzenia. Następnie zastosowano dawkę 120 mg denosumabu co 4-8 tygodni. Poziom wapnia uległ normalizacji w 3. dniu leczenia. Objawowa hipokalcemia rozwinęła się w 7. dniu i wymagała suplementacji wapniem i witaminą D. Nie podano szczegółów dotyczących czasu trwania hipokalcemii. Prawdopodobnie miała charakter przemijający, ponieważ pacjentka kontynuowała terapię denosumabem, przyjmując dawkę co 4–8 tygodni. Pacjentka zmarła 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki denosumabu.

Baretić 2016

Według opisu u dwóch ocenianych pacjentów nie osiągnięto normokalcemii. Notowano natomiast stopniowy spadek odpowiedzi na leczenie, a zastosowaną dawką denosumabu było 60 mg co 3 miesiące, a następnie 120 mg.

Fountas 2015

Zgodnie z opisem u pacjenta udało się uzyskać prawidłowe wartości poziomu wapnia we krwi przez 11 miesięcy w wyniku zastosowanego leczenia (120 mg denosumabu raz w miesiącu). Niemniej jednak problemem pozostał utrzymujący się wysoki poziom PTH.

Vellanki 2014

W badaniu pacjenta leczono jednorazową 120-miligramową dawką denosumabu, następnie 60 mg substancji podawano w razie potrzeby, później 120 mg co miesiąc. Udało się znormalizować poziom wapnia we krwi, lecz następnie nastąpił nawrót hiperkalcemii, chory kontynuował terapię denosumabem.

Karuppiah 2014

Zgodnie z opisem chory otrzymywał 60 mg denosumabu dwa razy w miesiącu, a następnie 120 mg co miesiąc. W wyniku leczenia poziom wapnia spadł do prawidłowych wartości w 10 dniu leczenia. Nie raportowano hipokalcemii.

Listy do redakcji

Fountas 2016

W publikacji przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (wynoszącego 32 mies.) dotyczące pacjenta opisanego w publikacji Fountas 2015.

Podawanie denosumabu w dawce 120 mg/mies. w połączeniu z cynakalcetem (180 mg/d) spowodowało osiągnięcie i utrzymanie skorygowanego całkowitego stężenia wapnia w surowicy w normalnym zakresie przez okres obserwacji wynoszący 29 miesięcy, pomimo progresji choroby i wzrostu stężenia parathormonu ($> 3\ 935$ pg/ml). W tym okresie stan kliniczny pacjenta pozostawał stabilny i nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane.

Jednakże po tym okresie zaobserwowano znaczny wzrost stężenia wapnia w surowicy ($> 11,8$ mg/dl). Przerwano terapię denosumabem i zastosowano zabieg chirurgiczny okolicy szyi mający na celu zmniejszenie ciężaru guza. Badania histopatologiczne usuniętego guza wykazały masę zgodną z naciekiem raka przytarczyc. Po operacji stężenie PTH spadło do poziomu 1 362 pg/ml, jednak poziom wapnia u pacjenta pozostawał podwyższony pomimo trwającej terapii cynakalcetem.

Ponownie rozpoczęto comiesięczne podawanie denosumabu, w okresie 3 miesięcy poziom wapnia utrzymywał się w normalnym zakresie.

Nadarasa 2014

Zgodnie z przedstawionymi danymi, u dwóch pacjentów zastosowano dawkę 120 mg denosumabu, pierwszy pacjent przyjmował lek raz na miesiąc, a drugi pacjent otrzymał jednorazową dawkę leku. U pierwszego pacjenta poziom wapnia spadł w przeciągu 4 dni i pozostawał na tym samym poziomie przez 4 miesiące. Nie obserwowano objawów hipokalcemii. Z kolei u drugiego pacjenta utrzymanie normokalcemii wymagało podania dodatkowo dawki alfakalcydolu.

Bowyer 2013

Zgodnie z przedstawionymi informacjami u pacjenta nie zaraportowano objawów hipokalcemii w wyniku leczenia denosumabem. Właściwy poziom wapnia utrzymywał się łącznie przez 4 miesiące po zastosowaniu terapii (120 mg denosumabu, w dniach: 1, 8, 15, następnie co miesiąc, później w oparciu o poziom wapnia). Pacjent zmarł w przeciągu roku po rozpoczęciu terapii.

Podsumowanie

Podsumowując wyniki przedstawione w odnalezionych opisach przypadków można stwierdzić, że w żadnej z publikacji nie zidentyfikowano informacji jednoznacznie wskazującej na powodzenie lub niepowodzenie terapii denosumabem. Zgodnie z wynikami opisów przypadków normalizacja poziomu wapnia we krwi po podaniu denosumabu wystąpiła u 5 z 12 pacjentów (42%) w okresie do 11 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (Li 2020, Itoshima 2015, Fountas 2015 <w tym Fountas 2016>, Vellanki 2014, Bowyer 2013).

W dwóch publikacjach raportowano zgony pacjentów (Bowyer 2013, Tong 2015).

Bezpieczeństwo

Tylko w jednym opisie przypadku odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjenta z hiperkalcemią w przebiegu raka przytarczyc.

Zgodnie z publikacją Fountas 2016 podczas terapii denosumabem nie raportowano skutków ubocznych.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnaleziono informację o wycofanym wniosku o rejestrację leku Xgeva (denosumab) w leczeniu hiperkalcemii w chorobach nowotworowych (EMA 2017), w którym podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki badania Hu 2014. W prospektywnym badaniu jednoramiennym wzięło udział 33 pacjentów z nowotworami i hiperkalcemią oporną na bisfosfoniany. Brak informacji czy w badaniu wzięli udział pacjenci z rakiem przytarczyc. Z badania wykluczano pacjentów z łagodną nadczynnością przytarczyc. Pacjenci otrzymywali podskórną 120 mg denosumabu w dniu 1., 8., 15., 29., a następnie co cztery tygodnie. Do 10. dnia terapii 21 pacjentów (64%) osiągnęło stężenie wapnia w surowicy ≤ 11.5 mg/dl, a 12 (33%) ≤ 10.8 mg/d. Podczas trwania badania 23 pacjentów na 33 (70%) osiągnęło stężenie wapnia w surowicy ≤ 11.5 mg/dl, a 21 (64%) ≤ 10.8 mg/l. Medianę czasu trwania odpowiedzi oszacowano na 104 dni. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było pogorszenie hiperkalcemii (5 pacjentów, 15%) oraz duszności (3 pacjentów, 9%).

Według ChPL Xgeva o bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działaniach niepożądanych należą: ból mięśniowo-szkieletowy (raportowany najczęściej), hipokalcemia, duszność.

W ChPL podano informację, iż po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem); większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Do klinicznych objawów ciężkiej objawowej hipokalcemii należą: wydłużenie odcinka QT, tężyczka, drgawki i zaburzenia świadomości (w tym śpiączka). Do objawów hipokalcemii obserwowanych podczas badań klinicznych należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurcze i skurcze mięśni.

Zgodnie z ChPL pacjenci leczeni produktem Xgeva nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek, nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xgeva. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

Tym samym brak jest możliwości oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących denosumab we wnioskowanym wskazaniu z alternatywną technologią;
- Wszystkie dostępne dowody są klasyfikowane na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT - opisy przypadków, w tym opisy przypadków opublikowane jako listy do redakcji. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością;
- Ogólna liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest niska, co wynika z rodzaju doniesień naukowych dostępnych dla omawianego rozpoznania, jakim jest hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc. Należy mieć również na uwadze, że hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc jest chorobą występującą niezwykle rzadko;
- U pacjentów w analizowanych opisach przypadków często stosowano kilka terapii, niejednokrotnie w skojarzeniu (np. z bisfosfonianami czy cynakalcetem), co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta;
- W opisanych publikacjach nie podawano definicji poprawy klinicznej/odpowiedzi na leczenie (w publikacjach stosowano różnorodne słownictwo, m.in.: „Her condition has remided good”, „indicating nobiochemical response”, czy „decreased dramatically”);
- We wszystkich przytoczonych publikacjach stosowana dawka denosumabu wynosiła 120 mg. Niemniej jednak czas terapii oraz częstotliwość podawania denosumabu były różne w każdym przypadku. W publikacji (Karupiah 2014) podano, iż początkową dawkę stanowiło 60 mg denosumabu, z kolei w publikacji Baretic 2016 podano, iż początkowo stosowano dawkę denosumabu mniejszą niż 120 mg. Ograniczenie analizy może stanowić fakt różnej częstotliwości podawania i ilości cykli leczenia denosumabem w opisywanych publikacjach niż dawkowanie podane w przedmiotowym wniosku;
- Należy zaznaczyć, iż u wszystkich pacjentów w przytoczonych opisach przypadków poza hiperkalcemią w przebiegu raka przytarczyc, diagnozowano także przerzuty (najczęstsze miejsce: płuca oraz kości). W analizowanym wniosku nie podano informacji o występujących przerzutach w przedmiotowej populacji;
- W kilku z włączonych opisów przypadków pacjenci należeli do populacji azjatyckiej (Li 2020, Itoshima 2015, Tong 2015) lub byli pochodzenia latynoskiego (Vellanki 2014);
- W odnalezionych publikacjach nie podawano informacji o przerwaniu leczenia bisfosfonianami przed zastosowaniem denosumabu, co stanowi ograniczenie analizy, z uwagi na fakt, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xgeva pacjenci leczenia denosumabem nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu aktywną technologię alternatywną stanowi kalcytonina łososiowa.

Lek ten historycznie był zarejestrowany w ocenianym wskazaniu, jednak obecnie nie jest zarejestrowany ani finansowany we wnioskowanym wskazaniu. Efektem podania leku jest szybkie obniżenie stężenia wapnia we krwi (w ciągu ok. 4 godzin, w przypadku bifosfonianów — w czasie ok. 48 godzin) dzięki hamowaniu resorpcji kostnej i zwiększeniu wydalania wapnia przez nerki. Podanie kalcytoniny rzadko pozwala jednak na uzyskanie normokalcemii; w dużych dawkach kalcytonina wykazuje także efekt analgetyczny²⁴.

W odnalezionym nieobowiązującym ChPL Calcitonin 100 nie odnaleziono informacji dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kalcytoniny.

W 2012 roku EMA dokonała oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Ponadto w 2012 roku wydano komunikat o wycofaniu z obrotu formy donosowej kalcytoniny, ze względu na zwiększone ryzyko występowania nowotworów po długotrwałym stosowaniu tego leku.

Niemniej w decyzji działającego przy EMA Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z dnia 13 lutego 2013 r. przedstawiono informację, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku pozostaje korzystny wyłącznie w przypadku następujących zastosowań: leczenie choroby Pageta (...), zapobieganie ostrej utracie masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem (...), a także leczenie hiperkalcemii wywołanej przez raka.

CHMP zalecił jednak, aby nawet w tych zastosowaniach kalcytoniny lek był podawany przez najkrótszy możliwy okres w najniższej skutecznej dawce. Komitet utrzymał swoje zalecenia po przeprowadzeniu ponownej oceny.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty stosowania wnioskowanego leku oraz terapii alternatywnej.

Koszt stosowania oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia oraz w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia. Lek Xgeva jest aktualnie refundowany w programie lekowym C.75: „guz olbrzymiokomórkowy kości, w przypadku: dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (ICD-10: D48)”.

Biorąc pod uwagę dawkowanie i planowany okres terapii odpowiadający wnioskowi (3 miesiące) do obliczeń przyjęto zużycie trzech fiolek leku o mocy 120 mg/1,7 ml.

Dodatkowo przedstawiono koszty dla innego leku Prolia, zawierającego denosumab, który jest aktualnie dostępny w refundacji aptecznej we wskazaniach: Osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania oraz Osteoporoza (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Do obliczeń kosztów zastosowania leku Prolia w 3-miesięcznej terapii przyjęto zużycie 6 opakowań leku, ze względu na fakt, iż jedna fiołka (a także jednocześnie jedno opakowanie) leku Prolia zawiera 60 mg substancji czynnej (denosumabu).

W celu odnalezienia ceny komparatora – leku zawierającego substancję czynną kalcytoninę łososiową, przeszukano zasoby sieci internetowej. Odnaleziono ceny różnych produktów leczniczych zawierających kalcytoninę, lecz z uwagi na fakt, iż podane ceny były zbliżone do siebie, do obliczeń przyjęto użycie preparatu Calcitonin 100.

Według informacji zawartych w opracowaniu Szczeklik 2018, kalcytoninę podaje się w dawce 100 IU 2-4 x dzień i.v.). Założono czterokrotne dzienne podanie leku w dawce 100 IU, przez okres 3 miesięcy. Mając na uwadze powyższe informacje obliczono, iż zostaną zużyte 360 ampułki leku w ciągu 3 miesięcy, czyli łącznie 72 opakowania leku (opakowanie zawiera 5 ampułek po 100 IU).

Podsumowując, według wniosku koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Xgeva wyniesie: ████████ PLN brutto i jest ████████ w porównaniu z kosztem oszacowanym na podstawie obwieszczenia (4 163,64 PLN brutto) oraz kosztem oszacowanym na podstawie obwieszczenia dla innego leku zawierającego denosumab (produkt leczniczy Prolia) (4 958,22 PLN brutto).

Koszt 3-miesięcznej terapii stosowania komparatora (kalcytonina łososiowa, produkt leczniczy Calcitonin 100), oszacowany na podstawie informacji odnalezionych w zasobach sieci internetowej, wyniesie 730,08 PLN brutto.

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).

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

Należy zaznaczyć, że brak jest danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 (Polska);
- Cheshire and Merseyside Palliative and End of Life Care Strategic Clinical Network Standards and Guidelines (NWCSCH) 2021 (Wielka Brytania).

Podsumowując, w polskich wytycznych nie odnaleziono informacji dotyczących lekoterapii w przebiegu raka przytarczyc. Natomiast zgodnie z odnalezionymi brytyjskimi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować denosumab, bisfosfoniary (np. kwas zoledronowy, pamidronian, ibandronian), kalcytoninę łososiową lub azotan galu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3107.2020.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 120 mg/1,7 ml; we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości 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) oraz raportu nr OT.422.140.2020 „Xgeva (denosumab) we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0)”, data ukończenia: 12.11.2020 r..