



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xgeva (denosumab)
we wskazaniu:

hiperkalcemia
w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0)
Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.140.2020

Data ukończenia: 12.11.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2020 r., poz.695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem 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 2020 r., poz.695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.695) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALP	fosfataza alkaliczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BCE	ekwiwalent kolagenu kostnego (ang. bone collagen equivalent)
bd	brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
Cr	kreatynina (ang. creatinine)
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
DEN	denosumab
DTIC	chemioterapia dakarbazyną
EACR	European Association for Cancer Research
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EBRT	napromienianie wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IS	istotne statystycznie
ISOBM	International Society of Oncology and Biomarkers
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
IU	jednostka międzynarodowa, j.m. (ang. international unit)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

ng/ml	nanogramy na mililitr
NTx	n-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. Collagen Type I Crosslinked N-telopeptide).
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
pg/ml	pikogramy na mililitr
PNP	pierwotna nadczynność przytarczyc
PTH	parathormon (ang. parathyroid hormone)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RANKL	białko uczestniczące w metabolizmie kości, należące do rodziny czynników martwicy nowotworów (ang. Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RT	radioterapia
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
TRACK-5b	fosfataza kwaśna oporna na hamowanie winianem 5b
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 r., poz. 944)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	23
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	25
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	26
6. Konkurencyjność cenowa	29
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
8. Piśmiennictwo	32
9. Załączniki.....	34
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	34

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva we wskazaniu: denosumab w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach.

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „Rak przytarczyc po licznych (10x) paratyreoidektomiach (1993r, 2006 r, 2010 r., 2013 r., 2014 r. 06 i 09.2015) oraz stentotomii i tumorektomii (02. 2016, 05.2016, 09.2016, 12,2016, 02.2017);
- 19.05-6.07.2017 przebyła radioterapię na obszar szyi i śródpiersia górnego do łącznej dawki 66Gy. W chwili obecnej w badaniach obrazowych bez uchwytnych cech wznowy procesu rozrostowego;
- Obecnie mimo stosowania dwóch leków obniżających kalcemię (cinacalcetu i bisfosfonianu) obserwuje się u chorej wysokie kalcemie zagrażające życiu Ca całkow. powyżej 3 mmol/l.”;

Do przedmiotowego wniosku dołączono następującą opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii – dr n. med. Wandy Foltyn:

„Na podstawie danych zawartych we <Wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej> dotyczącego refundacji leku Xgeva dla pacjentki (...), stwierdzam, że w/w wniosek jest uzasadniony medycznie.”

Produkt leczniczy Xgeva nie podlegał ocenie Agencji w wnioskowanym wskazaniu.

Lek Xgeva (denosumab) jest aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości, w ramach chemioterapii.

Problem zdrowotny

Rak przytarczyc po raz pierwszy opisany w 1904 r., 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. Rak przytarczyc wymaga najczęściej wyłącznie leczenia łagodzącego skutki nadmiaru PTH i powinien być leczony wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

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 ścięgniastych, przemijające porażenie mięśni twarzy), objawy mózgowo (ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, senność, śpiączka).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Rak przytarczyc najczęściej doprowadza do pierwotnej nadczynności przytarczyc. W związku z tym jego objawy są związane z nadprodukcją parathormonu (PTH). Zwiększone autonomiczne wydzielanie PTH skutkuje uwalnianiem wapnia z kości. Hiperkalcemia, przekraczająca co najmniej 5-krotnie normę, jest najważniejszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w raku przytarczyc. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest ryzyko rozwinięcia się objawów zespołu hiperkalcemicznego oraz ryzyko zgonu.

Istotność stanu klinicznego została przygotowana w oparciu o informacje przedstawione w rozdziale 2.1 niniejszego opracowania.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono 11 publikacji. Osiem artykułów stanowią opisy przypadków (Li 2020, Çalapkulu 2020, Itoshima 2015, Tong 2015, Fountas 2015, Karuppiah 2014, Vellanki 2014

oraz Bowyer 2013) z kolei trzy (Fountas 2016, Baretić 2016 oraz Nadarasa 2014) zostały opublikowane w postaci listów do redakcji, w odpowiedzi na część odnalezionych opisów przypadków.

We wszystkich przytoczonych publikacjach dawkowanie denosumabu wynosiło 120 mg. Niemniej jednak czas terapii oraz częstotliwość podawania leku były różne w każdym przypadku.

W żadnej z publikacji nie odnaleziono informacji, w której autorzy jednoznacznie wykazywaliby na powodzenie lub niepowodzenie terapii denosumabem. W dwóch publikacjach podano, iż pacjenci zmarli (Bowyer 2013, Tong 2015).

Przegląd odnalezionych literaturowych opisów przypadków wskazuje, iż 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).

Krótką charakterystykę włączonych publikacji przedstawiono poniżej¹:

- U pacjenta raportowanego w publikacji **Li 2020** rozwinęła się ciężka hipokalcemia 13 dni po podaniu początkowej i jedynej dawki denosumabu (120 mg). Zastosowano kalcytriol, by kontrolować hipokalcemię.
- U przedmiotowego pacjenta w publikacji **Çalapkulu 2020** wprowadzono comiesięczną terapię denosumabem w dawce 120 mg, skojarzoną z cynalkacetem. Po 6 miesiącach leczenia poziom wapnia drastycznie spadł.
- Pacjent opisany w artykule **Itoshima 2015** 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.
- W publikacji **Tong 2015** podano, iż przed terapią denosumabem, leczono pacjentkę kalcytoniną², jednakże bez powodzenia. Następnie zastosowano dawkę 120 mg denosumabu co 4-8 tygodni. Wapń 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. Niemniej jednak pacjentka zmarła 6 miesięcy po podaniu pierwszej dawki denosumabu.
- W publikacji **Baretić 2016** podano, iż u dwóch przedmiotowych 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.
- W publikacjach **Fountas 2015** oraz **Fountas 2016** zaraportowano, iż 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.
- W opisie przypadku **Vellanki 2014** podano, iż 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.
- W publikacji **Karuppiah 2014** podawano choremu 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.
- W liście do redakcji **Nadarasa 2014** w dwóch przypadkach zastosowano dawkę 120 mg denosumabu, jednakże pierwszy pacjent przyjmował lek raz na miesiąc, a drugi pacjent otrzymał jednorazową dawkę. 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 w przypadku drugiego pacjenta zaraportowano, iż do utrzymania normokalcemii wymagano podania dodatkowo dawki alfakalcydolu.
- Z kolei w opisie przypadku **Bowyer 2013** 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). Niemniej jednak pacjent zmarł w przeciągu roku po rozpoczęciu terapii.

¹ **Komentarz Analityka Agencji:** Opis włączonych do przeglądu publikacji przygotowano na podstawie informacji zawartych w publikacji Li 2020 (strona nr 3, tabela nr 2), za wyjątkiem publikacji Li 2020 oraz Çalapkulu 2020.

² **Komentarz Analityka Agencji:** Kalcytonina w niniejszym raporcie została wybrana jako komparator dla ocenianej technologii medycznej.

Tylko w jednym opisie przypadku odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjenta z hiperkalcemią w przebiegu raka przytarczyc. W publikacji Fountas 2016 wskazano, iż podczas terapii denosumabem nie raportowano skutków ubocznych.

Relacji 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z odnalezionymi brytyjskimi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować denosumab, bisfosfoniany (np. kwas zoledronowy), kalcytoninę łososiową lub azotan galu. W opracowaniu Szczeklik 2018 wśród możliwych do zastosowania terapii w hiperkalcemii wymienia się także kalcytoninę (w celu zmniejszenia uwolnienia wapnia z kości) oraz bisfosfoniany. Poza tym wskazuje się na podawanie denosumabu. W przewlekłej hiperkalcemii nowotworowej autorzy wymieniają terapię mitramycyną lub azotanem galu.

Przy wyborze alternatywnej technologii medycznej w stosunku do ocenianej pod uwagę nie był brany azotan galu z uwagi, iż jest to terapia obecnie prawie nieużywana w praktyce klinicznej.

W oparciu o załącznik przekazany wraz ze zleceniem MZ, u wnioskowanego pacjenta 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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 oraz 2 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną może stanowić kalcytonina łososiowa.

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 substancję czynną 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).

Wpływu 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. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19.10.2020 r., znak PLD: 4530.3107.2020.AK (data wpływu do Agencji: 20.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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 lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „Rak przytarczyc po licznych (10x) paratyreoidektomiach (1993 r., 2006 r., 2010 r., 2013 r., 2014 r. 06 i 09.2015) oraz stemotomii 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. W chwili obecnej w badaniach obrazowych bez uchwytanych cech wznowy procesu rozrostowego;
- Obecnie mimo stosowania dwóch leków obniżających kalcemię (cinacalcetu i bisfosfonianu) obserwuje się u chorej wysokie kalcemie zagrażające życiu Ca całk. powyżej 3 mmol/l.”;

Do przedmiotowego wniosku dołączono następującą opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii – dr n. med. Wandy Foltyn:

„Na podstawie danych zawartych we ”Wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej„ dotyczącego refundacji leku Xgeva dla pacjentki (...), stwierdzam, że w/w wniosek jest uzasadniony medycznie.”

Produkt leczniczy Xgeva nie podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Lek Xgeva (denosumab) jest aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych we wskazaniu guz olbrzymiokomórkowy kości, w ramach chemioterapii (zał. C.75. Obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r.).

2.1. Problem zdrowotny

Niniejsza ocena dotyczy zastosowania denosumabu w ramach leczenia hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc.

Definicja

Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych, gruczoł przytarczowy (ICD-10: C75.0).

Rak przytarczyc po raz pierwszy opisany został w 1904. 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. Rak przytarczyc wymaga najczęściej wyłącznie leczenia łagodzącego skutki nadmiaru PTH i powinien być leczony wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych.

Źródło: PTOK 2013

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, niemierność), objawy nerwowo – mięśniowe (osłabienie mięśni i odruchów ścięgniętych, przemijające porażenie mięśni twarzy), objawy mózgowo (ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, senność, śpiączka) iCD-10: C75

Źródło: Szczekliak 2018

Epidemiologia

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

Źródło: *Lulsegged 2009*

Rokowanie

Chociaż rak przytarczyc nie przebiega agresywnie, to 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%).

Źródło: *Lulsegged 2009*

Leczenie

Leczeniem zasadniczym raka przytarczyc jest operacyjne usunięcie raka. Gdy operacja jest nieskuteczna lub niemożliwa, stosuje się leczenie farmakologiczne. W przypadku hiperkalcemii w przebiegu raka przytarczyc należy chorego dobrze nawodnić i zastosować bisfosfoniary dożylnie (kwas zoledronowy). Typowo, w miarę postępu choroby, hiperkalcemia staje się oporna na bisfosfoniary. Wówczas stosuje się cynakalcet. W przypadku oporności na bisfosfoniary i cynakalcet – stosuje się denosumab.

Źródło: *Opinia Rady Przejrzystości nr 44/2018 z dnia 15 marca 2018 roku*

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Rak przytarczyc najczęściej doprowadza do pierwotnej nadczynności przytarczyc. W związku z tym jego objawy są związane z nadprodukcją parathormonu (PTH). Zwiększone autonomiczne wydzielanie PTH skutkuje uwalnianiem wapnia z kości. Hiperkalcemia, przekraczająca co najmniej 5-krotnie normę, jest najważniejszą przyczyną chorobowości i śmiertelności w raku przytarczyc. Skutkiem następstw ocenianej choroby jest ryzyko rozwinięcia się objawów zespołu hiperkalcemicznego oraz ryzyko zgonu.

Istotność stanu klinicznego została przygotowana w oparciu o informacje przedstawione w rozdziale 2.1 niniejszego opracowania.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Xgeva]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Xgeva (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 120 mg/1,7 ml; kod EAN: 59099908817891
Wnioskowane wskazanie	Hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0)
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z 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.
Wnioskowane dawkowanie	1 ampułka co 30 dni
Droga podania	Podskórna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Rozpatrywane wskazanie jest wskazaniem pozarejestracyjnym (off-label).

Komentarz Analityka Agencji: Denosumab jest przeciwciałem monoklonalnym (typ białka), które zostało zaprojektowane w taki sposób, aby rozpoznawało określoną strukturę w organizmie określaną jako RANKL

i przyłączało się do niej. RANKL bierze udział w aktywacji osteoklastów – komórek w organizmie, które biorą udział w rozpadzie tkanki kostnej. Wiążąc się z RANKL i blokując go, denosumab ogranicza powstawanie i aktywność osteoklastów. Zmniejsza to stopień utraty kości i utrzymuje ich wytrzymałość, ograniczając w ten sposób prawdopodobieństwo uwalniania wapnia z kości. Jednym z mechanizmów powstawania hiperkalcemii jest uwalnianie wapnia z kości.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia denosumabem pacjentów z hiperkalcemią w przebiegu raka przytarczyc dokonano przeszukiwania w bazie informacji medycznej: PubMed (via Medline). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26 października 2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazie 1 osoba.

Przeprowadzono także wyszukiwanie niesystematyczne, niezależnie od wyników przeglądu systematycznego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.10.2020 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google (<http://google.com>). Zastosowano następujące słowa kluczowe: „denosumab”, „hypercalcaemia” oraz „parathyroid cancer”.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z rakiem przytarczyc z występującą hiperkalcemią	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Denosumab (DEN)	
Komparator (C)	Dowolny	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono pięć publikacji spełniających kryteria włączenia, będące opisami przypadków (Tong 2015, Fountas 2015, Karupiah 2014 oraz Vellanki 2014, Bowyer 2013). Poza tym do niniejszej analizy postawiono włączyć pozostałe odnalezione w wyniku wyszukiwania systematycznego publikacje (Fountas 2016, Baretic 2016 oraz Nadarasa 2014), opublikowane w postaci listów

do redakcji. W ramach powyższych listów przedstawiono opisy przypadków pacjentów z wnioskowanym wskazaniem

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego przy użyciu wyszukiwarki internetowej odnaleziono trzy publikacje naukowe dotyczące wnioskowanej populacji (Li 2020, Çalapkulu 2020, Itoshima 2015), będące także opisami przypadków.

Ograniczenie badań i analizy:

- 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 remined 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 (Karuppiyah 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). We wniosku załączonym do niniejszego zlecenia MZ, nie podano informacji o występujących przerzutach w przedmiotowej populacji;
- W części 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 leczeni denosumabem nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami;

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Opisy przypadków:

Li 2020

40-letni pacjent, z przerzutowym rakiem przytarczyc, po resekcji guza pierwotnego i z przerzutami do płuc, u którego rozwinęła się przewlekła hipokalcemia po podaniu przedoperacyjnej dawki denosumabu.

W 2000 r. u raportowanego pacjenta zdiagnozowano przerzutowego raka przytarczyc. Wówczas stwierdzono podwyższony poziom wapnia całkowitego (12,9 mg/dl)³, PTH (parathormon, ang. parathyroid hormone): (584

³ Wapń całkowity – wartość referencyjna: 2,25–2,75 mmol/l (9–11 mg/dl) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.167.>]

pg/ml)⁴ i kreatyniny (3,2 mg/dl)⁵. Ponadto biopsje wykazały przerzuty do płuc i ostre śródmiąższowe zapalenie nerek. Zaraportowano rodzinne występowanie hiperkalcemii (ojciec i jeden z braci). Wykonano resekcję lewych przytarczyc oraz hemityreoidektomię lewego płata tarczycy. Wykonano także resekcję lewego górnego płata płuca. Po operacji pacjent otrzymał radioterapię (nieznana dawka). Pooperacyjna wartość PTH wynosiła 58 pg/ml, a poziom wapnia w surowicy wyniósł od 7,8 do 8,2 mg/dl. W ciągu następnych 12 lat pacjent nie przestrzegał zaleceń, przez co stężenia wapnia oraz PTH w surowicy stale wzrastały. W międzyczasie badania tomografii komputerowej (CT, ang. computed tomography) ujawniły trzy guzki w prawym płucu. Rozpoczęto terapię cynakalcetem, lecz pomimo leczenia stężenie wapnia i PTH w surowicy nadal rosło (zwiększono dawkę do 90 mg trzy razy dziennie).

W 2012 podczas hospitalizacji badania biochemiczne krwi wykazały następujące wartości: całkowite stężenie wapnia w surowicy krwi: 14,8 mg/dl, całkowite stężenie parathormonu: 2509 pg/ml, poziom fosforu: 3,6 mg/dl⁷, poziom witaminy D: 40,1 ng/ml⁸. Zdecydowano się na podanie denosumabu, poza jego wskazaniami rejestracyjnymi, z uwagi na preferencje pacjenta, w pojedynczej dawce 120 mg. Trzydzieści dni po podaniu denosumabu wystąpiły objawy hipokalcemii, a poziom wapnia spadł do 5,5 mg/dl. Z tego względu podano wlew dożylny z wapnia, a następnie stosowano doustną suplementację wapniem oraz kalcytriolem. Następnie dokonano resekcji przerzutów w prawym płucu, a po operacji poziom PTH spadł z 3065 pg/ml do 144 pg/ml.

Miesiąc po operacji dokonano pomiarów biochemicznych krwi, które wykazały następujące wartości: poziom wapnia spadł do 6,1 mg/dl, wapń zjonizowany do 3,3 mg/dl⁹, a fosforany do 2,9 mg/dl. Cztery lata po operacji poziom PTH pozostawał względnie stabilny, a przeprowadzane badania obrazowe wykazywały stabilne zmiany pooperacyjne bez oznak nawrotu choroby¹⁰. Pacjent nadal wymagał suplementacji kalcytriolem w dawce 0,5 µg dwa do trzech razy dziennie i węglanem wapnia 3000–4000 mg dziennie, aby utrzymać poziom wapnia w surowicy na optymalnym lub stabilnym niskim poziomie. Podczas ostatniej wizyty w kwietniu 2017 r. pacjent nadal przyjmował kalcytriol i wapń.

Galapkuła 2020

61-letni pacjent zgłosił się z dolegliwościami bólowymi w nogach, u którego na podstawie badań stwierdzono liczne zmiany kostne i następnie zdiagnozowano raka przytarczyc. Podwyższony poziom wapnia we krwi u pacjenta leczono denosumabem.

Mężczyzna zgłosił się z powodu rozległego bólu nóg. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono żadnych zmian patologicznych. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały następujące wartości: PTH w surowicy: 2233 pg/ml, wapń: 15,7 mg/dl, całkowita 25-hydroksy witamina D, kalcydiol [25(OH)D] 9,7 ng/ml, fosfataza alkaliczna (ALP): 532 IU/m¹¹, fosfor 2,9 mg/dl i kreatynina 1,99 mg/dl. W badaniu radiologicznym zaobserwowano liczne zmiany w miednicy, czaszce i kościach długich. Badanie ultrasonograficzne szyi wykazało niejednorodny guzek lity z torbielowatymi obszarami o wymiarach 2 × 2 cm w dolnej części lewej tarczycy. Wykryto także zmiany w tylnej części kręgow. Zdecydowano o rozpoczęciu terapii podając dożylnie furosemid oraz kwas zoledronowy. Po obniżeniu poziomu wapnia do 12 mg/dl, wykonano lewostronną hemityreoidektomię i paratyroidektomię. Następnie wykryto raka przytarczyc o wymiarach 20 × 15 mm, zajmującego tarczycę.

Sześć miesięcy później rozpoznano powiększone węzły chłonne szyjne. Po wykonaniu biopsji węzła chłonnego, stwierdzono rozprzestrzenienie się nowotworu złośliwego poprzez naciekanie. Zdiagnozowano nawrót choroby. 19 miesięcy po operacji w prawym dolnym płacie płuca wykryto guzek o średnicy 9 mm, który został następnie wycięty. Stężenie wapnia w surowicy krwi nie ulegało poprawie, pomimo comiesięcznej terapii kwasem zoledronowym. Do leczenia dodano cynakalcet, ale pomimo dawki 90 mg/dobę nie udało się przywrócić właściwego poziomu wapnia. Ponadto zaraportowano zdarzenia niepożądane związane z podaniem większych dawek cynakalcetu. W związku z tym zdecydowano o włączeniu terapii denosumabem, jako comiesięczne

⁴ PTH, parathormon – wartość referencyjna: 1,1–6,7 pmol/l (10–60 pg/ml) (intact, całkowity) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.131>.]

⁵ Kreatynina – wartość referencyjna: 53–115 µmol/l (0,6–1,3 mg/dl) (w surowicy krwi) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.90>.]

⁷ Fosfor – wartość referencyjna: 2,5–4,5 mg/dl [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/pacjent/objawy/176031,hiperfosfatemia>]

⁸ Witamina D, kalcydiol, 25(OH)D – wartość referencyjna: 20–50 ng/ml [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/chapter/B25.QA.1.3.22>.]

⁹ Wapń zjonizowany – wartość referencyjna: 1,0–1,3 mmol/l (4–5,2 mg/dl) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.167>.]

¹⁰ Li 2020: „showed stable post- surgical changes without evidence of recurrent disease”

¹¹ Fosfataza alkaliczna (ALP) – wartość referencyjna: <270 IU/l [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.56>.]

podanie w dawce 120 mg, kontynuując codzienne podanie cynakalcetu w dawce 90 mg. Po 6 miesiącach leczenia denosumabem poziom wapnia drastycznie spadł¹² (10,7 mg/dl). Zaplanowano obserwację pacjenta w następnych 6–12 tygodniach oraz obserwację przerzutów w czasie 3–6 miesięcy.

Itoshima 2015

39-letnia Japonka z przerzutowym rakiem przytarczyc została skierowana do szpitala z powodu częstych epizodów hiperkalcemii.

Pacjentka pięć lat wcześniej poddała się zabiegowi usunięcia lewego górnego gruczołu przytarczycy z powodu pierwotnej nadczynności tego organu. Po serii wykonanych badań stwierdzono obecność raka przytarczyc, co skutkowało wycięciem lewego płata tarczycy z dwustronną dysekcją szyi i wykonaniem naświetlania (nie podano dawki promieniowania). Pomimo tego poziom PTH i wapnia w surowicy stopniowo wzrastał.

Pacjentka po raz pierwszy zgłosiła się z objawami niekontrolowanej hiperkalcemii w wieku 37 lat. W historii rodziny nie stwierdzono przypadków wahań stężenia wapnia. Rok później w wyniku badań histologicznych rozpoznano przerzuty do płuc, które następnie poddano resekcji. Po operacji utrzymywano hiperkalcemię pod kontrolą, stosując standardową terapię (cynakalcet w dawce 75 mg/dzień i miesięczną dawkę 4 mg kwasu zolendronowego). Po zgłoszeniu do szpitala w związku z epizodami niekontrolowanej hiperkalcemii i wykonaniu serii testów laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom wapnia (13,3 mg/dl) i parathormonu (1920 mg/dl) w surowicy oraz fosfatazy kwaśnej odpornej na hamowanie winianem 5b (TRACK-5b) (>1500 mU/dl)¹³, enzymu będącego markerem aktywności osteoklastów i resorpcji kości. Podczas badania CT wykryto 2 cm guz w części krtańowej gardła (ang. hyperpharynx). W celu kontroli hiperkalcemii zwiększono częstotliwość podawania dożylnie kwasu zolendronowego (w przedmiotowej publikacji nie podano o ile zwiększono częstotliwość) oraz podniesiono dawkę cynakalcetu do 200 mg dziennie. Poziom wapnia obniżył się do poziomu 11,8 mg/dl po czym wzrósł do wartości 15,1 mg/dl. W 21 dniu hospitalizacji zlecono zastosowanie denosumabu w dawce 120 mg raz na 4 tygodnie. Poziom wapnia spadł do wartości 10,1 mg/dl w ciągu 10 dni od podania pierwszej dawki i utrzymywał się w granicach 8,5 – 12,6 mg/dl przez 2 miesiące. Dawka cynakalcetu została obniżona do pierwotnej wartości 75 mg/dzień ze względu na skutki uboczne ze strony układu pokarmowego (nie odnaleziono informacji o zmniejszeniu częstości podawania kwasu zolendronowego). Pacjentka otrzymała trzy dawki denosumabu w odstępie 4 tygodniowym. Ze względu na utrzymywanie się poziomu wapnia w wartościach referencyjnych zmniejszono częstotliwość podawania denosumabu co 12 - 15 tygodni. Poziom TRACP-5b obniżył się do wartości 147 mU/dl, co wskazywało na silne zahamowanie gospodarki kostnej, jednak poziom parathormonu wciąż pozostawał podwyższony. Pacjentka pozostawała w dobrym stanie¹⁴. Pacjentka nie wymagała dodatkowego leczenia. Podczas okresowej kontroli, jej część krtańowa gardła i zmiany w płucach powiększyły się, a poziom PTH w surowicy wzrósł do wartości 4130 pg/mL, postanowiono więc o zmniejszeniu odstępów pomiędzy wstrzyknięciami denosumabu co 8 tygodni.

Tong 2015

26-letnia kobieta z rakiem przytarczyc oraz współistniejącą oporną na leczenie hiperkalcemią, leczona denosumabem.

Pacjentka z nawrotowym rakiem przytarczyc po raz pierwszy zgłosiła się w kwietniu 2012 r. Poza tym zdiagnozowano hiperkalcemię z uwagi na podwyższone stężenie wapnia w surowicy 4,0 mmol/l. Stężenie parathormonu było w normie i wynosiło 176 pmol/l. W rodzinie nie występowały zaburzenia metabolizmu wapnia ani choroby przytarczyc. Nie raportowano problemów z głosem (chrypka) czy wyczuwalnego obrzęku szyi. Podczas badania USG szyi zauważono powiększony guzek przytarczyc po prawej stronie o wymiarach 1,5 x 1,6 x 2,4 cm. W maju 2012 roku pacjentka przeszła prawostronną paratyroidektomię, a w rozpoznaniu stwierdzono histopatologicznie nowotwór przytarczyc.

Brak danych obserwacyjnych z następnego roku leczenia pacjentki¹⁵. Po roku pacjentka zgłosiła się ponownie z objawami hiperkalcemii, związaną z bólem szyi i znaczną utratą masy ciała. Tomografia komputerowa szyi i klatki piersiowej wykazała powiększone obustronnie liczne węzły chłonne szyjne. Po operacji pacjentka przeszła prawostronną hemityroidektomię i prawostronną resekcję węzłów chłonnych szyi. Nie mniej jednak po operacji hiperkalcemia wciąż się utrzymywała. Cztery miesiące później powtórnie wykonano badanie CT, które wykazało nawrót choroby. Przeprowadzono trzecią operację. Mimo tego poziom wapnia we krwi pozostawał wciąż

¹² Çalapkulu 2020: „decreased dramatically”

¹³ Fosfataza kwaśna oporna na hamowanie winianem 5b (TRACK-5b) - wartość referencyjna 125 – 420 mU/dl [Itoshima 2013]

¹⁴ Itoshima 2013: „Her condition has remined good.”

¹⁵ Tong 2015: „She was lost to follow-up”

podwyższony. Badania histopatologiczne po dwóch ostatnich operacjach potwierdziły raka przytarczyc z przerzutami do węzłów chłonnych.

W wyniku progresji choroby pacjentka była wielokrotnie hospitalizowana. Poza tym wystąpiły ciężkie powikłania nadczynności przytarczyc, takie jak wapnica nerkowa, kwasica kanalikowa nerkowa, osteoporoza, depresja, epizody ostrego zapalenia trzustki i zaburzenia rytmu serca. W dalszym ciągu stan pacjentki nie ulegał poprawie, stosując standardowe postępowanie w tym wskazaniu, które obejmowało podawanie soli fizjologicznej i częstsze dożylnie podawanie bifosfonianów (zadecydowano ostatecznie o podaniu raz w miesiącu). Pacjentka następnie została poddana hemodializie, dzięki której krótkotrwale obniżono poziom wapnia we krwi. Zadecydowano również o podaniu kalcytoniny podskórną, ale poziom wapnia także nie uległ normalizacji. Następnie wprowadzono terapię doustnym preparatem cynakalcezu i zwiększono dawkę do 90 mg trzy razy dziennie w ciągu 3 miesięcy. Nie uzyskano znaczącej odpowiedzi na leczenie¹⁶.

Następnie zdecydowano o podaniu podskórną denosumabu w dawce 120 mg. W trzecim dniu od rozpoczęcia terapii stężenie wapnia uległo normalizacji oraz dalej spadało dając objawy hipokalcemii. W 7 dni po podaniu denosumabu pacjentka wymagała suplementacji wapniem. Zastosowane leczenie spowodowało poważny niedobór witaminy D (poziom 25(OH)D w surowicy wyniósł 9,23 ng/l). Podano pacjentce doustnie cholekalcyferol w ilości 5000 jednostek dziennie. Pacjentka nie wymagała już leczenia bisfosfonianami.

Baretić 2016 (list do redakcji)

Niniejszy list stanowi odpowiedź na publikację Tong 2015. Zawiera opis doświadczeń autora z pacjentami z rakiem przytarczyc poddanych leczeniu w szpitalu uniwersyteckim w Zagrzebiu.

W przeciągu 10 lat w szpitalu było leczonych 8 pacjentów z rakiem przytarczyc. U 6 z nich (średnia wieku 42-71, mediana wieku 57,5) następował długi okres remisji po operacji (nie podano dokładnego czasu bez nawrotu choroby), jednak u dwóch kobiet (w momencie diagnozy 31 i 32 lata) choroba przebiegała niekorzystnie, poza bezobjawową osteoporozą, pojawiły się objawy związane z hiperkalcemią i nadczynnością przytarczyc. Obie pacjentki zostały poddane pięciu operacjom, podczas których usunięto rozległe zmiany znajdujące się na obu płatach tarczycy wraz z otaczającymi je guzkami limfatycznymi. W przeciwieństwie do innych pacjentów, po operacji kobiety nie miały klinicznych objawów hipokalcemii i nie było potrzeby stosowania dożylną suplementacji wapnia (nie podano informacji o poziomie wapnia we krwi u pacjentek). Od tego momentu, pacjentki sporadycznie były leczone dożylnie bisfosfonianami (brak informacji o dawkach zastosowanych iniekcji, zarówno kwasem pamidronowym, jak i kwasem zoledronowym), jednak efekty działania bisfosfonianów nie były obserwowane.

Następnie pacjentki potrzebowały większych dawek w krótszych odstępach czasu (nie podano dokładnych dawek i czasu leczenia). Kolejnym postępowaniem w leczeniu było podanie cynakalcezu. Jako terapię wspomagającą u jednej z pacjentek wykonano naświetlanie szyi (nie znaleziono informacji o dawce promieniowania), u drugiej zaś naświetlanie miały zostać wykonane w bliskiej przyszłości (nie podano informacji o powodzie niewykonania naświetlania). Hiperkalcemia pozostawała trudna do kontrolowania, pomimo zastosowania skojarzonej terapii złożonej z: dożylnie podawanych bisfosfonianów, maksymalnej dawki cynakalcezu i diuretyku pętlowego (brak informacji precyzyjnej podawanie niniejszego leku). Ostatecznie do terapii został dołączony denosumab, początkowo w niższej dawce 60 mg (nie znaleziono informacji o czasie stosowania terapii). Podawanie denosumabu było dostosowywane do obecnego poziomu wapnia w surowicy krwi. Gdy efekt działania denosumabu nie był widoczny, podjęto decyzję o zwiększeniu częstości podawania denosumabu. Zastosowano najwyższą dawkę 120 mg, jednak dalej efektywność leku stopniowo spadała.

W momencie sporządzania niniejszego listu, choroba u jednej pacjentki była rozpoznana od 7 lat, a u drugiej od 1 roku. U żadnej pacjentki nie rozwinęły się przerzuty, hiperkalcemia pozostawała najważniejszym problemem. Pomimo zastosowania wspomnianych terapii, poziom wapnia u pacjentek pozostawał wysoki (nie podano informacji o wartości wapnia w surowicy krwi pacjentek).

Fountas 2015

Opis przypadku dotyczący pacjenta z rakiem przytarczyc z nawracającą hiperkalcemią.

W 2002 r., u 59-letniego wówczas mężczyzny z hiperkalcemią stwierdzono pierwotną nadczynność przytarczyc, w badaniu USG wykazano powiększoną prawostronną dolną przytarczycę. Przeprowadzono resekcję guza, w badaniu histopatologicznym wykazano raka przytarczyc.

Cztery lata później (w 2006 r.) u pacjenta doszło do nawrotu nadczynności przytarczyc z podwyższonym poziomem wapnia i parathormonu. Ponownie zastosowano leczenie chirurgiczne, które obejmowało resekcję

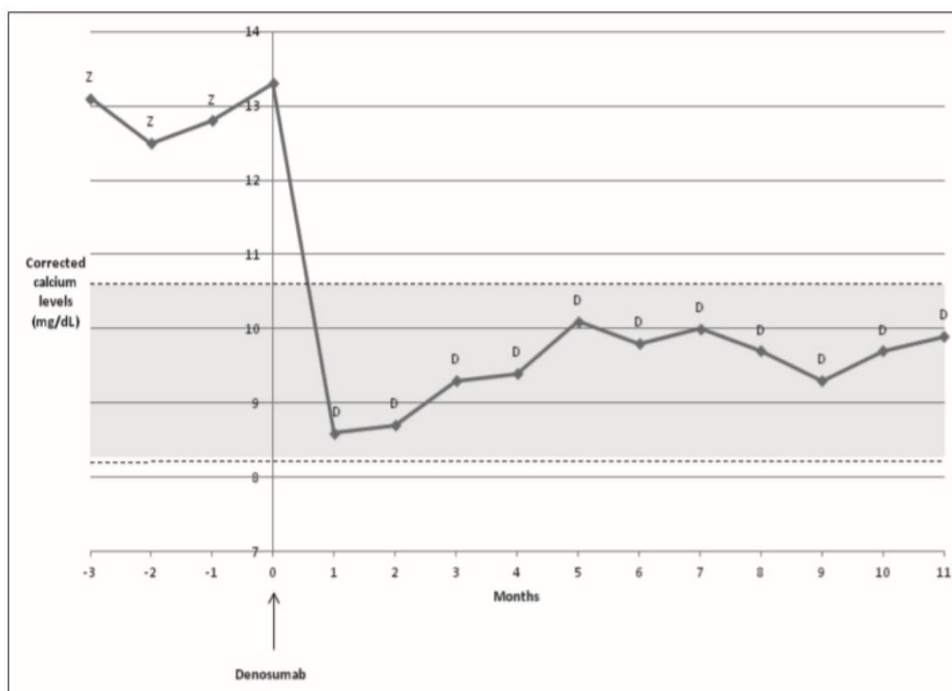
¹⁶ Tong 2015: „without much response”

2 gruczołów przytarczyc z całkowitą tyreoidektomią oraz resekcją węzłów chłonnych w rejonie prawej strony szyi. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność 2 zmian przerzutowych w obrębie prawego płata tarczycy oraz 1 przerzutowej zmiany w węzłach chłonnych. Po zastosowanym leczeniu poziom wapnia oraz PTH w surowicy powrócił do normy.

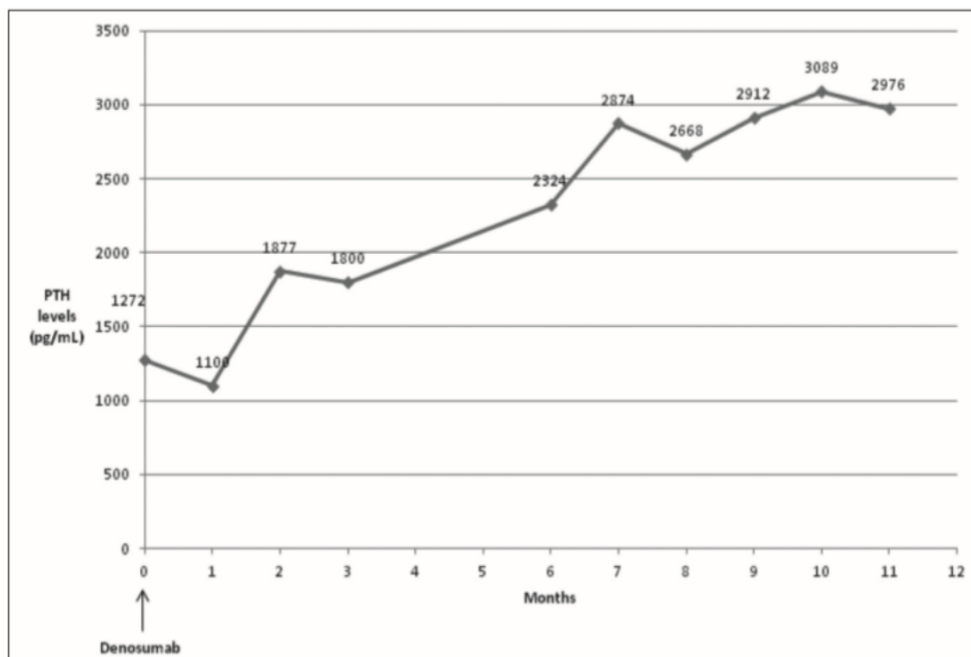
W 2009 r. u pacjenta stwierdzono nawracającą hiperkalcemię: całkowite skorygowane stężenie wapnia w surowicy wynosiło 11 mg/dL (norma: 8,2-10,6 mg/dL), a PTH: 96 pg/mL (norma: 12-65 pg/mL). Na podstawie przeprowadzonych badań nie było możliwości lokalizacji choroby przerzutowej, jednakże ze względu na stale podwyższone w surowicy stężenie wapnia i PTH rozpoczęto terapię cynakalcetem (dawka: 60 mg/d). Zastosowane leczenie spowodowało redukcję stężenia wapnia do górnej granicy normy oraz dalszy wzrost PTH.

W styczniu 2011 r., pomimo terapii cynakalcetem u pacjenta ponownie stwierdzono hiperkalcemię (całkowite skorygowane stężenie wapnia w surowicy: 11,4 mg/dL, PTH: 246 pg/mL) oraz epizod kolki nerkowej spowodowany nefrokalcynozą. Zwiększono dawkę cynakalcetu (do 120 mg/d) oraz poddano pacjenta serii badań diagnostycznych. We wrześniu 2011 r. po raz kolejny zwiększono dawkę cynakalcetu (do 180 mg/d), stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie. W 2012 r. w operacji zwiadowczej szyi nie stwierdzono obecności przerzutów.

We wrześniu 2013 r. u pacjenta stwierdzono hiperkalcemię (całkowite skorygowane stężenie wapnia w surowicy: 13,7 mg/dL, bardzo wysokie stężenie PTH: 1 272 pg/mL), oporną na leczenie: dożylnie nawadnianie, terapię cynakalcetem (dawka 270 mg/d) i dożylnie podawanymi bisfosfonianami (kwas zoledronowy w dawce 4 mg). W okresie ostatnich 3 miesięcy pacjent był trzykrotnie hospitalizowany z powodu hiperkalcemii. W przeprowadzonych badaniach wykazano obecność zmian przerzutowych w szyi, płucach, śródpiersi i kościach. Po konsultacji onkologicznej i uwzględniając złe rokowania pacjenta zdecydowano o rezygnacji z podjęcia chemioterapii. Rozpoczęto terapię denosumabem stosowanym w dawce 120 mg/mies. w skojarzeniu cynakalcetem (180 mg/d) w celu leczenia opornej hiperkalcemii. W ciągu 5 dni od rozpoczęcia leczenia denosumabem stężenie wapnia w surowicy pacjenta spadło do poziomu uznawanego za normę (całkowite skorygowane stężenie wapnia 8,6 mg/dl) i pozostawało takie przez cały okres obserwacji wynoszący 11 miesięcy. Stwierdzono natomiast wzrost poziomu PTH. W 11-miesięcznym okresie obserwacji pacjent nie wykazywał żadnych objawów i nie wymagał hospitalizacji.



Rys. 1. Skorygowany poziom wapnia w trakcie leczenia; 0 na osi czasu oznacza rozpoczęcie terapii denosumabem (D – denosumab; Z – kwas zoledronowy) [Fountas 2015]



Rys. 2. Stężenia parathormonu (PTH) w trakcie leczenia denosumabem [Fountas 2015]

Fountas 2016 (list do redakcji)

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

11 lat po wstępnej diagnozie, opisywany pacjent miał oporną hiperkalcemię oraz rozsianą chorobę szyi, śródpiersia, płuc i kości. 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.

Podczas całego okresu obserwacji (32 mies.) u pacjenta nie stwierdzono żadnych powikłań infekcyjnych. Ponadto, w 32-miesięcznym okresie obserwacji nie zaobserwowano u pacjenta złamań kości pomimo niezwykle wysokiego poziomu PTH i obecności wielu przerzutów do kości, co według autorów publikacji, wskazuje, iż denosumab, poza leczeniem hiperkalcemii, może mieć dodatkowe korzyści w ochronie przed utratą masy kostnej wywołaną przez PTH.

Vellanki 2014

Opis przypadku dotyczy 39-letniego mężczyzny pochodzenia latynoskiego, u którego cztery lata wcześniej (w 2009 r.) stwierdzono podwyższony poziom wapnia (20,5 mg/dl) i PTH (2 500 pg/ml).

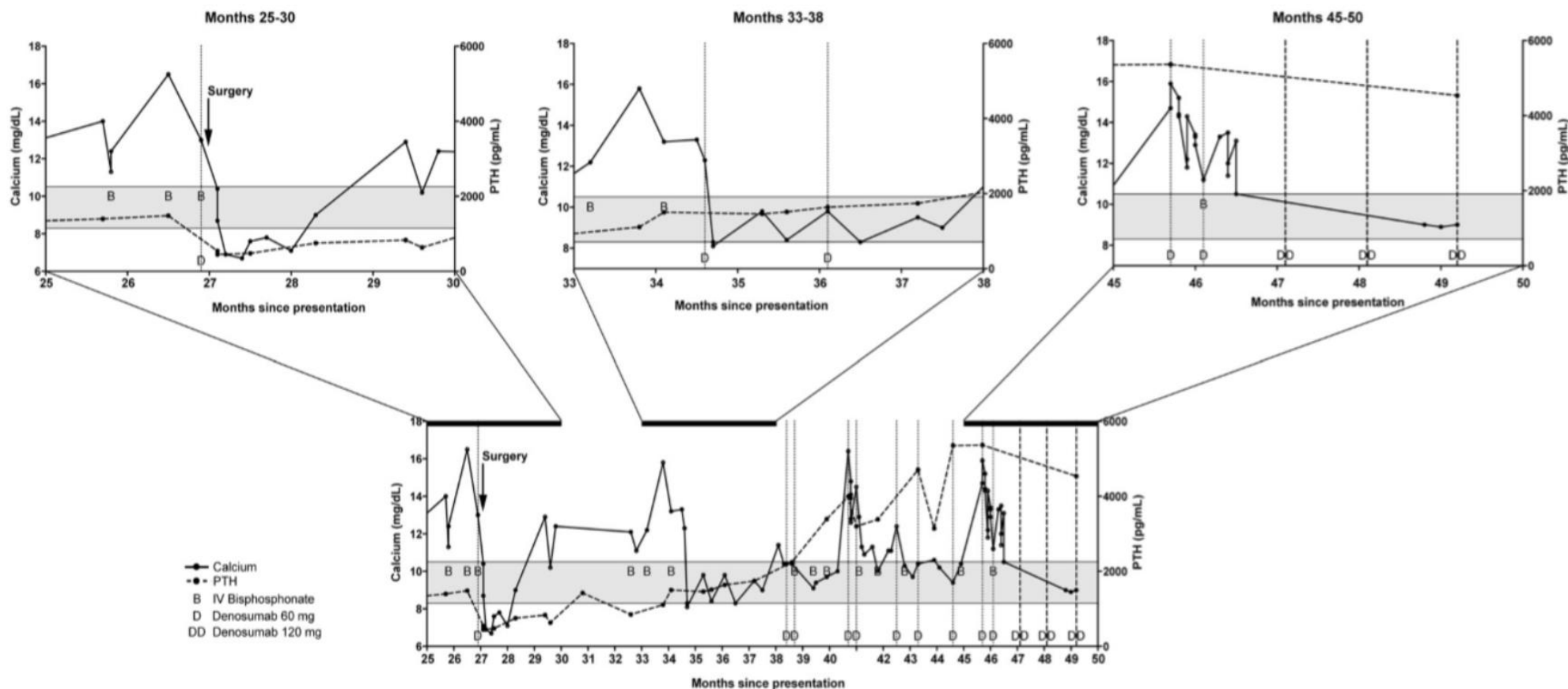
W przeszłości u pacjenta stwierdzono pierwotną nadczynność przytarczyc i przeprowadzono resekcję zmiany uważanej za gruczolaka prawego dolnego obszaru przytarczyc. W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono obecności kamieni nerkowych, podwyższonego poziomu wapnia, guzów szczęki lub nowotworów złośliwych. W USG szyi pacjenta wykazano kilka zmian w obrębie przytarczyc. Ze względu na bardzo wysoki poziom PTH i nawracającą hiperkalcemię podejrzewano raka przytarczyc.

U chorego wykonano ponowną paratyroidektomię, resekcję *en bloc* prawego płata tarczycy oraz resekcję guza w bruzdzie tchawiczo-przełykowej. Analiza histologiczna potwierdziła raka przytarczyc. Śródoperacyjny poziom

PTH obniżył się z 1 692 do 46 pg/ml, a hiperkalcemia ustąpiła. W okresie roku po operacji u pacjenta wzrastał poziom PTH, ale stężenie wapnia znajdowało się w zakresie referencyjnym (8,3–10,5 mg/dl). Tomografia komputerowa szyi, klatki piersiowej, brzucha i miednicy nie wykazała przerzutów.

Pacjent na rok został utracony z obserwacji, ale powrócił do niej w 23 miesiącu, po rozpoznaniu raka przytarczyc z objawami hiperkalcemii oraz stężeniami wapnia i PTH wynoszącymi odpowiednio 19,4 mg/dl i 1 273 pg/ml. Wykonane badania diagnostyczne nie pozwoliły zlokalizować przerzutów. Rozpoczęto terapię pamidronianem (w postaci płynnej, podaż doustna) oraz cynakalcetem, co pozwoliło na stabilizację poziomu wapnia na poziomie 12,1 mg/dl. Kontynuowano leczenie podtrzymujące cynakalcetem. Pomimo to, w ciągu następnych 3 miesięcy (miesiące 24–26) dwukrotnie doszło do nawracającej hiperkalcemii i podwyższonego PTH. W związku z tym, pacjent był hospitalizowany w celu leczenia hiperkalcemii – zastosowano płynoterapię oraz podawano dożylnie pamidronian. W tym czasie dawka cynakalcetu została zmaksymalizowana do 180 mg na dobę. Pod koniec hospitalizacji poziom wapnia uległ obniżeniu, natomiast po zakończeniu hospitalizacji ponownie wzrósł. W badaniach obrazowych wykazano obecność mikroguzków płucnych, z których największe mierzyły 8 mm, oraz trzy nowe zmiany w tkankach miękkich w obrębie śródpiersia górnego i dolnej części szyi. Wykazano zwiększony wychwyty w prawej zmianie nadobojczykowej oraz w lewym płacie tarczycy. Pomimo zastosowanej terapii cynakalcetem oraz dożylnie podawanymi bisfosfonianami i płynami, poziom wapnia u pacjenta pozostawał podwyższony między (od 12,2 do 14,2 mg/dl).

Biorąc pod uwagę oporną na leczenie hiperkalcemię i hipokalcemiczne działanie denosumabu, pod koniec 26 miesiąca obserwacji podano 120 mg denosumabu. W 27. miesiącu u pacjenta przeprowadzono operację eksploracyjną szyi z resekcją guzów z prawej środkowej części szyi, z części prawej nadobojczykowej oraz przedtchawiczej. Po operacji poziom PTH spadł z 1 541 do 590 pg/ml, a hiperkalcemia ustąpiła. Pomimo wysokiego poziomu PTH pacjent doznał epizodu pooperacyjnej hipokalcemii (miesiąc 27.). Według autorów publikacji epizod ten mógł być wynikiem połączonego działania denosumabu oraz pooperacyjnego zespołu głodnych kości (ang. hungry bone syndrome). Następnie, w miesiącach 25-30., kilkakrotnie powracała hiperkalcemia, u pacjenta stwierdzono jedynie ograniczoną i przejściową odpowiedź na leczenie płynoterapią, dożylnie podawanymi bisfosfonianami oraz maksymalną dawką cynakalcetu (240 mg/d). W 31. miesiącu wykazano guzkową masę tkanki miękkiej o średnicy 1,6 cm w prawej dolnej łoży tarczycy, której rozmiar był większy w porównaniu z miesiącem 26., wraz ze wzrostem liczby obustronnych mikroguzków płucnych. Rozpoczęto miesięczną chemioterapię dekarbazyną (DTIC). Jednakże poziom PTH nadal wzrastał, hiperkalcemia stawała się coraz bardziej oporna na leczenie. Podano drugą dawkę denosumabu, po której stężenie wapnia spadło do poziomów między 8,3 a 12,0 mg/dl (miesiące 33–38.). Po przyjęciu denosumabu stężenie wapnia pozostawało w zakresie referencyjnym przez 2-3 miesiące, natomiast PTH pozostawało podwyższone: na poziomie 1 459 pg/ml. Od tego momentu, w razie potrzeby, gdy stężenie wapnia dwukrotnie w ciągu miesiąca przekraczało zakres referencyjny, podawano denosumab w dawce 60 mg. Kontynuowano terapię cynakalcetem w dawce 180 mg/d, dożylnie podawanym raz w miesiącu pamidronianem oraz chemioterapię DTIC. Kontynuowano taki sposób stosowania denosumabu przez kolejne 16 miesięcy, pomimo ciągłego stopniowego wzrostu PTH do miesiąca 47. W tym czasie przerwano terapię DTIC z powodu ciągłego wzrostu PTH i progresji przerzutów. Następnie rozpoczęto comiesięczne podawanie denosumabu w dawce 120 mg, kontynuując jednocześnie stosowanie cynakalcetu (w dawce 180 mg/d). W 50. miesiącu, przy stosowaniu powyższego schematu leczenia (bez dodatkowego podawania bisfosfonianów), stężenie wapnia pozostawało w zakresie referencyjnym, a przez ostatnie 3 miesiące pacjent nie wymagał hospitalizacji z powodu hiperkalcemii.



Rys. 3. Graficzne przedstawienie przebiegu w czasie poziomów Ca (linia ciągła, skala na lewej osi), PTH (linia przerywana, skala na prawej osi) w odniesieniu do podania denosumabu (ilustrowane literą D dla 60 mg i DD 120 mg) i bisfosfonianów (kwas zoledronowy lub pamidronian) (zilustrowane literą B) [Vellanki 2014]

Karuppiah 2014

50-letni mężczyzna został skierowany do Kliniki Endokrynologii z nawrotem objawowej hiperkalcemii. W jego historii choroby występowało podostre pogorszenie czynności nerek, znaczna utrata masy ciała, zaparcia i bóle stawów. Nie stwierdzono wcześniej w historii choroby raka, natomiast w historii rodzinnej były 2 przypadki zgonów z powodu raka jelita grubego i jeden z powodu czerniaka.

U pacjenta stwierdzono podwyższone stężenie wapnia w surowicy wynoszące 3,70 mmol/l oraz stężenie PTH w surowicy wynoszące 177 pmol/l. W badaniach diagnostycznych stwierdzono obecność guza przytarczyc. Bardzo wysokie stężenie PTH i znacznie podwyższone stężenie wapnia z towarzyszącym zajęciem nerek i kości wzbudziło podejrzenie raka przytarczyc. Przeprowadzono lobektomię lewego płata tarczycy, paratyroidektomię oraz usunięto węzeł centralny. Podczas operacji stwierdzono obecność dużego guza śródpiersia o wymiarach ok. 3,0x2,2x1,5 cm, wymagającego środkowej sternotomii. Badania histologiczne potwierdziły jego status jako raka przytarczyc. Płat tarczycy nie wykazywał oznak złośliwości, podczas gdy mały guzek przylegający do tarczycy był zgodny z rozrostem tkanki przytarczyc.

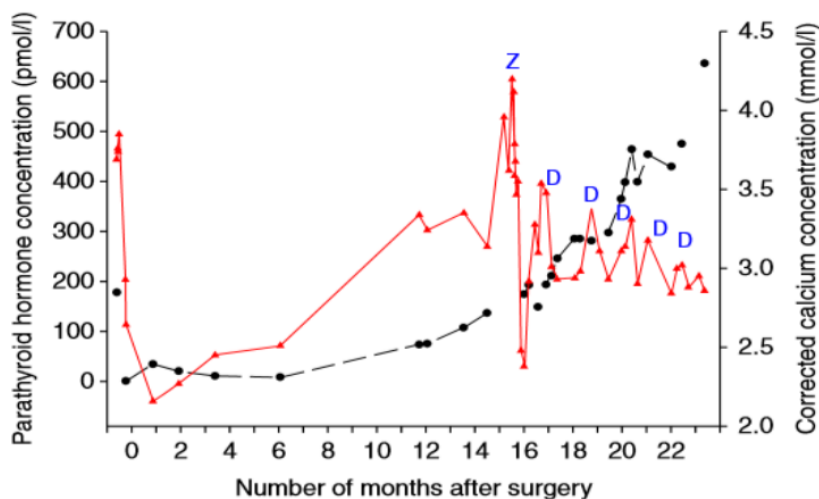
Po operacji stężenie PTH w surowicy spadło natychmiast do 0,3 pmol/l. Po miesiącu stężenie PTH wzrosło do 34,7 pmol/l, ale następnie wykazywały trend spadkowy do 20,2 pmol/l po 2 miesiącach od operacji i 8,2 pmol/l po 8 miesiącach od operacji.

Bezpośrednio po operacji stężenie wapnia wynosiło 2,93 mmol/l i spadło do 2,16 mmol/l po 1 miesiącu od operacji, co zwiększało ryzyko wystąpienia choroby głodnych kości (ang. hungry bone disease). Rozpoczęto suplementację witaminy D i wapnia, jednakże podawanie wapnia przerwano po 2 miesiącach z powodu zwiększonego stężenia wapnia w surowicy pacjenta (stężenie wyniosło 2,45 mmol/l). Przez 8 miesięcy u pacjenta nie występowały żadne objawy choroby, a kalcemia była w normie.

Podczas wizyty kontrolnej, wykazano podwyższone stężenie wapnia w surowicy (do 3,34 mmol/l) oraz PTH (do 73 pmol/l), co sugerowało nawrót raka przytarczyc, jednak kolejne badania nie pozwoliły na lokalizację zmian chirurgicznie resekcyjnych. W związku z tym, zdecydowano się na leczenie hiperkalcemii. Rozpoczęto terapię cynakalcetem w dawce 30 mg/d, dawkę stopniowo zwiększano. Ze względu na wystąpienie żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych, pacjent nie był w stanie tolerować dawki powyżej 30 mg/d, przy której jego stężenie wapnia utrzymywało się na poziomie 3,6 mmol/l.

U pacjenta doszło do przełomu hiperkalcemicznego z bardzo wysokim stężeniem wapnia: 4,2 mmol/l. Zastosowano płynoterapię i dożylnie podawane bisfosfoniany: początkowo pamidronian w dawce 60 mg, a następnie zoledronian w dawce 5 mg. Po terapii zoledronianem, stężenie wapnia początkowo spadło do 2,38 mmol/l, ale po 6 dniach wzrosło do 2,92 mmol/l i do 3,54 mmol/l po 23 dniach od infuzji. W związku z tym, przeprowadzono testy z zastosowaniem denosumabu w dawce 60 mg, podawanego podskórnym w pojedynczej dawce. Stężenie wapnia w surowicy zmniejszyło się z 3,54 do 2,93 mmol/l po 10 dniach od podania pierwszej dawki denosumabu. Jednak po 4 tygodniach wzrosło ono do 3,38 mmol/l. 4 tygodnie później pacjent otrzymał drugą dawkę denosumabu (60 mg), co spowodowało obniżenie stężenia Ca do 2,93 mmol/l. Następnie denosumab podawano podskórnym w dawce 120 mg co 4 tygodnie: po każdym wstrzyknięciu następował spadek stężenia Ca, a następnie powracał on do podwyższonego poziomu, ale maksymalne stężenie wapnia stopniowo się zmniejszało.

Pacjent pozostawał na terapii denosumabem w dawce 120 mg przez 4 tygodnie, stężenie wapnia w surowicy pozostawało stale poniżej 3 mmol/l. Stężenie PTH pozostawało stale podwyższone i miało tendencję wzrostową. Według autorów badania, może to odzwierciedlać zmniejszone hamowanie sprzężenia zwrotnego wapnia w surowicy, które zmniejszyło się jednocześnie z leczeniem. Jednakże autorzy badania podejrzewali, iż jest to głównie spowodowane progresją raka.



Rys. 4 stężenie wapnia u pacjenta (linia ciągła, zamknięte trójkąty - skala na prawej osi) i stężenia parathormonu (linia przerywana, zamknięte kółka - skala na lewej osi) w funkcji czasu trwania w miesiącach po zabiegu (D – denosumab, Z – zoledronian) [Karuppiah 2014]

Nadarasa 2014 (list do redakcji)

Niniejszy list stanowi odpowiedź na artykuł Karuppiah z 2014 roku.

Autor listu przedstawia przypadki dwóch pacjentów leczonych w zakładzie endokrynologii szpitalu w Londynie. Pierwszy pacjent, 77-letni mężczyzna z nawracającą hiperkalcemią (poziom wapnia we krwi 2,73 mmol/l) i podwyższonym poziomem parathormonu (wartość we krwi 16 pmol/l) dwa lata po resekcji złośliwych zmian chorobowych w przytarczycach. Wykonano skaningowy CT i stwierdzono obecność guzka w tchawicy i trzy niewielkie guzki na płucach powiązane z przerzutami. W kolejnych 3 miesiącach hiperkalcemia pogarszała się (przy najwyższym stężeniu wapnia we krwi wynoszącym 3,35 mmol/l pacjent wymagał przyjęcia do szpitala w celu kontroli objawów) jednak wystąpiła niewielka odpowiedź na leczenie cynakalcetem i powtarzanymi infuzjami bisfosfonianów (nie podano informacji o dawkowaniu poszczególnych preparatów). Rozpoczęto terapię denosumabem w dawce 120 mg. W ciągu 4 dni stężenie wapnia we krwi spadło z 3,14 mmol/l do wartości 2,74 mmol/l i utrzymywało się przez 4 miesiące, bez konieczności hospitalizacji pacjenta.

Drugim opisywanym pacjentem był 48-letni mężczyzna z rozwiniętą nawracającą nadczynnością przytarczyc (poziom wapnia we krwi 4,22 mmol/l, poziom parathormonu we krwi 145 pmol/l), dwa lata po usunięciu dużego inwazyjnego raka przytarczyc z szyi i dodatkową radioterapią (nie podano dawki promieniowania). Wcześniej pacjent został poddany usunięciu włókniaka kostniejącego ze szczęki. Nie stwierdzono nawrotu choroby w szyi, jednak po wykonaniu rezonansu magnetycznego zaobserwowano obecność zmian chorobowych w odcinku piersiowym kręgosłupa (T8). Hiperkalcemia pozostawała oporna na leczenie wysokimi dawkami bisfosfonianów i cynakalcetu (nie odnaleziono informacji o dawkach podawanych leków), postanowiono więc o podaniu pojedynczej dawki 120 mg denosumabu. Po tygodniu poziom wapnia spadł do wartości 2,46 mmol/l i poddano pacjenta operacji usunięcia pojedynczego przerzutu w kręgosłupie. Pacjent pozostawał w dobrym stanie¹⁷ i wymagał podawania małej dawki alfakalcydolu w celu utrzymania normokalcemii.

Bowyer 2013

Przypadek 45-letniego mężczyzny z nieoperacyjnym rakiem przytarczyc z przerzutami, obejmującego zagrażającą życiu hiperkalcemię, z brakiem odpowiedzi na standardowe leczenie.

Pacjent zgłosił się ze złamanym obojczykiem. Podczas badania rentgenowskiego zauważono zmianę w obrębie obojczyka, charakterystyczną dla nadczynności przytarczyc. Dalsze badania biochemiczne wykazały podwyższony poziom wapnia w surowicy oraz podwyższony poziom parathormonu, co jednoznacznie wskazywało na pierwotną nadczynność przytarczyc. Kolejne badania wykazały guza w prawym płacie tarczycy oraz zmiany kostne. Nie zaraportowano występowania przerzutów.

Chory następnie przeszedł częściową paratyroidektomię i prawostronną hemityreoidektomię. W badaniu histopatologicznym potwierdzono raka przytarczyc. Po operacji u pacjenta wystąpiła utrzymująca się hipokalcemia będąca następstwem względnej niedoczynności przytarczyc. Poziom wapnia wyniósł wówczas 0,68

¹⁷ Nadarasa 2014: „He remained well”

mmol/l. Zdiagnozowano u pacjenta zespół głodnych kości, będący częstym problemem po paratyroidektomii. Leczenie polegało na podawaniu dużych dawek wapnia doustnie (5,4 g dziennie) i kalcytriolu (0,25 µg trzy razy dziennie). Pooperacyjny poziom PTH utrzymywał się na podwyższonym poziomie – 13,5 pmol/l.

Rok w operacji poziom PTH wzrósł do 52,7 pmol/l. Odstawiono suplementację wapniem z uwagi na pojawienie się hiperkalcemii. Poziom wapnia we krwi wzrósł do 3,11 mmol/l. Pomimo odstawienia suplementacji, hiperkalcemia uległa zaostrzeniu w przeciągu następnych 2 miesięcy. Badania biochemiczne krwi wykazały następujące wartości: wapń – 4,15 mmol/l, PTH – 203 pmol/l i kreatynina 166 µmol/l. Badanie CT wykazało zmiany w obrębie miejsca, poddanego wcześniejszej resekcji. Zdecydowano o ponownym przeprowadzeniu operacji. Po operacji poziom PTH pozostawał wciąż podwyższony i wynosił 112 pmol/l. Hiperkalcemia była trudna do opanowania pomimo dożylnego podawania kwasu zoledronowego (w dawce 4 mg). Następnie stężenie wapnia w surowicy spadło z 3,14 mmol/l do 2,77 mmol/l. Rozpoczęto leczenie cynakalcetem w dawce 30 mg dwa razy na dobę i zwiększano dawkę do maksymalnego poziomu 90 mg cztery razy na dobę. Nie uzyskano znaczącej poprawy stężenia wapnia w surowicy. Ze względu na brak odpowiedzi na leczenie, zdecydowano o zastosowaniu u przedmiotowego pacjenta chemioterapii. Podano dwa cykle z 3-tygodniowym schematem: cyklofosfamid 500 mg/m² w 1. dobie, 5-fluorouracyl 500 mg/m² dziennie w dniach 1-4. i dakarbazylna 200 mg/m² w dniach 1-4. W momencie podania drugiego cyklu, poziom wapnia wyniósł 4,37 mmol/l, a poziom PTH 335 pmol/l, co wskazywało na brak odpowiedzi na leczenie¹⁸. Dodatkowo, poza hiperkalcemią, pacjent raportował polidypsję, anoreksję i dysfunkcję nerek. Kontynuowano otrzymywanie cotygodniowych infuzji bisfosfonianów, ale mimo to poziom wapnia w surowicy nie spadł poniżej 3,0 mmol/l. Następnie zdecydowano o włączeniu denosumabu. W dawce 120 mg podawano substancję podskórną w dniach 1., 8. i 15., a następnie stosowano miesięczną terapię podtrzymującą. Po początkowej dawce poziom wapnia spadł do 2,66 mmol/l do dnia 8. po drugiej dawce, a do dnia 15, jego poziom wapnia uległ normalizacji i wynosił 2,33 mmol/l. W celu monitorowania obrotu kostnego zdecydowano o pomiarze poziomu NTx (n-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I, ang. Collagen Type I Crosslinked N-telopeptide) w moczu. Poziom wyjściowy wynosił 431 nmol ekwiwalentów kolagenu kostnego (BCE)/mmol kreatyniny¹⁹. Do dnia 15 poziom NTx spadł do <20 nmol BCE/mmol kreatyniny, co wskazuje na szybkie zahamowanie obrotu kostnego²⁰. Po dwóch dawkach denosumabu stężenie wapnia w surowicy pacjenta pozostawało w normie przez 4 miesiące. Poziom kreatyniny również spadł do 102 µmol/l. Dalsze leczenie denosumabem miało być stosowane na podstawie wyników poziomu wapnia w surowicy.

Pomimo kontroli poziomu wapnia choroba u pacjenta postępowała, a poziom PTH wzrósł do 433 pmol/l. Stan fizyczny pacjenta pogorszył się w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii, z tego względu wymagał podania kolejnej dawki denosumabu w celu kontroli poziomu wapnia. Pacjent zmarł rok po zdiagnozowaniu przerzutów.

3.2. Dodatkowe informacje

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 tym 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%).

Informacje na podstawie ChPL

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Xgeva do bardzo często (≥ 1/10) występujących działań niepożądanych denosumabu należą:

- ból mięśniowo-szkieletowy (raportowany najczęściej),
- hipokalcemia,
- duszność.

¹⁸ Bowyer 2013: „*indicating nobiochemical response*”

¹⁹ NTx: wartość referencyjna - <65 nmol BCE/mmol kreatyniny [Bowyer 2013]

²⁰ Bowyer 2013: „*indicating rapid suppression of bone turnover*”

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.

Poza tym w ChPL Xgeva podano także specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania w przypadku hipokalcemii:

„Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia produktem XGEVA. Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić (i) przed podaniem pierwszej dawki produktu XGEVA, (ii) w okresie 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki, (iii) jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię (...). Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan pacjenta.

Pacjentów należy zachęcać do zgłaszania objawów wskazujących na hipokalcemię. Jeżeli hipokalcemia wystąpi w trakcie leczenia produktem XGEVA, konieczne może być zastosowanie dodatkowej suplementacji wapnia i dodatkowego monitorowania.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem) (...); większość przypadków występowała w okresie pierwszych tygodni leczenia, lecz mogą one wystąpić także w późniejszym czasie.”

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

4. 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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 03.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): https://ptok.pl/strona_glowna;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/zalecenia-dla-poszczegolnych-nowotworow>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Cancer Organisation: <https://www.europecancer.org/>;
 - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): <https://www.eortc.org/>;
- światowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
 - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>;
 - Endocrine Society: <https://www.endocrine.org/>;

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania. W niniejszym opracowaniu uwzględniono zagraniczne wytyczne i rekomendacje kliniczne opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. W przypadku rekomendacji polskich nie zastosowano powyższego ograniczenia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną polską oraz jedną brytyjską rekomendację.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach układu wewnątrzwydzielniczego</u> <i>Nowotwory przytarczyc</i> W przypadku raka 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 przytarczycze z pozostawieniem czwartej (najmniej makroskopowo zmienionej – ang. parathyroidectomy subtotalis) lub usunąć wszystkie przytarczycze i przeszczepić fragment najmniej makroskopowo zmienionej do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego lub ramiennie-promieniowego (ang. parathyroidectomy totalis), w przypadku zaś raka konieczne jest usunięcie w jednym bloku z przytarczycą co najmniej płata tarczycy po stronie guza. Rak przytarczyc, choroba niezwykle rzadka (opisano dotychczas 400–600 zachorowań), wymaga najczęściej wyłącznie leczenia łagodzącego skutki nadmiaru PTH i powinien być leczony wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych. <i>W niniejszych wytycznych nie odnaleziono informacji dotyczących lekoterapii w przebiegu raka przytarczyc.</i> <i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i></p>
<p>NWCSN 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne postępowania w przypadku hiperkalcemii związanej z przebiegiem raka</u> <i>Monitorowanie hiperkalcemii</i> Bisfosfoniany są syntetycznymi analogami pirofosforanu. Do najczęściej stosowanych bisfosfonianów w praktyce klinicznej w leczeniu hiperkalcemii związanej z rakiem należą: kwas zoledronowy, pamidronian i bandronian. Zdarzenia niepożądane towarzyszące stosowaniu bisfosfonianów obejmują: hipokalcemię, pogorszenie czynności nerek, przemijającą gorączkę, martwicę kości szczęki, atypowe złamanie kości udowej i martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. Monitorowanie stężenia wapnia we krwi należy prowadzić do 7-10 dni po podaniu bisfosfonianów. Poziom wapnia należy sprawdzać ponownie co 3-4 tygodnie lub w przypadku wystąpienia objawów hiperkalcemii. [<i>Poziom 4</i>]</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Kalcytoninę łososiową należy rozważyć do stosowania tylko w wyjątkowych przypadkach, gdy poziom wapnia we krwi jest wyjątkowo wysoki i istnieją wskazania kliniczne do natychmiastowego obniżenia stężenia wapnia w surowicy (np. zaburzenia rytmu serca). [Poziom 3]</p> <p>Zastosowanie kortykosteroidów w ciężkiej hiperkalcemii ogranicza się do leczenia guzów hematologicznych, które wykazują odpowiedź na cytostatyczne działanie steroidów. [Poziom 4]</p> <p>W leczeniu odpornej lub nawracającej hiperkalcemii związanej z rakiem należy rozważyć zastosowanie denosumabu, w przypadku gdy leczenie bisfosfonianami nie doprowadziło do normalizacji stężenia wapnia w surowicy lub gdy istnieje przeciwwskazanie do stosowania bisfosfonianów. [Poziom 3] Denosumab może być potencjalnie przydatny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy mogą nie być w stanie otrzymywać bisfosfonianów. [Poziom 4]</p> <p>W kilku badaniach poza Wielką Brytanią wykazano, że azotan galu ma porównywalną skuteczność do bisfosfonianów w leczeniu hiperkalcemii związanej z rakiem. Jednak podawanie azotanu galu wymaga ciągłej infuzji dożylną przez kilka dni. Terapia nie jest stosowana w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii. [Poziom 4].</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji</i></p> <p><i>Ocena poziomu dowodów: poziom 1+++ wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; poziom 1 + dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; poziom 1 - metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego; poziom 2 ++ wysokiej jakości systematyczne przeglądy kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu; poziom 2 + dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędu; poziom 2 - badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędu, stronniczości oraz znacznym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy; poziom 3 opisy przypadków, poziom 4 opinie ekspertów.</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NWCSCH – Cheshire and Merseyside Palliative and End of Life Care Strategic Clinical Network Standards and Guidelines

Zgodnie z odnalezionymi brytyjskimi wytycznymi klinicznymi²¹ w ocenianym wskazaniu można zastosować denosumab, bisfosfoniany (np. kwas zoledronowy, pamidronian, ibandronian), kalcytoninę łososiową lub azotan galu.

W opracowaniu Szczeklik 2018 wśród możliwych do zastosowania terapii w hiperkalcemii wymienia się kalcytoninę (w celu zmniejszenia uwolnienia wapnia z kości) w dawce 100 IU 2-4 x dzień *i.v.* oraz bisfosfoniany (np. kwas zoledronowy w dawce 4 mg w 50 ml 0,9%NaCl *i.v.* w ciągu 15 min). Poza tym wskazuje się na podawanie denosumabu. W przewlekłej hiperkalcemii nowotworowej autorzy wymieniają terapię mitramycyną (25 ug/kg mc. przez 4-6 h *i.v.* w 0,9% roztworze NaCl) lub azotanem galu (100-2000 mg/m² *i.v.* przez 24 h przez 4-5 kolejnych dni).

Wymieniony w rekomendacji brytyjskiej oraz w opracowaniu Szczeklik 2018 azotan galu nie jest lekiem powszechnie stosowanym w praktyce klinicznej w niniejszym wskazaniu. Wspomniana substancja stosowana była dawniej w celu obniżenia hiperkalcemii przed rozpowszechnieniem się stosowania bisfosfonianów. Obecnie stosowane rzadko, w wypadkach, gdy bisfosfoniany są nieskuteczne lub przeciwwskazane²². Ponadto lek ten wymaga długotrwałego wlewu i cechuje się większą nefrotoksycznością niż bifosfoniany²³. Z uwagi na przestarzałość niniejszej technologii oraz fakt, iż nie jest powszechnie stosowana w praktyce klinicznej, azotan galu nie będzie brany pod uwagę przy wyborze potencjalnego komparatora dla denosumabu.

Kolejnym lekiem wymienianym w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu raka poza przytoczonymi powyżej jest kalcytonina łososiowa. Lek ten historycznie był zarejestrowany w niniejszym wskazaniu, 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 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. Działający przy EMA Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił zatwierdzenie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej

²¹ **Komentarz Analityka Agencji:** w polskich wytycznych nie odniesiono się do lekoterapii w przebiegu raka przytarczyc.

²² **Komentarz Analityka Agencji:** na podstawie: https://www.onkonet.pl/dp_lek_wsp.php

²³ Leppert 2008.

²⁴ Leppert 2008.

spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Komisja Europejska wydała tę decyzję 13 lutego 2013 roku.

Poza tym odnaleziono informację, iż preparaty zawierające kalcytoninę (Miacalic Nasal 200, Calcitonin Jelfa 100) były finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawane w leczeniu osteoporozy po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty w wysokości 30% ceny leku (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku). Obecnie nie znajdują się w wykazie leków refundowanych wg najnowszego obwieszczenia MZ.

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xgeva (denosumab) we wskazaniu hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc (ICD-10: C75.0). Jako wcześniejsze leczenie wskazano: cynaklacet (prawdopodobnie produkt leczniczy Mimpara), a także kwas zoledronowy (prawdopodobnie produkt leczniczy Zomikos).

Zgodnie z załącznikiem przekazanym wraz ze zleceniem MZ, u wnioskowanego pacjenta 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.

Zgodnie z art. 47d ust 1 oraz 2 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną może stanowić kalcytonina łososiowa.

Skuteczność kliniczna komparatora

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

Niemniej jednak w decyzji działającego przy EMA Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) z dnia 13 lutego 2013 r. zawarto następującą informację:

„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.”

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Zważywszy na powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż alternatywną opcję leczenia stanowi obecnie kalcytonina łososiowa (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie otrzymanego zlecenia od MZ oraz na podstawie obwieszczenia MZ (Xgeva, jest aktualnie refundowana w ramach chemioterapii: „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)”, załącznik C.75). Podano również koszty komparatora odnalezione na stronie internetowej: <http://www.osteoporoza.pl/>.

Dodatkowo podano ww. wartości dla leku Prolia, zawierającego tę samą substancję czynną – 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.

Z uwagi na fakt, iż do wskazań zarejestrowanych produktu leczniczego Prolia nie należy leczenie hiperkalcemii, użycie tego leku w niniejszym wskazaniu wiązałoby się z pozarejestrowanym zastosowaniem (off-label).

Powyższe ma również zastosowanie dla produktu leczniczego Xgeva. Niniejsze wskazanie – hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc, nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Xgeva. Stosowanie leku Xgeva w niniejszym wskazaniu będzie wiązało się ze stosowaniem leku off-label.

Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania. Biorąc pod uwagę dawkowanie i planowany okres terapii odpowiadający zleceniu MZ (3 miesiące) do obliczeń przyjęto zużycie trzech fiolek leku o mocy 120 mg/1,7 ml.

Z kolei 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)²⁵.

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).

Należy zauważyć, iż powyższe założenia mogą nie odzwierciedlać stosowanego w praktyce klinicznej dawkowania kalcytoniny, ponieważ w ulotce dołączonej do opakowania produktu leczniczego Calcitonin 100 odnaleziono informację, iż w czasie dłuższego leczenia lekarz dostosowuje dawkę leku, a długość leczenia zależy od wskazań oraz reakcji organizmu pacjenta. Ponadto z uwagi na to, że są dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu podczas długotrwałego stosowania kalcytoniny, czas trwania leczenia zwykle nie powinien przekraczać 3 miesięcy.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej, leku Prolia oraz komparatora.

²⁵ **Komentarz Analityka Agencji:** Według przedmiotowego wniosku dołączonego do zlecenia MZ, sposób dawkowania w niniejszym wskazaniu wynosi: 1 ampułka o mocy 120 mg denosumabu co 30 dni przez 3 miesiące.

Tabela 4. Ceny i koszty produktu leczniczego Xgeva, leku biopododnego Prolia oraz kalcytoniny łososiowej (produkt leczniczy Calcitonin 100)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Xgeva (denosumab)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	1240,74 (netto)	██████ (netto) / ██████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r.	1 387,88 ^B	4 163,64 (brutto) ^B
Prolia (denosumab)		
według obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r.	60 mg/1 ml (opak.: 1 amp.-strz. po 1 ml): 826,37 ^C	4 958,22 (brutto) ^C
Calcitonin 100 (kalcytonina łososiowa)		
według strony: http://www.osteoporoza.pl/	100 IU/1 ml (opak.:5 amp. po 1 ml): 10,14 ^C	730,08 (brutto) ^C

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

^C cena detaliczna

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 substancję czynną 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).

7. 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. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Baretić 2016	Baretić, M. (2016). Is denosumab a long-term option for the treatment of parathyroid carcinoma? QJM, 109(4), 288–288.
Bowyer 2013	Bowyer, S. E., White, A. M., Ransom, D. T., & Davidson, J. A. (2013). Resistant hypercalcaemia in metastatic parathyroid carcinoma. The Medical Journal of Australia, 198(10), 559–561.
Çalapkulu 2020	Çalapkulu M., Gul O. O., Cander S., Ersoy C., Erturk E., Sagiroglu M. F., Saraydaroglu O. Control of Refractory Hypercalcemia with Denosumab in a Case of Metastatic Parathyroid Carcinoma. J Coll Physicians Surg Pak 2020; 30(07):757-759.
Fountas 2015	Fountas, A., Andrikoula, M., Giotaki, Z., Limniati, C., Tsakiridou, E., Tigas, S., & Tsatsoulis, A. (2015). THE EMERGING ROLE OF DENOSUMAB IN THE LONG-TERM MANAGEMENT OF PARATHYROID CARCINOMA-RELATED REFRACTORY HYPERCALCEMIA. Endocrine Practice, 21(5), 468–473.
Fountas 2016	Fountas, A., Tigas, S., & Tsatsoulis, A. (2016). Denosumab is a long-term option for the management of parathyroid carcinoma-related refractory hypercalcemia. QJM, 110(1), 53–54.
Itoshima 2015	Itoshima, S., Yuno, A., Kato, T., Kamada, H., Ikota, A., Usui, T., ... Koizumi, S. (2015). Denosumab for the Treatment of Refractory Hypercalcemia in Metastatic Parathyroid Carcinoma. AACE Clinical Case Reports, 1(2), e141–e144.
Karuppiyah 2014	Karuppiyah, D., Thanabalasingham, G., Shine, B., Wang, L. M., Sadler, G. P., Karavitaki, N., & Grossman, A. B. (2014). Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab. European Journal of Endocrinology, 171(1), K1–K5.
Li 2020	Li Y., Fan C. Y., Manni A., et al. Pitfalls of using denosumab preoperatively to treat refractory severe hypercalcaemia BMJ Case Rep 2020;13:e233665. doi:10.1136/bcr-2019233665.
Nadarasa 2014	Nadarasa, K., Theodoraki, A., Kurzawinski, T. R., Carpenter, R., Bull, J., Chung, T. T., & Drake, W. M. (2014). Denosumab for management of refractory hypercalcaemia in recurrent parathyroid carcinoma. European Journal of Endocrinology, 171(3), L7–L8.
Tong 2015	Tong C. V., Hussein Z., Mohd Noor N., Mohamad M. i Ng W. F. Use of denosumab in parathyroid carcinoma with refractory hypercalcemia. Q J Med 2015; 108:49–50.
Tong 2016	Tong, C. V., Loh, L. T., & Hussein, Z. (2016). Denosumab as a long-term palliative therapy in parathyroid carcinoma. QJM, 110(1), 55–55.
Vellanki 2014	Vellanki, P., Lange, K., Elaraj, D., Kopp, P. A., & El Muayed, M. (2014). Denosumab for Management of Parathyroid Carcinoma-Mediated Hypercalcemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 99(2), 387–390.

Rekomendacje kliniczne

NWCSCN 2021	McDonald R. i wsp. Guideline for the Clinical Management of Cancer-related Hypercalcaemia. Cheshire and Merseyside Palliative and End of Life Care Strategic Clinical Network Standards and Guidelines, 2021.
PTOK 2013	Herman K., M. Jarzab red., Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Gdańsk 2013

Pozostałe publikacje

ChPL 100	Calcitonin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcitonin 100: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Calcitonin_Jelfa_plyn_do_wstrzy_100.pdf (ostatniej aktualizacja przez EMA: nie podano).
ChPL	Prolia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolia: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_pl.pdf (ostatniej aktualizacja przez EMA: nie podano)
ChPL	Xgeva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xgeva: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_pl.pdf (ostatniej aktualizacja przez EMA: 07.08.2020)
EMA 2013		EMA. Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny leków zawierających kalcytoninę. Wynik procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146171.pdf .

EMA 2017	EMA: Wycofanie wniosku o zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Xgeva (denosumab) (27 stycznia 2017 r. EMA/47097/2017) (Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-xgeva-denosumab_pl.pdf).
Komunikat 2012	Komunikat dot. występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytoniny - 14.08.2012 Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytoniny -nowe ograniczenia dotyczące stosowania oraz informacje nt. wycofania aerozolu donosowego z obrotu. Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/14/kalcytonina.pdf
Leppert 2008	Leppert W. Rola bisfosfonianów w leczeniu chorych na nowotwory z rozsiewem do układu kostnego. Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008, 2, 1, 9–19.
Lulsegged 2009	Lulsegged A., Thomas A., Sinha P. Parathyroid carcinoma: a review & presentation of two case histories. Journal of Oncology, 2009, volume 59, number 3, 168–173.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 21 października 2020 r.
SRP 44/2018	Opinia 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 (cynakalce) we wskazaniu: rak przytarczyc z przerzutami do płuc (ICD-10: C75.0) z hiperkalcemią(https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/035/ORP/U_9_66_180315_opinia_44_Mimpara_RDTL.pdf)
Szczeklik 2018	Kokot F., Franek E. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i witaminy D. Hiperkalcemia. Interna Szczeklika 2018, 2519.
Ulotka Calcitonin 100	Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9234-u

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 26.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
23	Search: (((("Parathyroid Neoplasms"[Mesh]) AND (((("Parathyroid Glands"[Mesh]) OR (Parathyroid[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])))) AND (((("Denosumab"[Mesh]) OR (denosuma*[Title/Abstract])) OR (xgeva[Title/Abstract])) OR (AMG 162[Title/Abstract])) OR (AMG162[Title/Abstract])))) AND (("Hypercalcemia"[Mesh]) OR (hypercalcaemia[Title/Abstract]))	10
22	Search: ("Hypercalcemia"[Mesh]) OR (hypercalcaemia[Title/Abstract])	14,419
21	Search: hypercalcaemia[Title/Abstract]	3,417
20	Search: "Hypercalcemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	12,908
19	Search: (((("Parathyroid Neoplasms"[Mesh]) AND (((("Parathyroid Glands"[Mesh]) OR (Parathyroid[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])))) AND (((("Denosumab"[Mesh]) OR (denosuma*[Title/Abstract])) OR (xgeva[Title/Abstract])) OR (AMG 162[Title/Abstract])) OR (AMG162[Title/Abstract]))	11
18	Search: ("Parathyroid Neoplasms"[Mesh]) AND (((("Parathyroid Glands"[Mesh]) OR (Parathyroid[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract]))	6,536
17	Search: (((("Parathyroid Glands"[Mesh]) OR (Parathyroid[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract]))	13,764
16	Search: (((("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (tumor[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) OR (carcinoma[Title/Abstract])	4,186,997
15	Search: carcinoma[Title/Abstract]	614,401
14	Search: neoplasm*[Title/Abstract]	278,227
13	Search: tumor[Title/Abstract]	1,181,841
12	Search: cancer[Title/Abstract]	1,759,840
11	Search: "Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	3,374,522
10	Search: ("Parathyroid Glands"[Mesh]) OR (Parathyroid[Title/Abstract])	51,782
9	Search: Parathyroid[Title/Abstract]	48,482
8	Search: "Parathyroid Glands"[Mesh] Sort by: Most Recent	12,475
7	Search: "Parathyroid Neoplasms"[Mesh] Sort by: Most Recent	7,944
6	Search: (((("Denosumab"[Mesh]) OR (denosuma*[Title/Abstract])) OR (xgeva[Title/Abstract])) OR (AMG 162[Title/Abstract])) OR (AMG162[Title/Abstract])	3,219
5	Search: AMG162[Title/Abstract]	10
4	Search: AMG 162[Title/Abstract]	34
3	Search: xgeva[Title/Abstract]	25
2	Search: denosuma*[Title/Abstract]	2,979
1	Search: "Denosumab"[Mesh] Sort by: Most Recent	1,677