



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 64/2012 z dnia 3 września 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
leku Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: leczenie osteoporozy
spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów
u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań

Rada nie rekomenduje finansowania leku Forsteo (teryparatyd) w ramach nowego programu lekowego.

Uzasadnienie

Dostępne jest tylko jedno badanie randomizowane (średniej jakości), które wykazało poprawę gęstości kości i biochemicznych wskaźników kościotworzenia oraz zmniejszenie liczby złamań kręgow w rtg w trakcie leczenia teryparatydem, w porównaniu z alendronianem, przy podobnej liczbie złamań z objawami klinicznymi i pozakręgowymi, przy dużej ilości powikłań, w tym hiperkalcemii (z programu wycofało się około 30% chorych). Efektywność kosztowa terapii znacznie przekracza dopuszczalny ustawą limit. Lek nie jest rekomendowany przez NICE i nie jest refundowany w: Danii, Łotwie i Estonii, Holandii, Irlandii, Islandii, Belgii, Cyprze i Malcie.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem rozpatrywanego wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Forsteo (teryparatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 20 mikrogramów/80 mikrolitrów (EAN 5909990000869) w ramach programu lekowego: „Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)”. W dniu 20.08.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLR-460-14491-88/MP/12 informację, że wnioskodawca przekroczył termin wyznaczony do wniesienia uzupełnień do analiz, a przedmiotowy wniosek należy uznać za nieuzupełniony.

W 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie teryparatydu, jednak w innym wskazaniu, tj. w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej w ramach programu terapeutycznego.

Problem zdrowotny

Osteoporoza wtórna to utrata masy kostnej z zaburzeniami jej mikroarchitektury, prowadząca do złamań niskoenergetycznych, będąca następstwem choroby lub leczenia zaburzającego równowagę między kościotworzeniem a resorpcją. Osteoporoza wtórna może być uogólniona lub miejscowa. Jedną z jej postaci klinicznych jest osteoporoza posteroidea. Każda hiperkortyzolemia, także jatrogena upośledza kościotworzenie, pobudza apoptozę osteocytów i resorpcję kości. Dochodzi do zaburzenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, hiperkalciurii i zaburzeń wydzielania hormonów płciowych. Zmiany podobne jak endogenna hiperkortyzolemia powoduje 3-miesięczna terapia glikokortykosteroidami (GSK) w dawce ≥ 5 mg prednizonu/dobę. U osób z hiperkortyzolemią



do ubytku masy kostnej dochodzi przede wszystkim w kości beleczkowej (gąbczastej), dlatego często występują u nich kompresyjne złamania kręków w odcinkach lędźwiowym i piersiowym.

Ocenia się, że osteoporoza wtórna może stanowić 30% przypadków osteoporozy u kobiet i 50-80% u mężczyzn. Złamania u chorych leczonych GKS występują częściej, niż to wynika ze spadku BMD, pojawiają się przy wyższych jego wartościach, przy tym samym BMD (ang. *Body Mineral Density*) są częstsze niż w osteoporozie pomenopauzalnej – jest to wynik obniżonej jakości kości. Zwiększenie ryzyka złamań następuje szybko i dla przyjmujących dawkę >7,5 mg po roku osiąga ono 54% nie zmieniając się istotnie w latach następnych. Po zaprzestaniu leczenia GKS ryzyko złamań, zwłaszcza kręków, gwałtownie się zmniejsza. Po roku jest ono większe tylko o 25%, ale w 20% utrzymuje się ponad 4 lata od zaprzestania leczenia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Forsteo (teryparatyd) jest rekombinowanym fragmentem parathormonu, złożoną z pierwszych 34 aminokwasów (1-34). Endogeny parathormon, zbudowany z 84 aminokwasów, jest głównym czynnikiem regulującym metabolizm wapnia i fosforanów w tkance kostnej i w nerkach.

Przedmiotowy produkt leczniczy został zarejestrowany w procedurze centralnej w 2003 r. we wskazaniach:

- leczenie osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań,
- leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań.

Przedmiotem rozpatrywanego wniosku jest drugie z wymienionych wskazań, z zawężoną populacją. Do proponowanego programu lekowego kwalifikowani mają być dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.), u których stwierdzono wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne spowodowane osteoporozą wywołanym przewlekłym podawaniem GSK z różnych wskazań, którzy:

- aktualnie są leczeni GSK systemowymi w minimalnej dawce dziennej 5mg prednizonu lub jego ekwiwalentu przez okres co najmniej jednego roku i wymagają jej kontynuacji,
- u których wystąpiło kolejne (stwierdzone wg kryteriów radiologicznych) świeże złamanie kręgu lub niskoenergetyczne złamanie bliższego końca kości udowej pomimo leczenia profilaktycznego w czasie przyjmowania GKS bisfosfonianami w dawkach terapeutycznych (alendronian, risedronian, zoledronian) przez okres minimum 18 miesięcy lub też innymi lekami antyresorpcyjnymi w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów,
- u których stwierdzono w pomiarze bliższego końca kości udowej (pomiar w zakresie szyjki lub "total" metodą DXA) lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score < -3 SD. U kobiet przed menopauzą i u mężczyzn przed 50 rokiem życia ocenie podlega wartość Z-score, która powinna być < -3 SD,
- u których wykazano prawidłowe: stężenie witaminy D i wapnia oraz szacunkowy klirens kreatyniny.

Całkowity maksymalny czas leczenia preparatem Forsteo zgodnie z ChPL wynosi 24 miesiące. W proponowanym programie lekowym chorzy na osteoporozę wywołaną przewlekłym stosowaniem GSK powinni być poddani terapii teryparatydem przez okres 18 miesięcy. Przez całe dalsze życie nie należy powtarzać kuracji teryparatydem. Jednoczesne podanie hormonalnej terapii zastępczej jest dopuszczalne. Nie ma także przeciwwskazań do stosowania leków przeciwbólowych i prowadzenia rehabilitacji chorych. Po zakończeniu terapii teryparatydem należy kontynuować leczenie osteoporozy podając bisfosfoniany.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów jako leki stosowane w leczeniu osteoporozy indukowanej GSK można wymienić: alendronian, risedronian, zoledronian hormonalna terapia zastępcza, wybiórcze modulatory receptora estrogenowego, kalcytonina, denosumab, stront.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono jedno badanie z randomizacją (badanie Saag 2007/2009, finansowane przez wnioskodawcę), w którym porównywano teryparatyd z alendronianem.

Istotnie statystycznie wartości ilorazu szans wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie wynoszą odpowiednio 0,09 (95% CI: 0,002; 0,66) dla 18 miesięcy leczenia oraz 0,21 (95% CI: 0,04; 0,79) dla 36 miesięcy obserwacji na korzyść teryparatydu. Dla 36 miesięcy leczenia teryparatydem iloraz szans wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych klinicznie jest równy 0,13 (95% CI: 0,02; 0,93), dla 18 miesięcy wynik nie był istotny statystycznie. Po 18 miesiącach leczenia wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,001$) zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego w grupie teryparatydu (o 7,2%) w porównaniu z alendronianem (o 3,4%).

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza kliniczną nie spełnia wszystkich wymagań określonych w rozporządzeniu MZ z dnia 02.04.2012 r. (Dz. U. 2012 poz. 388).

Skuteczność praktyczna

Prowadzone jest obecnie badanie, które ma na celu zbadanie skuteczności praktycznej teryparatydu.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie włączonego badania znamienne statystycznie różnice uzyskano w ryzyku nudności po 18 i 36 miesiącach (ponad dwukrotnie większa szansa w grupie teryparatydu w porównaniu z alendronianem). Odnotowano także istotnie statystycznie zwiększone ryzyko podwyższonego stężenia wapnia we krwi po 18 i 36 miesiącach leczenia ≥ 1 epizodu stężenia wapnia $>10,5$ mg/dl oraz po 36 miesiącach ≥ 2 epizodów stężenia wapnia $>10,5$ mg/dl.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania teryparatydu w dawce dziennej 20 mcg w porównaniu z alendronianem w dziennej dawce 20 mg w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w dożywotnim horyzoncie czasowym. Populację docelową stanowili dorośli chorzy z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem GSK z podwyższonym ryzykiem złamań.

Koszty zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALYG) przy zastąpieniu alendronianu terapią z udziałem teryparatydu wynosi [redacted], koszty zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu alendronianu teryparatydem wynoszą [redacted], a redukcja złamań kręgowych przy zastosowaniu teryparatydu w miejsce alendronianu wynosi [redacted].

Analiza wrażliwości wykazała, że współczynnik ICUR mieści się w zakresie [redacted] zł/QALY- [redacted] zł/QALY. Minimalna wartość ICUR została osiągnięta przy założeniu bardzo wysokich współczynników ryzyka względnego zgonu związanego z uprzednim wystąpieniem złamań, zaś maksymalna dla zmiany wartości zakładającej brak wpływu wcześniejszych złamań na ryzyko kolejnych złamań.

Z licznych niezgodności przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej względem wymagań określonych w rozporządzeniu MZ z dnia 02.04.2012 r. (Dz. U. 2012 poz. 388) należy wymienić przede wszystkim niedostarczenie arkusza kalkulacyjnego lub pliku innego typu zawierającego model ekonomiczny, co uniemożliwiło weryfikację uzyskanych obliczeń oraz liczne niezgodności dotyczące cen i kosztów.

Analitycy oszacowali wartość progowej ceny zbytu netto (brak oszacowania w analizie wnioskodawcy) na [redacted]. Z uwagi na brak modelu ekonomicznego w wersji elektronicznej wynik obarczony jest dużą niepewnością. W celu wyznaczenia ceny przyjęto proste założenie zależności

liniowej pomiędzy podstawową wartością IUCR a wartościami ICUR z analizy wrażliwości dla kosztów dziennej dawki teryparatydu podwyższonej i pomniejszonej o 15%.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji teryparatydu, stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem GSK, w ramach programu zdrowotnego w horyzoncie trzech lat (2012-2014).

Inkrementalne wydatki budżetu NFZ na leczenie teryparatydem (w stosunku do stanu aktualnego, tj. braku refundacji teryparatydu) oszacowano na (w nawiasie podano wartości ze scenariuszy skrajnych) [REDACTED]

Należy podkreślić, że przyjęte w analizie wpływu na budżet założenia (odnośnie do m.in. oszacowania populacji docelowej, przyjętych parametrów, kosztów) budzą wiele wątpliwości, a zatem powyższe oszacowania obarczone są dużą niepewnością.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca przedstawił szereg rozwiązań, które wiązały się m.in. [REDACTED]

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że wdrożenie proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków w 3-letnim horyzoncie czasowym uwolni środki finansowe płatnika publicznego w wysokości [REDACTED]. Wnioskodawca zaproponował też rozwiązanie nieaktualne, w wyniku którego można by uwolnić [REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne (z Australii 2008 r., Kanady 2011 r., USA 2010 r. i 2011 r.) wskazują na korzystne działanie teryparatydu w leczeniu osteoporozy indukowanej GSK (rekomendacje pozytywne, jednak głównie z ograniczeniami). Brytyjskie wytyczne (2008 r.) nie zalecają jednak stosowania leku w przedmiotowym wskazaniu.

Odnaleziono pozytywne rekomendacje refundacyjne z Francji (HAS 2009 r.) w leczeniu osteoporozy z wiązaną z długotrwałym stosowaniem GSK u kobiet i mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań (co najmniej dwa złamania kręgow) oraz z Australii (PTAC 2010 r.) i Nowej Zelandii (PHARMAC 2011 r.) z ograniczeniami (jako leczenie ostatniego rzutu). Kanadyjskie (CADTH 2009 r., CED 2011 r.), australijskie (PBAC 2008 r.) oraz brytyjskie (NHS 2008 r.) rekomendacje finansowe są negatywne.

Dodatkowe uwagi Rady

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[REDACTED]
[REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr AOTM-DS-433-9/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Forsteo

(teryparatyd) we wskazaniu: leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań”, 22 sierpnia 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: nie dotyczy.