



## Opinia nr 9/2018

z dnia 16 marca 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mimpara (cynakalcect) we wskazaniu: rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią, 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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych Mimpara (cynakalcect) we wskazaniu: rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mimpara (cynakalcect) we wskazaniu: rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią.

Brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych pozwalających na ocenę efektywności cynakalcectu w leczeniu raka przytarczyc z przerzutami do płuc z hiperkalcemią. Dostępne jest tylko jedno badanie dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii, w którym przedstawiono częściowe wyniki badania rejestracyjnego leku Mimpara. Jest to badanie jednoramienne, otwarte, z dostosowaniem dawki leku, do którego włączono 29 pacjentów z rakiem przytarczyc. Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi o co najmniej 1 mg/dl u 62% pacjentów. U pacjentów odpowiadających na leczenie cynakalcectem istotnie statystycznie zmniejszyło się średnie stężenie wapnia w surowicy krwi z  $15,0 \pm 0,5$  do  $11,2 \pm 0,3$  mg/dl. Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w jakości życia.

Przedstawione wyniki wskazują na możliwą skuteczność leku, jednakże w celu pełnej oceny konieczne są badania wyższej jakości. Istotnym ograniczeniem jest także brak oceny przeżycia całkowitego pacjentów.

Warto także wskazać, że nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się stricte do cynakalcectu, jako opcji terapeutycznej w leczeniu raka przytarczyc z przerzutami do płuc



z hiperkalcemią. Jedyne dane wskazujące na możliwość zastosowania wnioskowanej technologii jako opcji terapeutycznej w tym wskazaniu pochodzą z danych literaturowych (Szczeklik 2017).

Ponadto warto zwrócić uwagę na niekorzystne wyniki oceny konkurencyjności cenowej opiniowanego leku, ponieważ na polskim rynku dostępne są obecnie tańsze leki generyczne, zawierające cynakalcet. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego jednego z leków generycznych jest on, podobnie jak oceniana technologia, wskazany do stosowania w zmniejszaniu hiperkalcemii u pacjentów z rakiem przytarczyc.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mimpara (cynakalcet) we wskazaniu: rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) to stan wzmożonego wydzielania parathormonu (PTH), którego przyczyną jest pierwotny defekt komórek przytarczyc, wyrażający się nadprodukcją PTH nieadekwatną do potrzeb ustrojowych i niewrażliwą lub mało wrażliwą na supresyjne działanie hiperkalcemii. Zachorowalność w populacji ogólnej nie jest znana. Szacuje się ją na 4-6/100 000 rocznie (istnieją duże różnice geograficzne). Przyczyną PNP jest najczęściej pojedynczy gruczolak (85%), rzadziej mnogie gruczolaki lub przerost przytarczyc (15%), a bardzo rzadko rak przytarczyc (<1%). Zwiększone autonomiczne wydzielanie parathormonu (PTH) skutkuje hiperkalcemią i hipofosfatemią.

Rak przytarczyc występuje bardzo rzadko, 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 (opisano dotychczas 400–600 zachorowań), wymaga najczęściej wyłącznie leczenia łagodzącego skutki nadmiaru PTH i powinien być leczony wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione dane literaturowe (Szczeklik 2017), wśród alternatywnych terapii możliwych do zastosowania w analizowanym wskazaniu, wymieniają denosumab.

Ponadto w leczeniu farmakologicznym stosuje się uzupełnianie niedoboru witaminy D, bisfosfoniany i uzupełnianie fosforanów. Leczenie operacyjne polega na usunięciu gruczolaka lub raka.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Mimpara (cynakalcet) jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mimpara, wnioskowany lek jest wskazany w leczeniu:

- wtórnej nadczynności przytarczyc
  - dorośli - leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism - HPT) u dorosłych chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) leczonych długotrwale dializą;

- dzieci i młodzież - leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci w wieku 3 lat i starszych ze schyłkową chorobą nerek (ESRD) leczonych długotrwale dializą, u których wtórna nadczynność przytarczyc nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową;
- raka przytarczyc i pierwotnej nadczynności przytarczyc u dorosłych. Zmniejszanie hiperkalcemii u dorosłych pacjentów:
  - z rakiem przytarczyc;
  - z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których ze względu na stężenie wapnia w surowicy krwi (według odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia) wskazana byłaby paratyreoidektomia (operacja usunięcia przytarczyc), ale u których wykonanie takiego zabiegu jest klinicznie niewłaściwe lub jest przeciwwskazane.

Wnioskowane wskazanie (rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią) jest zbliżone do wskazania rejestracyjnego odnoszącego się do zmniejszenia hiperkalcemii u dorosłych pacjentów z rakiem przytarczyc.

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

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie Silverberg 2007:

- Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte, z dostosowaniem dawki leku, przedstawiono częściowe wyniki badania rejestracyjnego dla leku Mimpara (badanie NCT00037518);
- W badaniu NCT00037518 ogółem udział wzięło 46 dorosłych pacjentów, w tym 29 z rakiem przytarczyc i 17 z pierwotną nadczynnością przytarczyc i ciężką hiperkalcemią, u których istniały przeciwwskazania do operacji usunięcia przytarczyc lub operacja zakończyła się niepowodzeniem. Publikacja Silverberg 2007 dotyczy wyłącznie do pacjentów z rakiem przytarczyc;
- Pacjenci przyjmowali cynakalcet przez okres do 3 lat (średnio przez 328 dni w przypadku pacjentów z rakiem przytarczyc i średnio 347 dni w przypadku pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc). Cynakalcet podawano w dawkach w zakresie od 30 mg dwa razy na dobę do 90 mg cztery razy na dobę.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi o  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l);
- Projekt badania obejmował fazę dostosowania dawki (trwającą od 2 do 16 tygodni) oraz fazę podtrzymującą. Wizyty odbywały się co tydzień podczas fazy dostosowania i co 8 tygodni w fazie leczenia podtrzymującego. Pacjenci początkowo otrzymywali cynakalcet w dawce 30 mg dwa razy na dobę (BID). Dawki były zwiększane co 2 -16 tyg, w zależności od poziomu wapnia w surowicy i tolerancji leczenia;
- Dostosowanie dawki przerywano, gdy stężenie wapnia w surowicy wynosiło 10 mg/dl lub mniej, dawka leku wynosiła 90 mg cztery razy na dobę (QID), lub gdy u pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane, uniemożliwiające dalsze zwiększenie dawki;
- Jakość badania oceniono na 6/8 pkt w skali NICE.

#### *Skuteczność*

Ocena skuteczności stosowania cynakalcetu wykazała istotne statystycznie różnice w wynikach względem wartości wyjściowych w zakresie badanych punktów końcowych:

- Po zakończeniu fazy miareczkowania, zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy krwi o co najmniej 1 mg/dl osiągnięto u 62% pacjentów;
- Średnie stężenie wapnia w surowicy zmniejszyło się z  $14,1 \pm 0,4$  do  $12,4 \pm 0,5$  mg/dl (średnia  $\pm$  odchylenie standardowe SE; wynik na granicy istotności statystycznej  $p=0,049$ );
- U pacjentów odpowiadających na leczenie cynakalcetem, tj. doświadczających spadku wapnia w surowicy o co najmniej 1 mg/dl, średnie stężenie zmieniło się z  $15,0 \pm 0,5$  do  $11,2 \pm 0,3$  mg/dl;
- Stężenie fosforu w surowicy zwiększyło się z  $2,4 \pm 0,1$  do  $3,0 \pm 0,2$  mg/dl.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do punktów końcowych: jakość życia oraz średnie stężenie PTH.

### *Bezpieczeństwo*

Wyniki badania Silverberg 2007 wskazują, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to mdłości (66%), wymioty (52%), odwodnienie (24%) i ból głowy (21%). Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane to złamania (21%) i hiperkalcemia (21%). U pięciu pacjentów stwierdzono działania niepożądane leku wymagające wycofania z badania – nudności/wymioty u dwóch oraz po jednym nudności, pokrzywka i hiperkalcemia.

Siedmiu pacjentów zmarło podczas trwania badania lub w ciągu 30 dni od zakończenia podawania leku. Żadnego ze zgonów nie powiązano z otrzymanym leczeniem.

Ponadto zgodnie z ChPL u pacjentów leczonych Mimparą, dorosłych oraz w grupie dzieci i młodzieży, zgłaszano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem zdarzenia związane z hipokalcemią. Objawami hipokalcemii mogą być: parestezje, bóle mięśniowe, skurcze, tężyczka i drgawki. Zmniejszenie stężenia wapnia może również wydłużać odstęp QT, co może powodować wtórne do hipokalcemii wystąpienie komorowego zaburzenia rytmu serca. Zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT i komorowego zaburzenia rytmu serca u pacjentów leczonych cynakalcetem.

Cynakalcet nie jest zalecany niedializowanym pacjentom z przewlekłą chorobą nerek. Badania kliniczne wykazały, że u niedializowanych dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczonych cynakalcetem ryzyko wystąpienia hipokalcemii było większe (stężenie wapnia w surowicy  $< 8,4$  mg/dl [ $2,1$  mmol/l]) w porównaniu z dializowanymi pacjentami leczonymi cynakalcetem, co może być spowodowane niższym początkowym stężeniem wapnia i (lub) diurezą resztkową.

Wg ChPL, na podstawie dostępnych danych dotyczących pacjentów otrzymujących cynakalcet w badaniach kontrolowanych placebo z jednym ramieniem leczenia, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty. Ich nasilenie było łagodne lub umiarkowane oraz miały one charakter przemijający u większości pacjentów. Przerwanie leczenia w wyniku wystąpienia działań niepożądanych było głównie związane z nudnościami i wymiotami. Często występujące działania niepożądane: reakcje nadwrażliwości, jadłowstręt, zmniejszony apetyt, drgawki, zawroty głowy, parestezje, ból głowy, niedociśnienie, zakażenie górnych dróg oddechowych, duszność, kaszel, niestrawność, biegunka, ból brzucha, ból w górnej części brzucha, zaparcia, wysypka, ból mięśni, skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie, hipokalcemia, hiperkalcemia, zmniejszone stężenie testosteronu. Działania niepożądane o nieznanym częstości: nasilenie niewydolności serca, wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenia rytmu serca w wyniku hipokalcemii.

Ponadto zgodnie z ChPL w trakcie stosowania produktu Mimpara po wprowadzeniu go do obrotu zidentyfikowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę. Ponadto w trakcie nadzorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu go do obrotu, u pacjentów z zaburzeniami czynności serca leczonych cynakalcetem zgłaszano pojedyncze, idiosynkratyczne przypadki niedociśnienia i (lub) nasilenia niewydolności serca. Zidentyfikowano działania niepożądane w postaci wydłużenia odstępu QT i komorowych zaburzeń rytmu serca w wyniku

hipokalcemii. Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości występowania ww. działań niepożądanych.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mimpara, wnioskowany lek jest wskazany m.in. w leczeniu raka przytarczyc u dorosłych (zmniejszanie hiperkalcemii u dorosłych pacjentów).

Wnioskowanie wskazanie jest zbliżone do ww. wskazania rejestracyjnego. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, iż lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa jest brak wysokiej jakości badań randomizowanych odnoszących się do wnioskowanej technologii. Do analizy klinicznej włączono tylko jedno badanie jednoramienne, otwarte, z dostosowaniem dawki leku. W ww. publikacji przedstawiono częściowe wyniki badania rejestracyjnego dla leku Mimpara. Oceniany pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy krwi. Badano jakość życia, natomiast nie oceniano przeżycia całkowitego. Reasumując, wiarygodność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy jest ograniczona.

Ponadto odnaleziono prospektywne, jednoramienne badanie Takeuchi 2016, w którym stosowano cynakalcet u pięciu pacjentów z rakiem przytarczyc. Jednakże ww. badanie nie zostało uwzględnione w analizie klinicznej ponieważ uczestniczyła w nim mała liczba pacjentów i było zawężone do japońskiej populacją, co może wpływać na wiarygodność wnioskownia.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w analizowanym wskazaniu dane literaturowe wymieniają substancję czynną denosumab. Odnaleziono informacje dotyczące dwóch produktów leczniczych zawierających denosumab tj. leki Xgeva oraz Prolia.

W przypadku produktu leczniczego Xgeva, na podstawie informacji przedstawionych przez Europejską Agencję Leków (EMA 2017), odnaleziono wyniki badania Hu 2014. W ww. prospektywnym badaniu jednoramiennym wzięło udział 33 pacjentów z nowotworami i hiperkalcemią oporną na bisfosfoniany. Pacjenci otrzymywali podskórnie 120 mg denosumabu w 1., 8., 15., 29. dniu leczenia, a następnie co cztery tygodnie. Do 10. dnia terapii 21 pacjentów (64%) osiągnęło stężenie wapnia w surowicy  $\leq 11.5$  mg/dl, a 12 (33%)  $\leq 10.8$  mg/d. Podczas trwania badania 23 pacjentów (70%) osiągnęło stężenie wapnia w surowicy  $\leq 11.5$  mg/dl, a 21 (64%)  $\leq 10.8$  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%). Jednakże nie przedstawiono informacji, czy w badaniu wzięli udział pacjenci z rakiem przytarczyc. Natomiast z badania wykluczono pacjentów z łagodną nadciśnością przytarczyc.

Natomiast w odniesieniu do leku Prolia odnaleziono informacje nt. profilu bezpieczeństwa. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z ww. produktem leczniczym są bóle mięśniowo-szkieletowe i ból kończyn (występują u więcej niż jednego na dziesięciu pacjentów). U pacjentów stosujących produkt Prolia odnotowano niezbyt częste przypadki zapalenia tkanki łącznej, rzadkie przypadki hipokalcemii, nadwrażliwości, martwicy kości szczęki i atypowego złamania kości udowej.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt netto trzymiesięcznej terapii wynosi [REDAKTOWANE] (10 opakowań leku), tj. [REDAKTOWANE] za opakowanie. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANE]

Lek Mimpara jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”. Cena hurtowa brutto opakowania 28 tab. à 90 mg wynosi 2 020,79 zł.

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia można wskazać inne leki refundowane aktualnie w Polsce:

- produkt generyczny Cinacalcet Bioton, finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” oraz
- alternatywny produkt leczniczy Prolia, zawierający substancję czynną denosumab, dostępny w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna.

Koszt najtańszego refundowanego leku generycznego, Cinacalcet Bioton 28 tab. à 90 mg, wynosi 918,54 zł brutto za opakowanie. Koszt trzymiesięcznej terapii (oszacowany jako koszt 10 opakowań leku) wynosi 9 185,40 zł brutto.

Cena detaliczna leku Prolia (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz. po 1 ml, wynosi 845,48 zł za opakowanie. Koszt trzymiesięcznej terapii wynosi 8 454,80 zł brutto (sposób dawkowania przyjęto na podstawie badania Hu 2014).

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

Populację docelową pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc w powodu raka przytarczyc oszacowano na 19 (min 15, max 23) osób rocznie na podstawie danych epidemiologicznych (za Szczeklik 2017). Wydatki NFZ związane z refundacją leku Mimpara w okresie trzymiesięcznej terapii wyniosą ok. 0,38 (min 0,30, max 0,46) mln zł. Natomiast wpływ na budżet płatnika publicznego w ujęciu rocznym oszacowano na 1,52 (min 1,22, max 1,82) mln zł.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianej technologii (substancja czynna cynakalcet) we wskazaniu: rak przytarczyc z przerzutami do płuc z hiperkalcemią.

Natomiast odnaleziono wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2013), które dotyczą analizowanego wskazania. Zgodnie z wytycznymi, w przypadku raka przytarczyc, główne zagrożenie wiąże się z nasileniem hiperkalcemii, rzadziej z ekspansją nowotworu. Leczenie guzów przytarczyc wymaga operacji o rozległości zależnej od rodzaju patologii — w przypadku gruczolaka konieczne jest wycięcie przytarczycy, a w przypadku hiperplazji należy usunąć 3 przytarczycy z pozostawieniem czwartej (najmniej makroskopowo zmienionej - parathyroidectomy subtotalis) lub usunąć wszystkie przytarczycy i przeszczepić fragment najmniej makroskopowo zmienionej do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego lub ramiennie-promieniowego (parathyroidectomy totalis). W przypadku raka konieczne jest usunięcie w jednym bloku z przytarczą co najmniej pła tarczycy po stronie guza. Rak przytarczyc wymaga najczęściej wyłącznie leczenia łagodzącego skutki nadmiaru PTH i powinien być leczony wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.02.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5866.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego leku Mimpara (cynakalcet) we wskazaniu: rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,

na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 44/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mimpara (cynakalcet) we wskazaniu: rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią oraz raportu nr OT.422.5.2018 Mimpara (cynakalcet) we wskazaniu rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.