



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Forsteo (teryparatyd)  
we wskazaniu: leczenie osteoporozy spowodowanej  
długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów  
u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-433-9/2012

Data ukończenia: 22 sierpień 2012 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK 03.08.2012 r.	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	TAK 10.08.2012	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	TAK 23.07.2012 r.	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	-	-
[REDACTED]	TAK 03.08.2012 r.	NIE	TAK

### Inne osoby, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

1. [REDACTED]

**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ALD** – alendronian

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**BMD** – (ang. *Bone Mineral Density*) mineralna gęstość kości

**BS** – bisfosfoniany

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**DXA** – (ang. *Dual-energy-X-ray absorptiometry*) densytometria kostna

**FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*) Agencja ds. Żywności i Leków

**FRAX** – (ang. *Fracture Risk Assessment Tool*) Kalkulator ryzyka złamania (WHO)

**GIOP** – (ang. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis*) osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami

**GKS** – glikokortykosteroidy

**GUS** – Główny Urząd Statystyczny

**HRT** – (ang. *Hormone Replacement Therapy*) hormonalna terapia zastępcza

**HTZ** – hormonalna terapia zastępcza

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**OB** – odczyn Biernackiego

**OC** – osteokalcyny

**P1NP** – pro peptyd pro kolagenu typu 1

**PL** – placebo

**PTH** – parathormon

**RCT** – (ang. *Randomized Clinical Trial*) randomizowane badanie kliniczne

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RTG** – technika obrazowa wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie

**RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TPT** – teryparatyd

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej

finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WHO** – (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

#### Wykaz oznaczeń

**Kolorem żółtym** oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

**Kolorem błękitnym** oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	29
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	33
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	33
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>34</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	34
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	34
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej .....	41
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
4.4.4. Obiczenia własne Agencji .....	44
4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	45
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>47</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	48

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	49
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	49
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	51
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	52
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>53</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>54</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>55</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>56</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	56
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	57
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	58
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>59</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>65</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>69</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>73</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>74</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

14.06.2012 r.  
MZ-PLA-460-15020-101/ISU/12

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

**Lek: Forsteo (teryparatyd) 20 mikrogramów/80 mikrolitrów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, jeden wstrzykiwacz zawierający 2,4 ml; kod EAN: 5909990000869**

Wnioskowane wskazanie:

**leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)**

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■■■■■ PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne:.....

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Eli Lilly Nederland B.V.

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Nie dotyczy

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Accord Healthcare Ltd. - Alendronate Sodium Accord (Acidum alendronicum)
  2. Biofarm Sp. z o.o. - Recalvit D (Cholecalciferolum + Calcii carbonas)
  3. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Alenato (Acidum alendronicum)
  4. Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. – Ostolek (Acidum alendronicum)
  5. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.- Ostenil (Acidum alendronicum)
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 14 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15020-101/ISU/12 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

**Forsteo (teryparatyd); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu; 20 mikrogramów/80 mikrolitrów; kod EAN 5909990000869**

w ramach programu lekowego: „**Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)**”

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

1. „Analiza racjonalizacyjna dotycząca podjęcia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Forsteo® (teryparatyd) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”; ██████████  
██████████ Kraków, styczeń 2012
2. „Analiza koszty-użyteczność teryparatydu (preparat Forsteo®) w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów”; ██████████  
██████████ Kraków 2011
3. „Analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu (FORSTEO®) z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań”; ██████████ Kraków 2011
4. „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji teryparatydu (preparat Forsteo®) w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów”; ██████████  
██████████ Kraków 2012

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). Dnia 19.07.2012 r. pismem znak: AOTM-DS-433-9(2)/MM/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem ww. rozporządzenia (wykaz niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań określonych w Rozporządzeniu stanowi załącznik nr 1 do analizy weryfikacyjnej). Dnia 23.07.2012 r. Agencja otrzymała informacje o przekazaniu przez Ministra Zdrowia pismem znak: MZ-PLR-460-14137-236/MP/12, podmiotowi odpowiedzialnemu informacji o konieczności uzupełnienia analiz. Wobec braku informacji z Ministerstwa Zdrowia o toku postępowania, AOTM w dniu 13.08.2012 r. wystąpiło z prośbą do Ministerstwa Zdrowia o informacje dotyczące ewentualnych uzupełnień. Dnia 16.08.2012 r. wpłynęło do siedziby Agencji pismo z Ministerstwa Zdrowia znak: MZ-PLR-460-14491-88/MP/12 informujące, że w związku z niezłożeniem przez Wnioskodawcę przedmiotowego uzupełnienia analiz, stwierdzono że termin do jego wniesienia zawarty w piśmie Ministra Zdrowia został skonsumowany, a przedmiotowy wniosek należy uznać za nieuzupełniony.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje:

*„Osteoporoza jako jedno z najistotniejszych działań niepożądanych pojawia się u 30%-50% leczonych przewlekle glikokortykosteroidami i prowadzi do znacznego zwiększenia ryzyka złamań, zwłaszcza złamań kręgosłupa. Ponieważ wystąpienie złamania osteoporotycznego wiąże się ze znacznym wzrostem ryzyka*

kolejnych złamań, ciężka osteoporoza prowadzi zwykle do deformacji, znacznego ograniczenia sprawności układu ruchu i znacznych dolegliwości bólowych. Często dochodzi do upośledzenia funkcji innych układów np. oddechowego (deformacje, złamania żeber, ograniczenie ruchomości klatki piersiowej), nerwowego (kręgi). Złamania mogą powodować wzrost ryzyka zgonu (złamanie bliższej nasady kości udowej, kręgow, żeber z uszkodzeniem tkanki płucnej). Ponieważ leczenie glikokortykosteroidami jest stosowane bardzo często, również u pacjentów młodych, aktywnych zawodowo, osteoporoza posteroidea i jej powikłania mogą stanowić przyczynę niezdolności do pracy lub inwalidztwa. Obecnie w Polsce dostępne dzięki refundacji dla pacjentów z osteoporozą posteroidea są wyłącznie leki z grupy alendronianów. Chorych, u których nastąpił postęp choroby pomimo leczenia tymi lekami istnieje potrzeba zastosowania skutecznej terapii o innym mechanizmie działania. Teryparatyd ma dowiedzioną w badaniach klinicznych skuteczność w leczeniu osteoporozy posteroidea wyrażającą się poprawą mineralnej gęstości kości i zmniejszeniem ryzyka następnych złamań. Dla chorych z osteoporozą posteroidea nieskutecznie leczonych lekami z innych grup i mających wysokie ryzyko kolejnych złamań teryparatyd może być zastosowany jako kolejna linia leczenia w celu zmniejszenia ryzyka ciężkich powikłań osteoporozy. Ustanowienie programu leczenia teryparatydem umożliwi dostęp do skutecznej terapii najbardziej potrzebującym chorym a jednocześnie pozwoli precyzyjnie wybrać pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z leczenia”.

## 2.2. Wczesniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wczesniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 24/07/2008 z dnia 30.05.2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych teryparatydu w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej, w ramach wnioskowanego programu terapeutycznego NFZ.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskodawca zaproponował objęcie terapeutycznym programem lekowym leczenia teryparatydem pacjentów, którzy wcześniej byli nieskutecznie leczeni bisfosfonianami. Dostępne dane oraz opinie ekspertów wskazują, że stosowanie bisfosfonianu przed zastosowaniem teryparatydu istotnie osłabia efekty terapeutyczne tego ostatniego. Jednocześnie brak jest dostatecznie dużego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie teryparatydu ze stosowaniem bisfosfonianu, które dowodziłoby znamienych statystycznie różnic w zapobieganiu złamaniom kości. Biorąc to pod uwagę nie ma podstaw do finansowania teryparatydu ze środków publicznych.</p>	Nie dotyczy

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Żadna z technologii stosowanych we wskazaniu leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4) nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, charakteryzująca się obniżoną wytrzymałością i zwiększonym ryzykiem złamań kości. Złamania niskoenergetyczne istotnie obniżają jakość życia i znacząco pogarszają stan zdrowia zwiększając ryzyko zgonu. Pacjenci po złamaniach kości często wymagają opieki, długotrwałej rehabilitacji, a nawet na długo stają się niezdolni do samodzielnego życia.

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 w dawce  $\geq 5$  mg prednizonu/dobę. U osób z hiperkortyzolemią do ubytku masy kostnej dochodzi przede wszystkim w kości beczkowej (gąbczastej), dlatego często występują u nich kompresyjne złamania kręgów w odcinkach lędźwiowym i piersiowym.<sup>1</sup>

## Epidemiologia

Częstość występowania osteoporozy jest duża i szacuje się, że wraz ze starzeniem się społeczeństwa będzie wzrastać. W Polsce osteoporoza dotyczy ok. 4 mln osób, czyli ok. 20% populacji. Obniżenie masy kości stwierdza się nawet u 30-40% kobiet  $>50$  r.ż. i u 10-13% mężczyzn. W Polsce liczbę złamań osteoporotycznych we wszystkich lokalizacjach szacuje się na 150 000 rocznie.<sup>2</sup> Osteoporoza wtórna występuje najczęściej u osób z licznymi czynnikami ryzyka osteoporozy, kobiet przed menopauzą i mężczyzn.<sup>3</sup> 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 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 kręgów, gwałtownie się zmniejsza. Po roku jest ono większe tylko o 25% ale w 20% utrzymuje się ponad 4 lata od zaprzestania leczenia.<sup>4</sup>

Tabela 2. Epidemiologia w opinii ekspertów

Ekspert	Oszacowanie liczby osób w Polsce ze wskazaniem: leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4) i liczby nowych przypadków w ciągu roku i określenie przybliżonej liczby lub odsetka osób z danym wskazaniem, u których byłaby stosowana wnioskowana technologia (Forsteo) po objęciu refundacją
<p>[Redacted]</p>	<p>Brak danych dla Polski. W oparciu o piśmiennictwo należy szacować, że leczenia może wymagać 2500 chorych rocznie, liczba to powinna być stała gdyż leczenie stosowane jest do 18 miesięcy bez możliwości powtarzania.</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>W Europie w 2000 roku stwierdzono 3.700.000 złamań osteoporotycznych, w tym 890.000 bliższego końca kości udowej. Ryzyko takiego złamania dla 50-latka wynosi u kobiet 46,4% i 22,4 u mężczyzn. Wśród chorych przyjmowanych do szpitali z powodu złamań, u 70% z nich występują złamania osteoporotyczne. W Polsce w roku 2010 w populacji powyżej 50 roku życia było 2.710 tys. złamań osteoporotycznych, w tym 2.247 tys. u kobiet i 463 tys. u mężczyzn. 30-50% leczonych glikokortykosteroidami dozna złamań.</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>W Polsce brak dokładnych danych na temat liczby osób cierpiących na osteoporozę posteroidea. Na podstawie znajomości rocznego zużycia tabletkowanych form glikokortykoidów (głównie prednizonu) ok. 4 miliony opakowań (rok 2007 i 2008, podobnie kwiecień 2011 do maja 2012) można szacować, że zakres epidemiologiczny problemu występowania osteoporozy wtórnej jako jednego z działań niepożądanych przewlekłej (czas dłuższy niż 3 miesiące) terapii glikokortykosteroidami (GKS) jest podobny jak w innych krajach. Szacuje się, że osteoporoza jako jedno z najistotniejszych działań</p>

<sup>1</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Endokrynologia cz. I pod redakcją Wojciecha Zgliczyńskiego; Medical Tribune Polska; Warszawa 2011

<sup>2</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Reumatologia pod redakcją Mariusza Puszczewicza; Medical Tribune Polska

<sup>3</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Endokrynologia cz. I pod redakcją Wojciecha Zgliczyńskiego; Medical Tribune Polska; Warszawa 2011

<sup>4</sup> Irena Zimmermann-Górska; Reumatologia kliniczna; Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Warszawa 2008, 2009

<i>niepożądanych pojawia się u 30-50% leczonych przewlekle GKS. Należy podkreślić, że ryzyko złamań osteoporotycznych zależy od dawki przyjmowanych GKS i rośnie wraz z wiekiem.</i>
--

## Etiologia i patogeneza

Wpływ glikokortykosteroidów na kości zależy od ich dawki i czasu leczenia. Początkowo, gdy stosowane są dawki duże przeważa resorpcja; w leczeniu przewlekłym dominuje obniżenie kościotworzenia. Zmniejszają one wchłanianie jelitowe wapnia i zwiększają jego wydalanie z moczem, powodując oporność na witaminę D, co może powodować wtórną nadczynność przytarczyc ze wszystkimi jej konsekwencjami dla kości. Ponadto kuracja glikokortykosteroidami powoduje:

- Ostre i przewlekłe obniżenie testosteronu u mężczyzn
- Zaburzenia miesiączkowania u kobiet
- Wydłużenie życia osteoklastów i zwiększoną osteoklastogenezę
- Zwiększają syntezę oraz aktywność kolagenaz 1,2, i 3 rozkładających włókna kolagenu macierzy kostnej
- Zapobiegają końcowemu różnicowaniu osteoblastów i nasilają programową śmierć komórek dojrzałych
- Dodatkowo zmniejszają syntezę kolageny typu I – głównego składnika macierzy, co zmniejsza jej ilość dostępną mineralizacji

Zarówno w okresie początkowym, jak i przewlekłego użycia GKS, zwłaszcza doustnych, inhalacyjnych i dostawowych, obserwuje się zależne od dawki, szybkie, odwracalne obniżenie stężenia osteokalcyny aktywności fosfatazy alkalicznej i stężenia karboksypropeptydu typu I.

Leczenie GKS powoduje gwałtowny ubytek BMD, pojawia się on już po miesiącu stosowania, w pierwszych 6 miesiącach może osiągnąć 30% całej masy kostnej. Po roku leczenia tempo tego ubytku się zmniejsza, ale i tak utrata roczna jest 2-3 raz większa niż po menopauzie. Ponieważ dawka mniejsza niż 7,5 mg /dobę powodowała istotne zmniejszenie BMD już po 3 miesiącach, należy przyjąć, że nie ma dawki bezpiecznej, dotyczy to również steroidów wziewnych.<sup>5</sup>

Leki najczęściej powodujące osteoporozę wtórną to glikokortykosteroidy w dawce >5 mg prednizonu/dobę u części chorych przyspieszają ubytek kości beczkowej, powodują osteoporozę i zwiększają ryzyko złamań. Wielkość ubytku tkanki kostnej zależy od skumulowanej dawki glikokortykosteroidów, a zagrożenie złamaniami – od wielkości dawki dobowej. Podobnie niekorzystny wpływ na kość wywiera cyklosporyna A. Supresyjne dawki tyroksyny stosowane w leczeniu raka tarczycy, wola guzkowego lub wola obojętnego nasilają resorpcję kości, głównie korowej. Rozyglitazon i pioglitazon zwiększają ryzyko złamań po menopauzie, gdyż hamują kościotworzenie. Niekorzystny wpływ soli litu polega na nasilaniu wydzielania parathormonu (PTH). Heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe i doustne leki przeciwzakrzepowe nasilają resorpcję kości. Leki przeciwpadaczkowe sprzyjają osteomalacji i osteoporozie oraz zaburzają wydzielanie estrogenów. Środki neutralizujące kwas solny zawierające glin upośledzają wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego i hamują kościotworzenie. Chemioterapia przeciwnowotworowa wpływa toksycznie na osteoblasty i zaburza wydzielanie hormonów płciowych. Leki zmniejszające syntezę hormonów płciowych stosowane w chorobach nowotworowych (analogi gonadoliberyny, inhibitory aromatazy) zwiększają obrót kostny i sprzyjają osteoporozie. Inne leki najczęściej powodujące osteoporozę wtórną to inhibitory pompy protonowej, leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, leki antyretrowirusowe.<sup>6</sup>

## Obraz kliniczny

Osteoporoza dość długo nie daje wyraźnych dolegliwości. Bardzo ważne jest ustalenie, czy w wieku dojrzałym wystąpiły złamania niskoenergetyczne kości, istotne są informacje dotyczące aktualnych i przebytych chorób oraz stosowanych leków, niezbędne jest zebranie danych dotyczących stylu życia, w tym sposobu odżywiania, czasu i rodzaju aktywności fizycznej, ilości wypijanego alkoholu i kawy oraz palenia papierosów. W zaawansowanych postaciach choroby pacjenci skarżą się na zmniejszenie wzrostu

<sup>6</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Endokrynologia cz. I pod redakcją Wojciecha Zgliczyńskiego; Medical Tribune Polska; Warszawa 2011

oraz często zauważalne następstwo złamań – deformację sylwetki. Złamania kompresyjne trzonów kręgowych w odcinku piersiowym kręgosłupa mogą prowadzić do deformacji klatki piersiowej i trudności w oddychaniu, ponieważ są przyczyną ograniczenia pojemności życiowej płuc (średnio 7% na 1 złamany kręgi). Nie wszyscy chorzy zgłaszają dolegliwości bólowe. Jeśli bóle występują, to są niecharakterystyczne i zwykle dotyczą kręgosłupa. W przeciwieństwie do dolegliwości obserwowanych w przebiegu zmian zwyrodnieniowych, które z reguły występują rano po wstaniu z łóżka, bóle kręgosłupa związane ze złamaniem kompresyjnym kręgów pojawiają się w ciągu dnia, szczególnie po wysiłku fizycznym, pozostawaniu kilka lub kilkanaście minut w pozycji stojącej czy po podniesieniu niewielkiego ciężaru. U chorych z osteoporozą wtórną w badaniu podmiotowym można wykryć zmiany charakterystyczne dla choroby zasadniczej. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić ubytek wzrostu lub pogłębioną kifozę piersiową. Często obserwuje się zmiany proporcji sylwetki. Inną konsekwencją zmiany wysokości kręgów w odcinku piersiowym jest zmniejszenie odległości pomiędzy 12 zębem a talerzem kości biodrowej oraz widoczny zanik talii.

### Diagnostyka

W każdym przypadku osteoporozy, na podstawie wybranych danych klinicznych oraz na podstawie wyniku badania gęstości mineralnej kości, należy oszacować ryzyko złamania kości. W pierwszej kolejności należy przeanalizować dane z wywiadu, takie jak: wiek, niskoenergetyczne złamania u pacjenta w wieku dojrzałym i w jego rodzinie, występowanie innych chorób, informacje dotyczące stosowania innych leków i używek. Ważne jest dotychczasowe postępowanie, a szczególną uwagę należy zwrócić na to, czy pacjent kiedykolwiek przyjmował (a jeśli tak, to ja długo) leki przeciw osteoporozie. WHO opracowała kalkulator FRAX (WHO Fracture Assessment Tool), na podstawie którego oblicza się 10-letnie ryzyko złamania. FRAX jest przydatnym przesiewowym narzędziem, dzięki któremu można zidentyfikować chorych zagrożonych złamaniem. Kalkulator FRAX umożliwia obliczenie ryzyka złamania na podstawie klinicznych czynników ryzyka złamań (wiek >65 r.ż. u kobiet, wiek >70 r.ż. u mężczyzn, przebyte złamania niskoenergetyczne, BMI <18 kg/m<sup>2</sup>, złamanie osteoporotyczne bliższego końca kości udowej u rodziców, aktualne palenie tytoniu, leczenie glikokortykosteroidami aktualnie lub w przeszłości w dawce co najmniej 5 mg prednizonu przez 3 miesiące, wczesna chirurgiczna lub farmakologiczna menopauza oraz przedwczesna naturalna menopauza). Z laboratoryjnych badań dodatkowych należy w pierwszej kolejności wykonać morfologię krwi, OB., oznaczyć stężenie wapnia i fosforu, kreatyniny oraz białka całkowitego w surowicy (w osteoporozie pierwotnej wyniki tych badań mieszczą się w normie). Do oceny metabolicznej aktywności kości służy oznaczenie biochemicznych markerów obrotu kostnego. Wykorzystuje się znaczniki swoiste dla kościotworzenia, takie jak propeptyd pro kolagenu typu 1 (P1NP) i osteokalcyna (OC) oraz markery resorpcji kości – zwłaszcza C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha α kolagenu typu 1. Z zakresu dodatkowych badań obrazowych rekomendowany jest densometryczny pomiar mineralnej gęstości kości w lokalizacji osiowej (bliższy koniec kości udowej lub odcinek lędźwiowo – krzyżowy kręgosłupa) metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DEXA). Należy różnicować postać pierwotną i wtórną osteoporozy. W przypadku podejrzenia pierwotnej osteoporozy należy różnicować stan obniżenia wartości BMD z osteomalacją, wrodzoną łamliwością kości i osteoporozą miejscową. W przypadku osteoporozy wtórnej konieczna jest szczegółowa diagnostyka w kierunku chorób, które mogą być jej przyczyną. Zaleca się postępowanie właściwe dla jednostki chorobowej wywołującej osteoporozę.<sup>7</sup>

### Leczenie i cele leczenia

Podstawowym sposobem zapobiegania osteoporozie wtórnej i jej leczenia jest eliminacja lub ograniczenie szkodliwego działania czynnika wywołującego (wyrównanie zaburzeń, wyleczenie choroby, odstawienie leków).<sup>8</sup> W profilaktyce i leczeniu osteoporozy posteroidej zaleca się unikania czynników zagrożenia złamaniem takich jak palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, brak ruchu. W każdym przypadku zalecenia dziennej dawki większej niż 5 mg prednizonu na dłużej niż 3 miesiące należy podać 800-1000 mg wapnia elementarnego dziennie oraz 400-800 j. witaminy D lub 1µg alfakalcydolu lub 0,5-1,0 µg kalcytriolu. Leczenie to jest wystarczające przy dobowej dawce GKS mniejszej niż 15 mg. Chorzy leczeni przewlekłe i z cechami hipogonadyzmu powinni otrzymać: kobiety hormonalną terapię zastępczą (HRT), mężczyźni androgeny. Kobiety przed menopauzą powinny stosować leczenie antykoncepcyjne. HRT jest skuteczna w terapii małymi i średnimi dawkami GKS. Mężczyźni ze stężeniem testosteronu w surowicy poniżej 300 ng/ml powinni otrzymywać raz w miesiącu wstrzyknięcia domięśniowe hormonu w celu doprowadzenia jego stężenia do normy. Najskuteczniejszymi lekami, zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu tej postaci

<sup>7</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk: Wielka Interna, Reumatologia pod redakcją Mariusza Puszczewicza; Medical Tribune Polska

<sup>8</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Endokrynologia cz. I pod redakcją Wojciecha Zgliczyńskiego; Medical Tribune Polska; Warszawa 2011

osteoporozy, są bisfosfoniany: alendronian i ryzedronian stosowane w dawkach typowych. Kalcitonina nie jest skuteczna w profilaktyce, nie zmniejsza ryzyka złamań kręgow u osób leczonych przewlekłe. Może być uważana ze lek drugiego rzutu u chorych z niskim BMD i leczonych przewlekłe GKS, którzy nie mogą być lub mają przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów. Parathormon powoduje przyrost masy kostnej w kręgosłupie i nasadzie bliższej kości udowej, brak jest jednak danych o wpływie na złamania.<sup>9</sup>

Tabela 3 Technologie aktualnie stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, opinie ekspertów

Ekspert	Technologie medyczne stosowane aktualnie w Polsce we wskazaniu: leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)
[Redacted]	Brak technologii stanowiącej odniesienie
[Redacted]	Leki stosowane w leczeniu osteoporozy: hormonalna terapia zastępcza, wybiórcze modulatory receptora estrogenowego, bisfosfoniany, kalcitonina, denosumab, parathormon, stront. Obecnie najczęściej są stosowane bisfosfoniany. Nie ma danych statystycznych o liczbie leczonych poszczególnymi lekami.
[Redacted]	Niektóre z bisfosfonianów, (leki o działaniu antyresorpcyjnym), wykazują skuteczność w zmniejszaniu nowych złamań u osób z osteoporozą posterydową. Obecnie w Polsce zalecane są do leczenia osteoporozy posterydowej bisfosfoniany doustne: alendronian (10 mg/dobę, 70 mg raz w tygodniu) i risedronian (5 mg/dobę, 35 mg raz w tygodniu) oraz aminobisfosfonian do podania dożylnego raz w roku w dawce 5 mg – zoledronian.

### Przebieg naturalny i rokowanie

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą bez charakterystycznej dla takich chorób fazy ostrej. W przypadkach osteoporozy wtórnej za znaczą nieraz dynamikę zmian może odpowiadać przebieg choroby podstawowej. Nieleczona osteoporoza prowadzi do postępujących deformacji szkieletu oraz złamań kostnych, czego konsekwencją jest ograniczenie wydolności fizycznej oraz wzrost ryzyka zgonu. Złamania osteoporotyczne, niezależnie od lokalizacji, zwiększają ryzyko zgonu w następstwie powikłań zatorowo-zakrzepowych, krążeniowych i zapalnych; wyjątkiem jest złamanie przynasady dalszej kości promieniowej. Rokowanie w przypadku wcześnie rozpoznanej i leczonej osteoporozy jest dobre. Brak odpowiedniego leczenia prowadzi do inwalidztwa w następstwie złamań i do przedwczesnego zgonu. Ryzyko jakiegokolwiek złamania u 50-letniej kobiety wynosi w ciągu następnych lat 46,4%, a u mężczyzn 22,4%. Śmiertelność w ciągu roku po złamaniu bliższego końca kości udowej waha się od 14 do 25%. Niskoenergetyczne złamania kości zwiększają w perspektywie 5 lat śmiertelność kobiet 1,91 razy, a mężczyzn prawie trzykrotnie.<sup>10</sup>

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Forsteo (teryparatyd); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu; 20 mikrogramów/80 mikrolitrów; kod EAN 5909990000869
Substancja czynna	teryparatyd
Droga podania	podanie podskórne

<sup>9</sup> Irena Zimmermann-Górska: Reumatologia kliniczna; Wydawnictwo Lekarskie PZWL; Warszawa 2008, 2009

<sup>10</sup> Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk: Wie ka Interna, Reumatologia pod redakcją Mariusza Puszczewicza; Medical Tribune Polska

<b>Mechanizm działania</b>	Endogenny parathormon (PTH) zbudowany z 84 aminokwasów jest głównym czynnikiem regulującym metabolizm wapnia i fosforanów w tkance kostnej i w nerkach. Preparat FORSTEO (rhPTH(1-34)) jest aktywnym fragmentem (1-34) endogenego ludzkiego parathormonu. Działanie fizjologiczne PTH obejmuje pobudzanie procesu tworzenia kości wpływając bezpośrednio na komórki kościotwórcze (osteoblasty), pośrednio powodując zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach oraz zwiększanie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki.
----------------------------	---

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: <b>10 czerwca 2003 r.</b>  Data przedłużenia pozwolenia: <b>10 czerwca 2008 r.</b> (brak dokumentu, informacja w Charakterystyce Produktu Leczniczego)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecaną dawką preparatu FORSTEO jest 20 mg krogramów, podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch Całkowity maksymalny czas leczenia preparatem FORSTEO wynosi 24 miesiące. Przez całe życie u pacjenta nie należy powtarzać 24 miesięcznego okresu leczenia preparatem FORSTEO. Jeżeli zawartość wapnia i witaminy D w diecie nie jest wystarczająca, należy ją uzupełniać stosując preparaty zawierające wapń i witaminę D  <u>Stosowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek:</u> nie należy stosować preparatu FORSTEO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek  <u>Stosowanie w przypadku zaburzeń czynności wątroby:</u> nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. <u>Dzieci i młodzie dorośli, przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich:</u> Nie ma doświadczenia w stosowaniu preparatu u dzieci (wiek poniżej 18 lat). Preparatu FORSTEO nie należy stosować u dzieci (wiek poniżej 18 lat) oraz u młodych dorosłych, przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich <u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u> nie jest konieczna modyfikacja dawki leku zależnie od wieku pacjenta
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Leczenie osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań. U kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgowych, oraz złamań pozakręgowych, nie dotyczy to jednak szyjki kości udowej.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>· Ciąża i laktacja</li> <li>· Wcześniej ujawniona hiperkalcemia</li> <li>· Ciężka niewydolność nerek</li> <li>· Metaboliczne choroby kości (w tym nadczynność przytarczyc i choroba Pageta kości), z wyjątkiem pierwotnej osteoporozy i osteoporozy spowodowanej stosowaniem glikokortykosteroidów.</li> <li>· Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, o niewyjaśnionej przyczynie</li> <li>· Stan po radioterapii zewnętrznej lub wewnętrznej kośćca</li> <li>· Pacjenci z nowotworami złośliwymi układu kostno-szkieletowego lub przerzutami do kości nie powinni być leczeni teryparatydem</li> </ul>
<b>Lek sierocy</b>	NIE

Preparat leczniczy został zarejestrowany przez FDA w 2002 pod nazwą Forsteo (teryparatyd) we wskazaniach: leczenie osteoporozy związanej z przewlekłą, systemową terapią glikokortykosteroidami u mężczyzn i kobiet w grupie wysokiego ryzyka złamań, leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet z wysokim ryzykiem złamań, zwiększenie masy kostnej u mężczyzn z pierwotną lub hipogonadalną osteoporozą i wysokim ryzykiem złamań.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL wyniki badań przeprowadzonych na szczurach wskazują na zwiększoną częstość występowania kostniakomięsa podczas długotrwałego stosowania teryparatydu. Nie należy przekraczać zalecanego maksymalnego okresu leczenia, tj. 24 miesięcy, do czasu uzyskania nowych danych klinicznych.

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	■■■■■ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nie dotyczy
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)
Cel programu	Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)
Kryteria włączenia do programu	<p>Do programu leczenia teryparatydem kwalifikowani są chorzy, u których stwierdzono wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne spowodowane osteoporozą wywołaną przewlekłym podawaniem glikokortykosteroidów z różnych wskazań oraz spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Osoby obu płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>2) Aktualnie leczeni glikokortykosteroidami systemowymi w minimalnej dawce dziennej 5mg prednizonu lub jego ekwiwalentu przez okres co najmniej jednego roku, (lub też preparatami glikokortykosteroidów podawanych w wielokrotnych pulsach dożylnych w terapeutycznych interwałach czasowych, lub preparatami depo, których dawkowanie uznać można za równoważne lub większe od 5mg prednizonu / dziennie w wymiarze roku)</li> <li>3) 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, rizedronian, zolendronian) przez okres minimum 18 miesięcy lub też innymi lekami antyresorpcyjnymi w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów</li> <li>4) U których stwierdzono w pomiarze bliższego końca kości udowej (pomiar w zakresie szyjki lub "total" metodą DXA) lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score <math>&lt; -3</math> SD. U kobiet przed menopauzą i u mężczyzn przed 50 rokiem życia ocenie podlega wartość Z-score, która powinna być <math>&lt; -3</math> SD</li> <li>5) U których wykazano prawidłowy poziom witaminy D i wapnia. Wyrównanie niedoborów witaminy D [ stężenie 25(OH)D<math>&gt;30</math> ng/ml ] i suplementacja wapnia jest warunkiem niezbędnym włączenia chorego do poniższego programu.</li> </ol> <p>Uwaga! W przypadku kobiet w okresie przed menopauzą wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń podczas leczenia parathormonem. Każdy pacjent zakwalifikowany do programu powinien otrzymać jednocześnie suplementacyjną dawkę preparatu wapnia (min. 1000 mg) oraz witaminy D3 (800-2000 mg)</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Brak współpracy ze strony pacjenta (zużycie leku poniżej 70% liczone w okresie miesiąca)</li> <li>2) Wystąpienie istotnych klinicznie działań niepożądanych związanych z lekiem</li> <li>3) Wystąpienie chorób stanowiących przeciwwskazania do stosowania teryparatydu</li> </ol>
Dawkowanie i sposób podawania	Teryparatyd [rhPTH(1-34)], jedna dawka zawiera 20 mikrogramów teryparatydu. Wstrzykiwacz zawiera 28 takich dawek. Lek podaje się w dawce dziennej 20 mikrogramów w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym



<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>1. Po pierwszych 14 (<math>\pm</math> 3) dniach leczenia i dalej podczas każdej wizyty co 30 (<math>\pm</math> 7) dni należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorować wystąpienie działań niepożądanych</li> <li>• Monitorować zużycie leku (chory oddaje zużyte wstrzykiwacze)</li> </ul> <p>2. Po pierwszych 14 (<math>\pm</math> 3) dniach leczenia i dalej co 30 (<math>\pm</math> 7) dni oznaczanie stężenia wapnia we krwi (uwaga: próbkę krwi w tym celu należy pobrać po co najmniej 16 godzinach po wstrzyknięciu ostatniej dawki leku. Nie zaciskać mocno stazy)</p> <p>3. Po zakończeniu terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomiar BMD metodą DXA (tym samym aparatem i w tej samej lokalizacji)</li> <li>• Pomiar wzrostu</li> <li>• Zdjęcie boczne odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa w przypadku podejrzenia wystąpienia nowych złamań</li> </ul>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<p>Chorzy na osteoporozę wywołaną przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów 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.</p>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

Kraj	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	Agency for Healthcare Research and Quality, 2010	Zmiana stylu życia: zaprzestanie palenia, ograniczenie a alkoholu, dieta bogata w wapń i witaminę D, ocena ryzyka upadków, przeprowadzanie densytometrii kostnej, określanie poziomu 25-hydroksywitminy D w surowicy, określanie wzrostu, ocena złamań patologicznych, obrazowanie radiologiczne kręgosłupa lub złamań kręgowych u osób rozpoczynających terapię lub aktualnie stosujących prednizon lub jego ekwiwalent w dawce $\geq 5$ mg/dobę, suplementacja wapniem w dawce 1200-1500 mg/dzień oraz witaminą D (niezależnie od czasu trwania terapii glikokortykosteroidami), ocena <i>compliance</i> w leczeniu osteoporozy.  Pacjenci w grupy niskiego ryzyka: alendronian, risedronian, kwas zoledronowy (dla dawki prednizonu $\geq 7,5$ mg/dobę). Pacjenci w grupie średniego ryzyka: alendronian oraz risedronian (przy dowolnej dawce glikokortykosteroidów) oraz kwas zoledronowy przy stosowanej dawce prednizonu $\geq 7,5$ mg/dobę. Pacjenci w grupy wysokiego ryzyka: alendronian, rizedronian, kwas zoledronowy (przy dowolnej dawce glikokortykosteroidów i niezależnie od czasu trwania terapii), teryparatyd (przy terapii prednizonem w dawce $\geq 5$ mg/dobę przez okres $\leq 1$ miesiąc lub $> 1$ miesiąc dla dowolne dawki glikokortykosteroidów).
USA	Agency for Healthcare Research and Quality, 2008	W pierwszej linii leczenia kobiet i mężczyzn stosujących glikokortykosteroidy w dawce $\geq 5$ mg prednizonu lub jego ekwiwalentu na dobę przez 3 miesiące lub dłużej i mających 10-letnie ryzyko złamań biodra FRAX $\geq 3\%$ rekomendowany jest alendronian w dawce 10 mg/dobę lub 70 mg/tydzień lub risedronian w dawce 5 mg/dzień lub 35 mg/tydzień
Wielka Brytania	Bone and Tooth Society of Great Britain National Osteoporosis Society Royal College of Physicians 2002	Redukcja dawki glikokortykosteroidów do minimum i zastosowanie alternatywnych dróg podanie, zmiana substancji czynnej np. na budezonid lub zalecenie alternatywnych środków immunosupresyjnych. Zaleca się suplementacja wapniem, ograniczenie spożycia alkoholu i zaprzestanie palenia. Rekomendowane są bisfosfoniany: alendronian, koldronian, etidronian, pamidronian, risedronian, kalcytonina, wapń, witamina D i jej metabolity, fluor, hormonalna terapia zastępcza, parathormon, witamina K, nandrolon,
Japan	Japanese Society for Bone and Mineral Research, 2004	Etidronian, alendronian, risedronian w pierwszej linii leczenia. Witamina D i K w drugiej linii leczenia. Raloksyfen (wymagane dalsze badania).
Kanada	British Columbia Medical Association, 2011	Alendronian, rizedronian, etidronian, kwas zoledronowy, teryparatyd.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	Brak technologii stanowiącej odniesienie	Brak takiej technologii	Leczenie solami wapnia, witaminą D, bisfosfonianami jako postępowanie pierwszego rzutu – są to technologie najtańsze. Forsteo powinno być stosowane w przypadku niepowodzenia tego postępowania.	Najskuteczniejszy jest Forsteo dotychczas w Polsce niedostępny	Sola wapnia z witaminą D, w uzasadnionych przypadkach bisfosfoniany
[REDAKTOWANE]	Leki stosowane w leczeniu osteoporozy: hormonalna terapia zastępcza, wybiórcze modulatory receptora estrogenowego, bisfosfoniany, kalcytonina, denosumab, parathormon, stront. Obecnie najczęściej są stosowane bisfosfoniany.	Prawdopodobnie wprowadzenie refundowanego leku o działaniu parathormonu spowoduje nieznaczne zmniejszenie zapotrzebowania na bisfosfoniany w grupie chorych z osteoporozą posterydową.	Bisfosfoniany - alendronian	Parathormon jest najskuteczniejszym lekiem w leczeniu osteoporozy posterydowej.	Teryparatyd
[REDAKTOWANE]	Niektóre z bisfosfonianów, (leki o działaniu antyresorpcyjnym), wykazują skuteczność w zmniejszaniu nowych złamań u osób z osteoporozą posterydową. Obecnie w Polsce zalecane są do leczenia osteoporozy posterydowej bisfosfoniany doustne: alendronian (10 mg/dobę, 70 mg raz w tygodniu) i risedronian (5 mg na dobę, 35 mg raz w tygodniu) oraz aminobisfosfonian do podania dożylnego raz w roku w dawce 5 mg – Zoledronian.	Nie ma innego leku poza Forsteo zarejestrowanego do leczenia osteoporozy posterydowej u obu płci, który można stosować w jego miejsce	Bisfosfoniany	Parathormon – najdroższy, nierefundowany, najbardziej skuteczny w osteoporozie posterydowej ze złamaniami zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, ale najrzadziej stosowany ze względu na koszty leczenia. Bisfosfoniany – najtańsze, refundowane, nie zawsze skuteczne w osteoporozie posterydowej, liczne przeciwwskazania do ich stosowania, najczęściej stosowane ze względu na niski koszt.	Bisfosfoniany zalecane jako leki pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy posterydowej, Przy istnieniu przeciwwskazań do stosowania BS lub braku ich skuteczności powinno się stosować analog parathormonu - Forsteo

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
Acidum alendronicum	Alenato, tabl., 10 mg	30 tabl.	59099 90919 017	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	10,8	15,4	14,35	Osteoporoza	30%	5,36
Acidum alendronicum	Ostolek, tabl. powł., 70 mg	4 tabl. (blis.)	59099 91032 517	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	17,77	22,69	13,39	Osteoporoza	30%	13,32
Calcitoninum	Calcitonin 100 Jelfa, płyn do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 amp.a 1 ml	59099 90808 410	86.0, Leki wpływające na gospodarkę wapniową - kalcytonina	20,52	27,75	27,75	Osteoporoza	30%	8,33
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	10 ml	59099 90260 218	18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcyfediol	2,92	4,37	4,37	Przewlekła choroba nerek, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; Profilaktyka osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi	ryczałt	3,2
Colecalciferolum (vit. D3)	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	59099 91047 818	18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcyfediol	4,05	5,99	5,83	Przewlekła choroba nerek, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; Osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi	ryczałt	3,36
Colecalciferolum (vit. D3)	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ml	10 ml (but.)	59099 90178 513	18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcyfediol	4,01	5,95	5,83	Przewlekła choroba nerek, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; Profilaktyka osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi	ryczałt	3,32
Denosumabum	Prolia, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1ml	1 amp.-strz.a 1 ml	59099 90761 647	231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne - denosumab	788,4	877,18	877,18	Osteoporoza u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score	30%	263,15

								mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów		
Risedronatum natriicum	Risendros 35, tabl. powl., 35 mg	4 tabl.	59099 90082 599	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	14,68	19,4	13,39	Osteoporoza, Profilaktyka osteoporozy posterydowej	30%	10,03

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Alendronian	Alendronian sodu jest jedynym refundowanym lekiem z grupy bisfosfonianów stosowanych w leczeniu osteoporozy w Polsce, dlatego w praktyce jest on najczęściej stosowanym preparatem. Wg danych IMS Heath łączna liczba sprzedanych opakowań alendronianu w ubiegłym roku (06.2008 – 05.2009) wyniosła 2 488 902 opakowań/rok, plasując się na pierwszym miejscu wśród wszystkich leków z grupy bisfosfonianów, których łączna sprzedaż za ubiegły rok była równa 305 890 opakowań/rok. A zatem udziały alendronianu w rynku są największe i stanowią 87,7% łącznych udziałów leków z grupy bisfosfonianów.	Risedronian jest również lekiem refundowanym. Wydaje się, iż słuszne było wykonanie analizy porównawczej w odniesieniu do alendronianu i teryparatodu.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Blick 2008</p> <p>Uwzględnił włączone do analizy właściwe badanie Saag 2007/2009 (tytuł publikacji Saag 2007)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> ocena efektywności klinicznej stosowania teryparatydu w leczeniu pacjentów z osteoporozą, w tym także u pacjentów o wysokim ryzyku złamań z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z osteoporozą, w tym także pacjenci o wysokim ryzyku złamań z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów</p> <p><b>Interwencja:</b> teryparatyd</p> <p><b>Komparatory:</b> alendronian</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> przypadki nowych złamań, zmiany w BMD oraz zmiany w przebudowie tkanki kostnej</p> <p><b>Metodyka:</b> badania prospektywne z grupą kontrolną</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 1 RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wykazano, iż więcej przypadków nowych złamań (potwierdzonych w ocenie RTG) odnotowano w grupie alendronianu (6,1%) w porównaniu z grupą leczoną TPT (0,6%). Wynik był istotny statystycznie na korzyść grupy interwencyjnej.</li> <li>Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy pomiędzy stosowaniem TPT, a występowaniem kręgowych oraz pozakręgowych złamań.</li> <li>TPT wykazał wyższą wartość nad alendronianem w zmianach BMD oraz w markerach kościotworzenia.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> według kanadyjskich wytycznych bisfosfoniany stanowią terapię pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy jednak wskazują również na teryparatyd, który mógłby być lekiem pierwszego rzutu w leczeniu ciężkiej osteoporozy oraz rekomendowanym lekiem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów.</p>
<p>Newitt 2006</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji w analizie wnioskodawcy</p>	<p><b>Cel:</b> ocena ryzyka najczęściej występującego działania niepożądanego, jakim jest ból pleców u pacjentów przyjmujących teryparatyd</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 2006 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> populacja kobiet i mężczyzn chora na osteoporozę</p> <p><b>Interwencja:</b> teryparatyd podawany w postaci samodzielnych iniekcji podskórnych w dawce 20 µg/dzień oraz 40 µg/dzień</p> <p><b>Komparatory:</b> alendronian w dawce 10 mg/dzień, placebo lub hormonalna terapia zastępcza</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> analizowane działanie niepożądane ból pleców zostało sklasyfikowane według stopnia ciężkości: łagodny (mild): brak zmian w codziennej aktywności fizycznej ze sporadycznym użyciem leków przeciwbólowych; umiarkowany (moderate): łagodne zakłócenie aktywności życia codziennego z regularnym przyjmowaniem leków przeciwbólowych; ciężkie (severe): duże zakłócenia codziennej aktywności z powodu bólu oraz konieczność stosowania dodatkowych leków (terapii)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 4 RCT</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko względne wynosi 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87) dla bólu pleców ogółem; 0,72 (95% CI: 0,58; 0,89) dla bólu pleców w stopniu umiarkowanym lub ciężkim oraz 0,39 (95% CI: 0,25; 0,61) dla bólu pleców w stopniu ciężkim.</li> <li>Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu pleców, bólu pleców w stopniu umiarkowanym lub ciężkim oraz bólu pleców w stopniu ciężkim po 30 miesiącach obserwacji w grupie teryparatydu stanowi odpowiednio 73%, 72% oraz 39% 64% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (PL/ALD/HTZ). Otrzymane wyniki są na korzyść teryparatydu.</li> </ul>

		włączając w to hospitalizację pacjenta. <b>Metodyka:</b> badania prospektywne z grupą kontrolną	
--	--	--	--



### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W Przeglądzie Systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia:

- Elektroniczne bazy danych:
  - o Medline przez PubMed;
  - o Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - o EMBASE;
- Serwisy internetowe:
  - o NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
  - o SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
  - o NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
  - o CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
  - o INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment);
  - o BIOSIS Previews;
  - o CINAHL® Database;
  - o European Public Assessment Report (EPAR);
  - o Health Canada;
  - o Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb;
  - o The Uppsala Monitoring Centre;
  - o scholar.google.com.
- Rejestry badań klinicznych:
  - o Clinical Trials
  - o Current Controlled Trials
- Listy referencyjne publikacji opisujących badania wtórne włączone do przeglądu badań wtórnych;
- Strony czasopism: Osteoporosis international : a journal established as result of co-operation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, Current osteoporosis reports, Postępy Osteoartro-logii, Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja.

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w styczniu 2011 roku.

Z uwagi na ograniczenia czasowe nie przeprowadzono wyszukiwania własnego (kontrolnego).

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	osoby dorosłe tj. w wieku $\geq 18$ lat obu płci z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów z wysokim ryzykiem złamań	niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu FORSTEO®, pacjenci z: osteoporozą postmenopauzalną, idiopatyczną, osteoporozą u mężczyzn; pacjenci poniżej 18 rż.

<b>Interwencja</b>	teryparatyd podawany w dawce 20 µg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch	dawka lub sposób podawania leku (teryparatyd) niezgodny ze wskazaniem (np.: lek podawany raz dziennie w dawce 40 µg)
<b>Komparatory</b>	alendronian w dawce 10 mg podawany doustnie w postaci tabletek raz na dobę	
<b>Punkty końcowe</b>	złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie, kliniczne złamania kręgowo, złamania pozakręgowo, niskoenergetyczne złamania pozakręgowo, rezygnacje z badania, działania niepożądane, poważne działania niepożądane, zgony	nieadekwatny sposób przedstawienia danych: wyniki podawane w postaci współ-czynników korelacji, łącznie dla różnych dawek omawianego leku; nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu biodostępności leku, biochemii, farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomii
<b>Typ badań</b>	porównanie head-to-head (TPT vs ALD), badania typu RCT	badania wtórne; publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych lub w języku innym niż angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim
<b>Inne kryteria</b>	do analizy głównej niniejszego raportu włączono tylko publikacje w pełnej wersji tekstowej	brak adekwatnej grupy kontrolnej

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, w tym dwa badania porównujące teryparatyd z alendronianem Saag 2007, Saag 2009.

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań Saag 2007, Saag 2009, a jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano badanie DANCE (*the Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience Study*) (dostępność niewielkiej liczby danych – badanie rozpoczęto).

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Saag 2007/2009  <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	wieloośrodkowe badanie randomizowane, podtyp IIA, podwójnie zaślepienie; - dwa ramiona (teryparatyd w monoterapii, alendronian w monoterapii)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teryparatyd: 20 µg/dzień, Teryparatyd (TPT): podawany w dawce 20 µg/dzień w postaci podskórnych iniekcji + placebo podawany w postaci tabletek</li> <li>Alendronian: 10 mg/dzień.; Alendronian (ALD): podawany doustnie w dawce 10 mg/dzień w postaci tabletek + placebo w postaci iniekcji podskórnych</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci przyjmowali codziennie wapń (1000 mg) i witaminę D (800 IU).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 21 lat; długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów (prednizon w dawce ≥ 5mg/dzień lub ekwiwalent przez okres co najmniej 3 miesięcy przed skringiem); BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score &lt; -2,0 lub BMD stawu biodrowego T-score &lt; -1,0; co najmniej 1 złamanie niskoenergetyczne podczas leczenia glikokortykosteroidami; pacjenci z prawidłową czynnością tarczycy lub otrzymujący stałe dawki hormonów tarczycy; prawidłowy poziom tyreotropiny; wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Możliwość oceny mniej niż 3 kręgów lędźwiowych z użyciem DXA; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; choroba układu szkieletowego inna niż osteoporoza posteroidea; nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat przed skringiem (z wyjątkiem powierzchniowych podstawokomórkowych lub płaskokomórkowych nowotworów skóry, które zostały ostatecznie wyleczone); podwyższone ryzyko wystąpienia mięsaka kościopochodnego; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą wpłynąć na redukcję tolerancji alendronianu; znacząca</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie; kliniczne złamania kręgowo; złamania pozakręgowo; niskoenergetyczne złamania pozakręgowo; BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz kości biodrowej; rezygnacje z leczenia;</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> poważne działania niepożądane; działania niepożądane.</p>

			<p>niewydolność nerek; przyjmowanie bisfosfonianów przez więcej niż 2 tyg. w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub przez ponad 2 lata w ciągu ostatnich 3 lat; znacząca ekspozycja na inne terapie przeciw osteoporozie.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> teryparatyd 214; alendronian 214</p>	
--	--	--	---	--

**Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (Saab 2007/2009)**

Punkt końcowy	Definicja
Złamania kręgowie potwierdzone radiologicznie	<p>Złamania kręgowie zdefiniowane były jako obecna deformacja w kręgach, które w okresie wyjściowym w ocenie radiologicznej były ocenione jako kręgi normalne. Deformacja = obniżenie wysokości trzonu kręgu mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny).</p> <p>W badaniu zastosowano półilościową ocenę złamań trzonów kręgowych, zaproponowaną przez Genanta i wsp. Polegała ona na wizualnej ocenie radiogramów oraz klasyfikację stopnia ich uszkodzenia w czterostopniowej skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień 0 (normal) – krąg normalny;</li> <li>• stopień 1 (mild) – złamanie niewielkie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o 20 – 25% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny);</li> <li>• stopień 2 (moderate) – złamanie średnie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o 25 – 40% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny);</li> <li>• stopień 3 (severe) – złamanie ciężkie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o &gt; 40% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny).</li> </ul>
Kliniczne złamania kręgowie	<p>Zgłoszenie przez pacjenta objawu sugerującego obecność nowego złamania potwierdzonego następnie oceną radiologiczną. Otrzymane wyniki były walidowane centralnie, celem uzyskania wyników w pełni wiarygodnych. Radiogramy były zaślepione i oceniane przez niezależnych techników z <i>Bioluminescence Technologies</i>. Pogorszenie lub istniejąca deformacja kręgów nie była traktowana jako nowe złamanie.</p>
Złamania pozakręgowie	<p>Złamania pozakręgowie zostały zdefiniowane jako incydentalne złamania zweryfikowane na podstawie wykonanych radiogramów lub protokołu radiologicznego potwierdzającego złamanie. Złamania pozakręgowie były oceniane oddzielnie od oceny działań niepożądanych, do momentu aż złamanie spełniło jedno z kryteriów kwalifikujących je do poważnych działań niepożądanych.</p>
Niskoenergetyczne złamania pozakręgowie	<p>Niskoenergetyczne złamania pozakręgowie stanowiły podgrupę złamań pozakręgowych. Złamanie niskoenergetyczne zostało zdefiniowane jako złamanie powstałe na skutek działania siły o niskiej energii w wyniku upadku z wysokości własnej lub niższej.</p>
Gęstość mineralna tkanki kostnej (BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, gęstość mineralna kości (BMD) udowej	<p>Stosowaną jednostką pomiarową przy pomocy której, oznacza się masę kostną jest BMD (Bone Mineral Density) – gęstość kości wyrażona w g/cm<sup>3</sup>. BMD mierzono posługując się metodą absorpcjometrii podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego DXA przy użyciu densytometrów: Hologic lub GELuna. Pomiary BMD wykonano w kręgosłupie lędźwiowym oraz w kości udowej. Obecnie metoda DXA jest uważana za "złoty standard" w rozpoznawaniu i leczeniu osteoporozy ze względu na wysoką precyzję i dokładność pomiarów. Otrzymane wyniki były walidowane centralnie, celem uzyskania wyników w pełni wiarygodnych. Radiogramy były zaślepione i oceniane przez niezależnych techników z <i>Bioluminescence Technologies</i>.</p>

**Tabela 16. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
Czterostopniowa skala oceny złamań trzonów kręgowych	<p>Polegała ona na wizualnej ocenie radiogramów oraz klasyfikację stopnia ich uszkodzenia w czterostopniowej skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień 0 (normal) – krąg normalny;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stopień 1 (mild) – złamanie niewielkie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o 20 – 25% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny);</li> <li>• stopień 2 (moderate) – złamanie średnie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o 25 – 40% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny);</li> <li>• stopień 3 (severe) – złamanie ciężkie, obniżenie wysokości trzonu kręgu o &gt; 40% mierzone w którymkolwiek przekroju (przedni, środkowy lub tylny).</li> </ul>
<b>VAS</b>	Skala mierzy intensywność bólu pleców. Intensywność określono od 0 do 100 mm (polega na zaznaczeniu przez badanego punktu na linii); gdzie 0 – oznaczało brak bólu pleców; 100 – ból pleców o największym nasileniu
<b>EQ-VAS</b>	Ogólny pomiar stanu zdrowia
<b>EQ-5D</b>	EQ-5D jest standardowym miernikiem stanu zdrowia w celu zapewnienia prostej i ogólnej miary zdrowia do oceny klinicznej i ekonomicznej (miara jakości życia)

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonego do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Badanie Saab 2007/2009 uwzględnione w przeglądzie systematycznym złożonym przez wnioskodawcę było dobrej jakości (4 pkt. Jadad - brak opisu zastosowanej metody podwójnego zaślepienia próby). Przeprowadzono ocenę jakości danych według GRADE.

Wiarygodność wewnętrzna jak i zewnętrzna została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez autorów analizy wnioskodawcy:

W ocenie ograniczeń przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego. Ograniczeniem przeglądu są przyjęte kryteria włączenia względem populacji. Autorzy raportu analizowali populację pacjentów dorosłych (powyżej 21 rż.) obu płci z wysokim ryzykiem złamań z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. Wykluczono zatem te badania, w których oceniano pacjentów z osteoporozą postmenopauzalną, osteoporozą powstałą w wyniku niedoczynności gonad lub osteoporozą idiopatyczną. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Forsteo® w w/w wskazaniu teryparatyd powinien być podawany w dawce 20 µg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch. Całkowity maksymalny czas leczenia powinien wynosić 24 miesiące. W związku z tym, wszystkie próby kliniczne, które oceniały teryparatyd w innej niż 20 µg/dobę dawce zostały wykluczone z niniejszej analizy. Kryteria włączenia do analizy uwzględnione w badaniu Saag 2007/2009 dopuszczały możliwość stosowania 1000 mg wapnia na dobę i 800 j.m. witaminy D na dobę. Autorzy raportu jednomyślnie stwierdzili, iż w/w zastosowane leczenie u pacjentów z osteoporozą z wysokim ryzykiem złamań jest nieodzownym elementem terapii i nie ma wpływu na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy. W związku z powyższym w/w kryterium nie może wpływać na zniekształcenie wyników, a tym samym na obniżenie wiarygodności przeprowadzonej analizy. Autorzy niniejszego przeglądu do głównej analizy raportu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono, poza badaniami RCT, również publikacje uwzględniające tylko pacjentów leczonych aktywnie, bez grup kontrolnych, badania obserwacyjne, postmarketingowe, opisy przypadków, abstrakty z konferencji. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

W związku z niezgodnościami przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388),

AOTM przekazała do MZ następujące niezgodności w związku z przedłożoną analizą kliniczną wnioskodawcy:

- Brak informacji o poziomie refundacji komparatorów dla wnioskowanego produktu leczniczego w zawartości analizy klinicznej (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).
- Charakterystyka badań włączonych do przeglądu nie zawiera informacji, dotyczącej typu hipotezy badawczej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).
- W analizie klinicznej nie wskazano komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa pochodzących z strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy popełnione zostały błędy, dotyczące obliczania prawdopodobieństwa występowania poszczególnych punktów końcowych, które nie wpływają w sposób istotny na jakość wyników.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy na podstawie badania Saab 2007/2009 (wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie)

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności przedstawione w analizie wnioskodawcy na podstawie badania Saab 2007/2009. Wieloośrodkowe badanie randomizowane, podtyp IIA, podwójnie zaślepienie, okres leczenia wynosił 18 i 36 miesięcy**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	OR (95% CI)
		TPT	ALD			
złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie	18 msc.	1/171 (0,6)	10/165 (6,1)	0,10 (0,02; 0,57)	19 (10; 50)	<b>0,09 (0,002; 0,66)</b>
	36 msc.	3/173 <sup>^</sup> (1,7)	13/ 169 <sup>^</sup> (7,7)	0,23 (0,07; 0,72)	17 (9; 61)	<b>0,21 (0,04; 0,79)</b>
kliniczne złamania kręgowo	18 msc.	0/171	3/165 (1,8)	bd	bd	0,13 (0,01; 1,25)*
	36 msc.	0/173 <sup>^</sup>	4/169 <sup>^</sup> (2,4)	bd	bd	<b>0,13 (0,02; 0,93)*</b>
złamania pozakręgowo	18 msc.	12/214 (5,6)	8/214 (3,7)	bd	bd	1,53 (0,56; 4,41)
	36 msc.	16/214 <sup>^</sup> (7,5)	15/214 <sup>^</sup> (7,0)	bd	bd	1,07 (0,48; 2,40)
niskoenergetyczne złamania pozakręgowo	18 msc.	5/214 (2,3)	3/214 (1,4)	bd	bd	1,68 (0,32; 10,96)
	36 msc.	9/214 <sup>^</sup> (4,2)	5/214 <sup>^</sup> (2,3)	bd	bd	1,84 (0,54; 7,08)

<sup>^</sup>Pacjenci  $\geq 1$  złamaniem kręgowym/pozakręgowym

\*obliczone metodą Peto

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności**

Punkt końcowy		Badanie	TPT	ALD	Różnica średnich zmian (95% CI) <sup>^</sup>
BMD ( <i>bone mineral density</i> ) odcinka lędźwiowego	Średnia zmiana BMD w porównaniu do wartości wyjściowej w %, (SD*)	18 msc.	7,2 (9,85)	3,4 (9,78)	<b>3,8 (1,86; 5,74) (w p.p.)</b>

kręgosłupa		36 msc.	11,0 <sup>^</sup>	5,3 <sup>^</sup>	-
	Średnia całkowita zmiana BMD w porównaniu do wartości wyjściowej, (SD*)	18 msc.	0,067 (0,06) <sup>#</sup>	0,033 (0,06) <sup>#</sup>	<b>0,03 (0,02; 0,04)</b>
BMD ( <i>bone mineral density</i> ) kości biodrowej	Średnia zmiana BMD w porównaniu do wartości wyjściowej w %, (SD*)	18 msc.	3,8 (8,16)	2,4 (7,96)	1,4 (-0,26; 3,06) (w p.p.)
		36 msc.	5,2 <sup>^</sup>	2,7 <sup>^</sup>	-
	Średnia całkowita zmiana BMD w porównaniu do wartości wyjściowej, (SD*)	18 msc.	0,027 (0,05) <sup>#</sup>	0,018 (0,05) <sup>#</sup>	0,009 (-0,002; 0,02)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Wynik przedstawiono jako średnia zmiana najmniejszych kwadratów w %

<sup>#</sup>Dane zaczerpnięte z *Supplementary Appendix* do publikacji Saag 2007:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa071408/suppl\\_file/nejm\\_saag\\_2028sa1.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa071408/suppl_file/nejm_saag_2028sa1.pdf)

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujące działania niepożądane podczas stosowania teryparatydu to: ból kończyn; często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujące działania niepożądane podczas stosowania teryparatydu to: kołatanie serca, niedokrwistość, zawroty głowy, ból głowy, rwa kulszowa, omdlenie, zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika), duszność, nudności, wymioty, przepuklina rozworu przełykowego, choroba refluksowa przełyku, zwiększona potliwość, kurcze mięśni, hipercholesterolemia, niedociśnienie tętnicze, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, osłabienie, łagodne i przemijające objawy w miejscu podania, w tym ból, obrzęk, rumień, miejscowe zasinienie, świąd i niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, depresja.<sup>11</sup>

Tabela 19. Liczby, odsetki pacjentów, obliczone wartości ilorazu szans i NNT/NNH wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%) <sup>^</sup>		Metaanaliza		
		TPT	ALD	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI) (95% CI)	
zgon	18 msc.	7/214 (3,3)	12/214 (5,6)	0,57 (0,19; 1,61)	-	
	36 msc.	9/214 (4,2)	15/214 (7,0)	0,58 (0,22; 1,46)	-	
rezygnacja z badania ogółem	18 msc.	64/214 (29,9)	70/214 (32,7)	0,88 (0,57; 1,35)	-	
	36 msc.	91/214 (42,5)	96/214 (44,9)	0,91 (0,61; 1,36)	-	
rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	18 msc.	25/214 (11,7)	13/214 (6,1)	2,05 (0,97; 4,48)	-	
	36 msc.	30/214 (14,0)	18/214 (8,4)	1,78 (0,92; 3,50)	-	
poważne działania niepożądane	ogółem	18 msc.	45/214 (21,0)	39/214 (18,2)	1,19 (0,72; 1,99)	-
		36 msc.	70/214 (33)	64/214 (30)	1,14 (0,74; 1,75)	-
	związane z leczeniem*	18 msc.	3/214 (1,4)	2/214 (0,9)	1,50 (0,26; 8,72)**	-
działania niepożądane ogółem	ogółem	18 msc.	182/214 (85,0)	170/214 (79,4)	1,47 (0,87; 2,52)	-
		36 msc.	194/214 (91)	184/214 (86)	1,58 (0,83; 3,05)	-

<sup>11</sup> Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Teryparatydu (Forsteo®)

	związane z leczeniem*	18 msc.	38/214 (17,8)	28/214 (13,1)	1,43 (0,82; 2,54)	–
		36 msc.	58/214 (27)	42/214 (20)	1,52 (0,95; 2,46)	–
działania niepożądane związane ze wstrzyknięciem leku		18 msc.	24/214 (11,2)	14/214 (6,5)	1,80 (0,87; 3,89)	–
żołądkowo-jelitowe działania niepożądane	ogółem	18 msc.	84/214 (39,3)	70/214 (32,7)	1,33 (0,88; 2,01)	-
	nudności	18 msc.	30/214 (14,0)	15/214 (7,0)	2,16 (1,09; 4,47)	15 (8; 82)
		36 msc.	36/214 (17)	18/214 (8,0)	2,20 (1,17; 4,27)	12 (7; 47)
	bóle w nadbrzuchu	18 msc.	11/214 (5,1)	13/214 (6,1)	0,84 (0,33; 2,08)	-
	niestrawność	18 msc.	7/214 (3,3)	15/214 (7,0)	0,45 (0,15; 1,20)	-
		36 msc.	9/214 (4,0)	15/214 (7,0)	0,58 (0,22; 1,46)	-
	bóle brzucha	18 msc.	9/214 (4,2)	9/214 (4,2)	1,00 (0,34; 2,91)	–
	nieżyt żołądka	18 msc.	14/214 (6,5)	6/214 (2,8)	2,43 (0,85; 7,85)	–
		36 msc.	17/214 (8)	8/214 (4)	2,22 (0,88; 6,08)	–
	choroba refluksowa przełyku	18 msc.	5/214 (2,3)	6/214 (2,8)	0,83 (0,20; 3,32)	–
dysfagia	18 msc.	5/214 (2,3)	3/214 (1,4)	1,68 (0,32; 10,96)	–	
mięśniowo-szkieletowe działania niepożądane	ogółem		75/214 (35,0)	77/214 (36,0)	0,96 (0,63; 1,45)	–
	bóle pleców		18/214 (8,4)	22/214 (10,3)	0,80 (0,39; 1,62)	–
	bóle stawów		17/214 (7,9)	16/214 (7,5)	1,07 (0,49; 2,33)	–
	przykurcze mięśniowe	18 msc.	8/214 (3,7)	7/214 (3,3)	1,15 (0,36; 3,79)	–
	bóle kończyn		8/214 (3,7)	7/214 (3,3)	1,15 (0,36; 3,79)	–
	bóle mięśniowo-szkieletowe		6/214 (2,8)	3/214 (1,4)	2,02 (0,43; 12,68)	–
	bóle mięśniowe		3/214 (1,4)	5/214 (2,3)	0,59 (0,09; 3,10)	–

działania niepożądane związane z układem nerwowym	ogółem		44/214 (20,6)	38/214 (17,8)	1,20 (0,72; 2,0)	–	
	Zawroty głowy	18 msc.	15/214 (7,0)	12/214 (5,6)	1,27 (0,54; 3,05)	–	
		18 msc.	16/214 (7,5)	12/214 (5,6)	1,36 (0,59; 3,24)	–	
	Bóle głowy	36 msc.	19/214 (9)	14/214 (7)	1,39 (0,64; 3,09)	–	
Ogółem		18 msc.	44/214 (20,6)	38/214 (17,8)	1,20 (0,72; 2,0)	–	
Działania niepożądane związane z układem nerwowym	Zawroty głowy		15/214 (7,0)	12/214 (5,6)	1,27 (0,54; 3,05)	–	
		18 msc.	16/214 (7,5)	12/214 (5,6)	1,36 (0,59; 3,24)	–	
	Bóle głowy	36 msc.	19/214 (9)	14/214 (7)	1,39 (0,64; 3,09)	–	
		Hiperkalcemia	18 msc.	1/214 (0,5)	0/214 (0)	7,39 (0,15; 372,4)**	–
przypadki podwyższonego stężenia wapnia we krwi	≥ 1 epizod stężenia wapnia > 10,5 mg/dL <sup>^^</sup>	18 msc.	38/211 (18,0)	12/209 (5,7)	3,61 (1,77; 7,81)	9 (6; 16)	
		36 msc.	44/211 (21)	14/209 (7)	3,67 (1,89; 7,49)	8 (5; 13)	
	≥ 2 epizody stężenia wapnia > 10,5 mg/dL <sup>^^</sup>	18 msc.	10/195 (5,1)	4/196 (2,0)	2,59 (0,73; 11,51)	–	
		36 msc.	16/196 (8)	6/196 (3)	2,81 (1,02; 8,96)	20 (10; 172)	
	≥ 1 epizod stężenia wapnia > 11,0 mg/dL <sup>^^</sup>	18 msc.	8 /212 (3,8)	2/208 (1,0)	4,04 (0,79; 39,38)	–	
		36 msc.	9/211 (4)	3/209 (1)	3,06 (0,75; 17,78)	–	
	Działania niepożądane związane z układem moczowym	Hiperurykemia		3/214 (1,4)	0/214 (0)	7,46 (0,77; 72,09)*	–
		Skaza moczanowa	18 msc.	1/214 (0,5)	0/214 (0)	0,14 (0,003; 6,82)*	–
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ≥ 1 epizod podwyższonego stężenia moczanów	18 msc.	17/212 (8,0)	10/208 (4,8)	1,73 (0,72; 4,33)	–		
	36 msc.	20/212 (9)	11/208 (5)	1,87 (0,83; 4,43)	–		

\*Oceniane przez badaczy

\*\*Obliczone metodą Peto

NS – wynik nie wykazał znamienności statystycznej; p&gt; 0,05

^^Wartości odnosiły się do wyników laboratoryjnych pacjentów i nie były odnotowywane jako kliniczne działania niepożądane. Zmiany w poziomie stężenia wapnia w surowicy krwi wyrażone w mmol/l zostały pomnożone przez wartość 0,250



### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania własnego stron internetowych zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA), nie zostały odnalezione komunikaty oraz ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Włączenie/wykluczenie badań do analizy klinicznej prowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria: populacja: osoby dorosłe tj. w wieku  $\geq 18$  lat obu płci z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów z wysokim ryzykiem złamań; interwencja: teryparatyd podawany w dawce 20  $\mu\text{g}$  raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch; komparator: alendronian w dawce 10 mg podawany doustnie w postaci tabletek raz na dobę; punkty końcowe: złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie, kliniczne złamania kręgowo, złamania pozakręgowo, niskoenergetyczne złamania pozakręgowo, rezygnacje z badania, działania niepożądane, poważne działanie niepożądane, zgony; porównanie *head-to-head* (TPT vs ALD); badania typu RCT. Do analizy włączono jedno randomizowane badanie Saag 2007/2009, które uzyskało 4 pkt. w skali Jadad.

Obliczone 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. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi dla 18 i 36 miesięcy okresu obserwacji odpowiednio 9% i 21% analogicznej szansy w grupie otrzymującej alendronian.

Dla 36 miesięcy leczenia teryparatydem iloraz szans wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych klinicznie jest równy 0,13 (95% CI: 0,02; 0,93) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Zatem szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego po 36 miesiącach leczenia jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu.

Po 18 miesiącach leczenia wykazano istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego w grupie teryparatydu (o 7,2%) w porównaniu z alendronianem (o 3,4%). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazały istotność statystyczną ( $p < 0,001$ ).

Po 3 latach leczenia wykazano dwukrotny wzrost BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupie teryparatydu (11,0%) w porównaniu z grupą alendronianu (5,3%).

Po 36 miesiącach leczenia zaobserwowano, iż w grupie teryparatydu BMD kości biodrowej wzrosło o 5,2% w porównaniu do 2,7% w grupie alendronianu.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa teryparatydu, znamienne statystycznie różnice uzyskano w szansie wystąpienia po 18 i 36 msc. nudności (ponad dwukrotnie większa w grupie TPT w porównaniu do ALD); wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść komparatora w szansie wystąpienia po 18 i 36 msc. leczenia  $\geq 1$  epizodu stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dl oraz po 36 msc.  $\geq 2$  epizodów stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dl. Szansa wystąpienia bezsenności, duszności oraz infekcji wirusowych po 18 i 36 msc. leczenia była statystycznie większa w grupie TPT w porównaniu z ALD. Szansa wystąpienia spadku masy ciała stanowiła 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu.

AOTM przekazała do MZ następujące niezgodności w związku z przedłożoną analizą kliniczną wnioskodawcy (w odniesieniu do wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu):

- Brak informacji o poziomie refundacji komparatorów dla wnioskowanego produktu leczniczego w zawartości analizy klinicznej (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).
- Charakterystyka badań włączonych do przeglądu nie zawiera informacji, dotyczącej typu hipotezy badawczej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).
- W analizie klinicznej nie wskazano komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa pochodzących z strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Cytat pochodzi z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (str. 85):

*„W celu odnalezienia analiz ekonomicznych przeszukano piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogłądowe, przeglądy systematyczne, medyczne serwisy internetowe). Dodatkowo dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.*

*Strategię wyszukiwania opracowano i przeprowadzono w lipcu 2009 roku, a następnie zaktualizowano w styczniu 2011 roku. Wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy interwencji i jednostki chorobowej (glucocorticoid-induced osteoporosis) oraz ograniczono słownictwem związanym z analizami ekonomicznymi i kosztowymi. Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz danych zaprezentowano w załączniku 5.1.*

*Strategię wyszukiwania w medycznych serwisach internetowych przeprowadzono w oparciu o nazwę substancji czynnej i nazwę handlową preparatu Forsteo®. W wyniku przeszukiwania zalecanych przez wytyczne AOTM baz medycznych nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych, oceniających efektywność kosztową teryparatydu stosowanego w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym leczeniem glikokortykosteroidami.”*

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem opracowania była ocena opłacalności zastosowania teryparatydu (preparat Forsteo®) w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w porównaniu ze standardowo stosowaną obecnie w Polsce terapią z udziałem alendronianu”

#### Technika analityczna

W celu oszacowania opłacalności stosowania teryparatydu w porównaniu z dostępnymi schematami terapeutycznymi w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów (GIOP; ang. glucocorticoid – induced osteoporosis) zastosowano następujące techniki analityczne:

- Analiza koszty – konsekwencje
- Analiza koszty – użyteczność
- Analiza koszty – efektywność

#### Porównywane interwencje

Teryparatyd vs alendronian

#### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Wybór wynika z założenia, że produkt leczniczy Forsteo® będzie refundowany w ramach programu lekowego i koszty poniesie wyłącznie płatnik publiczny (NFZ).

#### Horyzont czasowy

Analiza została przeprowadzona w dożywotnym horyzoncie czasowym przy założeniu, że górna granica wieku pacjentów wynosi 100 lat. Jako długość cyklu przyjęto 6 miesięcy. Założono, że czas terapii z zastosowaniem teryparatydu w ramach terapeutycznego programu lekowego wynosi 18 miesięcy.

#### Uwagi analityków AOTM:

Od 1 stycznia 2012 r. zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696) terapeutyczne programy zdrowotne zastąpione zostały programami lekowymi.

## Dyskontowanie

W związku z długoletnim horyzontem czasowym w analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%, natomiast w jednokierunkowej analizie wrażliwości ustalono stopę dyskontową na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## Koszty

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie:

- ✓ Koszty stosowania leków zapobiegających wystąpieniu kolejnych złamań osteoporotycznych (teryparatyd, alendronian, węglan wapnia, witamina D)
- ✓ Koszty standardowej opieki nad pacjentem z osteoporozą (wizyty w poradniach specjalistycznych)
- ✓ Koszty leczenia złamań osteoporotycznych (koszty świadczeń szpitalnych, świadczeń ambulatoryjnych, leków przeciwbólowych, leków przeciwzakrzepowych, zaopatrzenia ortopedycznego i rehabilitacji)

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych z perspektywy NFZ na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ oraz taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia obowiązujących w styczniu 2011 r.

Nie ustalono kosztów niemedycznych. Nie uwzględniono kosztów pośrednich i perspektywy społecznej. Całkowite koszty i efekty związane ze stosowaniem danej interwencji wyznaczone zostały jako suma kosztów i efektów doliczanych w każdym z cykli modelu.

## Model

Wnioskodawca nie dostarczył pełnego modelu w wersji elektronicznej, w związku z tym przedstawiony poniżej opis zoastał wykonany wyłącznie na podstawie przekazanych przez Wnioskodawcę analiz bez możliwości weryfikacji przez analityka AOTM.

W celu oszacowania efektywności kosztowej teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów zastosowano model decyzyjny Markowa dostarczony przez producenta – firmę Eli Lilly Polska Sp. z o.o. W celu wyznaczenia oczekiwanych średnich kosztów oraz efektów zdrowotnych wykorzystano metodę mikrostymulacji (symulacji indywidualnych) Monte Carlo. W modelu uwzględniono najważniejsze, z punktu widzenia klinicznego i kosztowego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z osteoporozą polekową spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów.

Skonstruowany model decyzyjny powstał w oparciu o wyznaczone wartości ryzyka względnego wiążącego ryzyko wystąpienia poszczególnych typów złamań osteoporotycznych oraz ryzyko zgonu z powodu powyższych złamań z czynnikami ryzyka (wiek pacjenta, płeć, wartość T-score, wcześniejsze leczenie

z zastosowaniem glikokortykosteroidów, obecność wcześniejszych złamań osteoporotycznych oraz rodzaj powyższych złamań).

W modelu poczynione zostały następujące założenia:

- W każdym z cykli modelu możliwe jest wystąpienie złamań osteoporotycznych lub zgonu pacjenta
- Zgon pacjenta może nastąpić z przyczyn naturalnych lub być wynikiem złamania
- Możliwe jest wystąpienie złamań wielokrotnych w ciągu roku
- Koszty leczenia złamania biodra bądź klinicznie jawnych złamań kręgow obejmują pierwsze dwa lata po wystąpieniu złamania (cztery cykle modelu), a koszty leczenia złamania nadgarstka – pierwsze 18 miesięcy po wystąpieniu złamania (jeden cykl modelu)
- Nie uwzględniono kosztów leczenia, zmniejszenia użyteczności oraz zwiększonego ryzyka kolejnych złamań i ryzyka zgonu dla złamań kręgow, które nie są klinicznie jawne (założenie konserwatywne)

- W oparciu o opinię eksperta klinicznego, a także na podstawie lektury odnalezionych modeli opisujących leczenie osteoporozy założono, że maksymalna liczba złamań biodra, która może wystąpić u pacjenta w modelu wynosi 4.

### Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Tabela 20. Efektywność interwencji – dane kliniczne

Parametr		Wartość	Źródło		Uwagi
		<b>Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń klinicznych (RR)</b>	<b>Wartość redukcji ryzyka względnego (RRR)</b>		
Teryparatyd vs alendronian	Złamanie kręgowie (potwierdzone radiologicznie, klinicznie jawne)	0,098	90,2%	Saag 2007	Przyjęto, że ryzyko jest stałe przez okres 18 miesięcy leczenia aktywnego
	Złamanie pozakręgowie	1,0			Założenia dla wartości RR: brak statystycznie istotnych różnic dotyczących odsetka chorych z powyższymi złamaniami w badaniu Saag 2007, założenie konserwatywne
Alendronian vs brak leczenia	Złamanie kręgowie (klinicznie jawne)	0,62	38%	Saag 1998	Przyjęto, że ryzyko jest stałe przez okres 18 miesięcy leczenia aktywnego. Wartość nie była statystycznie istotna, ale została uwzględniona w analizie ponieważ odpowiadała w przybliżeniu wartości ryzyka względnego z publikacji <i>Kanis 2007</i> (0,57 bisfosfoniany vs brak leczenia)
	Złamanie pozakręgowie	1,0			W badaniu Saag 1998 nie odnotowano różnic pomiędzy
Teryparatyd vs brak leczenia	Złamanie kręgowie	0,061	93,9%	Saag 2007; Saag 1998	Przeprowadzono porównanie pośrednie. Przyjęto, że ryzyko jest stałe przez okres 18 miesięcy leczenia aktywnego.
	Złamanie pozakręgowie	1,0			
Teryparatyd vs brak leczenia; okres po zakończeniu terapii (18 miesięcy)	Złamanie kręgowie	0,43	57%	Lindsay 2004	Założono, że po zaprzestaniu aktywnego leczenia teryparatydem, efekt leczenia będzie się utrzymywał przez kolejne 18 miesięcy. Badanie Lindsay 2004 stanowiło przedłużenie randomizowanego badania gdzie poddano interwencji kobiety w wieku

## Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

					pomenopauzalnym dotknięte osteoporozą. Założono, że po upływie 36 miesięcy ryzyka złamań rośnie liniowo przez okres kolejnych 18 miesięcy, aż do osiągnięcia wartości wyjściowej.
	Złamanie pozakręgowie	1,0			

Tabela 21 Ryzyko względne złamań związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów (Kanis 2007)

Wiek [lata]	Złamanie osteoporotyczne (przyjęte dla złamań nadgarstka)	Złamanie biodra (przyjęte również dla klinicznych złamań kręgowych)
50	2,63	4,42
55	2,32	4,15
60	2,00	3,71
65	1,81	2,98
70	1,76	2,44
75	1,70	2,22
80	1,59	2,13
85	1,71	2,48

Tabela 22 Odsetek zgonów (na 1000 pacjento-lat) związanych ze złamaniem biodra oraz złamaniem kręgow (Johnell 2004, Kanis 2004)

Wiek [lata]	Złamanie biodra				Złamanie kręgu			
	Mężczyźni		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety	
	Związane ze zł. b.	Z powodu zł. b.	Związane ze zł. b.	Z powodu zł. b.	Związane ze zł. b.	Z powodu zł. b.	Związane ze zł. b.	Z powodu zł. b.
60	0,1	0,0	0,1	0,0	0,01	0,00	0,01	0,00
65	0,3	0,1	0,3	0,1	0,01	0,00	0,03	0,00
70	0,8	0,2	0,7	0,1	0,03	0,01	0,08	0,01
75	2,0	0,5	1,8	0,4	0,07	0,03	0,23	0,02
80	4,7	1,1	3,9	0,8	0,13	0,06	0,51	0,04
85	10,1	2,6	8,4	2,1	0,23	0,13	0,93	0,09
90	21,0	6,3	17,0	5,4	0,34	0,28	0,16	0,19

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (wykaz zmienianych parametrów Rozdz. 4.5.3) oraz analizę dla scenariuszy skrajnych (założenia – poniżej):

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były:

*W scenariuszu minimalnym:*

- Użyteczności w populacji ogólnej na podstawie publikacji *Pedersen 2003*
- Ryzyko względne zgonu związanego z wcześniejszymi złamaniami przyjęte w oparciu o dane z badania *Johnell 2004* [16],
- Założenie utrzymania się efektu teryparatydu przez kolejne 18 miesięcy po zakończeniu terapii na poziomie takim, jak w trakcie leczenia,
- Wyjściowa wartość T-score pacjentów: -3,5.

*W scenariuszu maksymalnym:*

- Użyteczności po wystąpieniu złamań na podstawie publikacji *Kanis 2004a*
- Brak utrzymującego się efektu w kolejnych 18 miesiącach po zakończeniu terapii teryparatydem
- Dożywni wpływ złamań wcześniejszych na ryzyko złamań kolejnych

## Walidacja modelu

Wstępną walidacją algorytmów modelu przeprowadzono poprzez wykonanie analizy wrażliwości, gdzie wykazano tendencje zmian wyników w zależności od wprowadzonych do modelu parametrów zachodzących w sposób przewidywalny i logicznie uzasadniony. Dodatkową walidację modelu efektywności kosztów wykonano porównując wyniki modelu z wynikami wcześniej walidowanej analizy kosztów-efektywności dotyczącej leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym w Szwecji oraz wynikami uzyskanymi przez narzędzie oceny ryzyka złamań Frax<sup>TM</sup>Tool. Do pełnej walidacji modelu efektywności kosztów wykorzystano wybrane dane wyjściowe z porównywanych modeli. Algorytmy wykorzystane w modelu nie zostały z kolei zmodyfikowane w celu dopasowania do algorytmów zastosowanych w modelach porównawczych. Dane zmienione w modelu zostały ograniczone do danych dotyczących charakterystyki pacjentów populacji wyjściowej, wyjściowego ryzyka złamań, kosztów złamań, kosztów interwencji medycznych, stóp dyskontowych oraz danych dotyczących efektywności klinicznej stosowanych interwencji. Porównano wyniki modelu kosztów efektywności zastosowanego w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę oraz wyników otrzymanych w modelach porównywanych.

Walidację modelu przeprowadzono w oparciu o badanie Lundkvist 2006. Wyniki uzyskane w modelu uwzględnionym w analizie wnioskodawcy dla populacji przyjętej w oparciu o badanie Lundkvist 2006 (szwedzkie kobiety o średniej wieku 69 lat z wyjściową wartością T-score na poziomie -3.0 oraz historią pojedynczego złamania kręgowego, a także kobiety z nowym (typu „incident”) złamaniem kręgowym o tych samych wartościach T-score oraz średniego wieku) były zbliżone do wyników odnotowanych w analizie wnioskodawcy.

W celu walidacji modelu zastosowanego w analizie wnioskodawcy wykorzystano Frax<sup>TM</sup>Tool w celu oszacowania 10-letniego ryzyka złamań u szwedzkich kobiet i mężczyzn, u których średnia wieku wynosi 69 lat, wartość : -2,5, ze średnimi wartościami BMI oraz historią wcześniejszych złamań. Wyniki uzyskane w modelu uwzględnionym w analizie wnioskodawcy, jak i wyniki Frax<sup>TM</sup>Tool dostarczają zbliżonych wartości ryzyka złamań dla mężczyzn i dla kobiet z jednakowymi parametrami dotyczącymi charakterystyki wyjściowej.

## Ograniczenia według wnioskodawcy

*„Jednym z ograniczeń analizy jest fakt, że badanie Saag 2007 [55], włączone do analizy efektywności klinicznej nie miało wystarczającej mocy do wykazania statystycznie istotnych różnic w przypadku częstości występowania złamań kręgowych i pozakręgowych. W związku z powyższym nie jest pewne, czy odnotowany w badaniu Saag 2007 [55] wynik dotyczący odsetka złamań kręgowych nie był statystycznie znamienny z powodu ograniczeń powyższego badania czy też związany jest z faktycznym brakiem różnic skuteczności klinicznej rozważanych interwencji odnośnie złamań pozakręgowych. Można zatem spodziewać się, że przyjęcie zgodnie z wynikami badania Saag 2007 wartości ryzyka względnego dla złamań pozakręgowych równej 1 jest założeniem działającym na niekorzyść teryparatydu.*

Innym ograniczeniem analizy jest brak polskich danych dotyczących ryzyka złamań kręgowych oraz złamań w obrębie nadgarstka w populacji ogólnej. W związku z powyższym konieczne było poczynienie odpowiednich założeń w oparciu o dane z innych krajów (Węgry, Szwecja). Należy zdawać sobie sprawę z faktu, że wykorzystywanie danych z różnych źródeł może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych dużym błędem.

Ponadto słabym punktem analizy jest niewielka liczba badań klinicznych przeprowadzona na populacji z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów. W związku z powyższym wykorzystane w modelu dane dotyczące utrzymania się skuteczności teryparatydu w okresie następującym po zakończeniu leczenia zostały przyjęte w oparciu o publikację, w której badaną populację stanowiły kobiety z osteoporozą pomenopauzalną. Wykorzystywanie wyników dla innej niż uwzględniona w analizie populacji chorych może być obciążone pewnym błędem, w celu weryfikacji poczynionych założeń należałoby zatem przeprowadzić badania skuteczności preparatu Forsteo w długoletnim horyzoncie czasowym, dla adekwatnej populacji.

Z pewnością nie bez wpływu na wyniki analizy pozostaje fakt, że przyjęte w modelu dane dotyczące skuteczności teryparatydu (wyrażonej wartością RRR) w zapobieganiu złamaniom kręgowym odnoszą się do złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie. Założenie powyższe podyktowane zostało wcześniej wspomnianym brakiem mocy statystycznej do wykazania różnic dotyczących klinicznie jawnych złamań kręgowych i pozakręgowych w badaniu Saag 2007, a także faktem, że złamania kręgowo potwierdzone radiologicznie były jedynymi złamaniami kręgowymi ocenianymi w badaniu Saag 1998, którego wyniki zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Analogiczne założenie poczynione zostało ponadto w innych analizach ekonomicznych oceniających skuteczność leczenia osteoporozy, w których wyniki kliniczne dla złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie zostały uznane za reprezentatywne dla klinicznie jawnych złamań kręgowych.”

## Uwagi analityka

W związku z niezgodnościami przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388), AOTM przekazała do MZ następujące niezgodności w związku z przedłożoną analizą ekonomiczną wnioskodawcy:

- Nie uwzględniono mechanizmu RSS (Risk-Sharing Schemes) w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Brak informacji o RSS we wniosku, mimo, że dokument został załączony do dokumentacji (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia)
- Nie przedstawiono prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu badań użyteczności oraz prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia)
- Wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego lub pliku innego typu zawierającego model ekonomiczny (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)
- Stwierdzono niezgodności, dotyczące dziennego i łącznego kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym, jakie zadeklarowane zostały we Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w porównaniu z dziennymi oraz łącznymi kosztami technologii wnioskowanej przyjętymi w analizach (§ 2 Rozporządzenia).
- Cena technologii stanowiącej komparator oszacowana została na podstawie danych, dotyczących cen i limitów refundacji produktów refundowanych zaczerpniętych z Bazy Informacji o Lekach Refundowanych, uwzględniając stan na dzień 05.09.2009, co stanowi informację nieaktualną
- W analizie koszty-użyteczność nie uwzględniono kosztów ponoszonych na badania przy kwalifikacji do leczenia i monitorowanie leczenia w ramach Programu Lekowego
- W analizie koszty – użyteczność nie określono poziomu marży hurtowej, uwzględnionej przy oszacowaniu ceny hurtowej za opakowanie produktu leczniczego

- Stwierdzono rozbieżność pomiędzy cenami hurtowymi za opakowanie oraz kosztami dawki dziennej leku przyjętymi w analizie koszty – użyteczność oraz analizie wpływu na system ochrony zdrowia

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Badaną populacją obejmuje pacjentów powyżej 21 r.ż. oraz osteoporozę postmenopauzalną
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Dane zaktualizowane na grudzień 2011 r.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów niemedycznych, które są istotne w analizowanym problemie zdrowotnym
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)



#### 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania teryparatydu z alendronianem w dożywotnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Teryparatyd	Alendronian
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	10,02	9,89
Liczba lat życia (LY)	14,66	14,61

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania teryparatydu z alendronianem w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ)

Parametr	Koszt [PLN]	
	Alendronian	Teryparatyd
Koszt dawki dziennej	0,36	■
Inne koszty związane ze standardową opieką nad pacjentem z osteoporozą polekową/cykl	106,33	
Koszt leczenia złamań bliższej nasady kości udowej	I półrocze po złamaniu	6 922,11
	II półrocze po złamaniu	1 982,93
	III półrocze po złamaniu	2 372,51
	IV półrocze po złamaniu	216,48
	Kolejne półrocza po złamaniu	0,00
Koszty leczenia złamań kręgowych	I półrocze po złamaniu	2 114,31
	II półrocze po złamaniu	1 365,15
	III półrocze po złamaniu	208,36
	IV półrocze po złamaniu	208,36
	Kolejne półrocza po złamaniu	0,00
Koszty leczenia złamań dalszej nasady kości promieniowej	I półrocze po złamaniu	560,93
	II półrocze po złamaniu	71,56
	III półrocze po złamaniu	25,50
	Kolejne półrocza po złamaniu	0,00

Tabela 26 Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych – analiza koszty - konsekwencje

Koszty/efekty zdrowotne	Alendronian	Teryparatyd
<b>Koszty</b>		
Koszty łączne terapii [PLN]	16 060,66	████████
<b>Efekty zdrowotne</b>		
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	9,8946	10,0216
Lata życia [LYG]	14,6058	14,6552
Liczba złamań na 1000 pacjentów	8 463	8 171
Liczba złamań bliższej nasady kości udowej/ 1000 pacjentów	1 671	1 670
Liczba złamań kręgowych/ 1000 pacjentów	4 141	3 855
Liczba złamań dalszej nasady kości promieniowej/ 1000 pacjentów	2 651	2 646

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Teryparatyd vs alendronian	
	Różnica wyników zdrowotnych	QALYG
	LYG	0,05
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>		
Różnica kosztów [zł]		████████
ICUR [zł/QALYG]		████████
ICER [zł/LYG]		████████

## 4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Brak analizy progowej.

## 4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALYG]	ICER [zł/LYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej [%]
Analiza podstawowa		████████	████████	██	██
Koszt dziennej dawki teryparatydu	+ 15%	████████	████████	██	██
	- 15%	████████	████████	██	██

## Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

Koszt leczenia ambulatoryjnego	Wartość minimalna	239 881,34	615 822,72	-0,26	-0,26
	Wartość maksymalna	243 176,07	624 280,94	1,11	1,11
Koszt leczenia szpitalnego	Wartość minimalna	236 734,71	607 744,70	-1,57	-1,57
	Wartość maksymalna	241 519,43	620 028,03	0,42	0,42
Tryb leczenia pacjentów ze złamaniami kręgowymi klinicznymi	100% hospitalizacja	234 014,86	600 762,32	-2,70	-2,70
	100% leczenie ambulatoryjne	242 132,37	621 601,54	0,68	0,68
Użyteczności w populacji ogólnej	Na podstawie publikacji Pedersen 2003	210 706,40	617 432,14	-12,39	0,00
	Na podstawie publikacji Brazier 2002	239 093,43	617 432,14	-0,59	0,00
Użyteczności po wystąpieniu złamań	Na podstawie publikacji Hiligsmann 2008	302 210,13	617 432,14	25,65	0,00
	Na podstawie publikacji Kanis 2004a	360 866,48	617 432,14	50,04	0,00
Roczne ryzyko złamań biodra na podstawie publikacji Jaworski 2007		242 405,93	653 905,17	0,79	5,91
Roczne ryzyko złamań kręgowych na podstawie publikacji Kanis 2007		335 042,89	833 454,06	39,31	34,99
Wyjściowa wartość T-score	-3,5	175 544,14	461 383,96	-27,01	-25,27
	-2,5	329 418,45	794 549,99	36,97	28,69
Brak utrzymującego się efektu teryparatydu po zakończeniu terapii (efekt maleje liniowo przez 18 miesięcy do wartości wyjściowej)		419 184,86	1 134 081,52	74,29	83,68
Śmiertelność po złamaniach na podstawie publikacji Johanell 2004		123 112,56	124 915,52	-48,81	-79,77
Zwiększone ryzyko złamań po wcześniejszych złamaniach	Brak	1 969 791,67	4 947 018,03	719,01	701,22
	Ryzyko utrzymuje się do końca życia	374 233,42	1 128 972,29	55,60	82,85
Brak dodatkowego wzrostu ryzyka związanego ze wcześniej przebyłym drugim złamaniem tego samego typu		364 321,61	889 284,94	51,48	44,03

RR złamań kręgowych dla porównania teryparatyd vs alendronian na podstawie badania Neer 2001	0,35 dla złamań kręgowych oraz 0,47 dla złamań pozakręgowych	248 306,08	675 145,53	3,24	9,35
Efekt teryparatydu utrzymuje się na poziomie takim jak w trakcie leczenia przez kolejnych 18 miesięcy		152 825,71	366 535,84	-36,46	-40,64
Wartość RR złamań dla alendronianu na podstawie danych z publikacji Kanis 2007	0,46	286 973,25	707 625,78	19,32	14,61
Horyzont czasowy	2 lata	1 021 363,42	86 004 259,40	324,67	13829,35
	15 lat	282 896,95	1 128 583,94	17,62	82,79
Stopy dyskontowe	0% koszty i efekty zdrowotne	187 103,22	370 091,77	-22,21	-40,06
	5% koszty i 0% efekty zdrowotne	183 246,31	362 462,75	-23,81	-41,30
	5% koszty i efekty zdrowotne	264 947,92	757 168,69	10,16	22,63

Wyniki analizy wrażliwości nie wskazują na zmianę opłacalności stosowania teryparatydu w porównaniu z alendronianem w zależności od zmiany założeń. Interwencja jest nieopłacalna (ICUR>99 543 PLN; 3xPKB per capita).

Tabela 29. Wyniki analizy scenariusz skrajnych

Interwencja	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Efekt [LYG]	ICUR [PLN/QALY]	ICER [PLN/LYG]
Scenariusz minimalny					
Alendronian	10 380,52	6,12	7,84	■	■
Teryparatyd	■	6,60	8,26		
Scenariusz maksymalny					
Alendronian	16 341,22	9,45	14,43	■	■
Teryparatyd	■	9,47	14,44		

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych w scenariuszu minimalnym wskazują na zmianę opłacalności wnioskowanej technologii w porównaniu z alendronianem - interwencja opłacalna (ICUR<99 543 PLN; 3xPKB per capita).

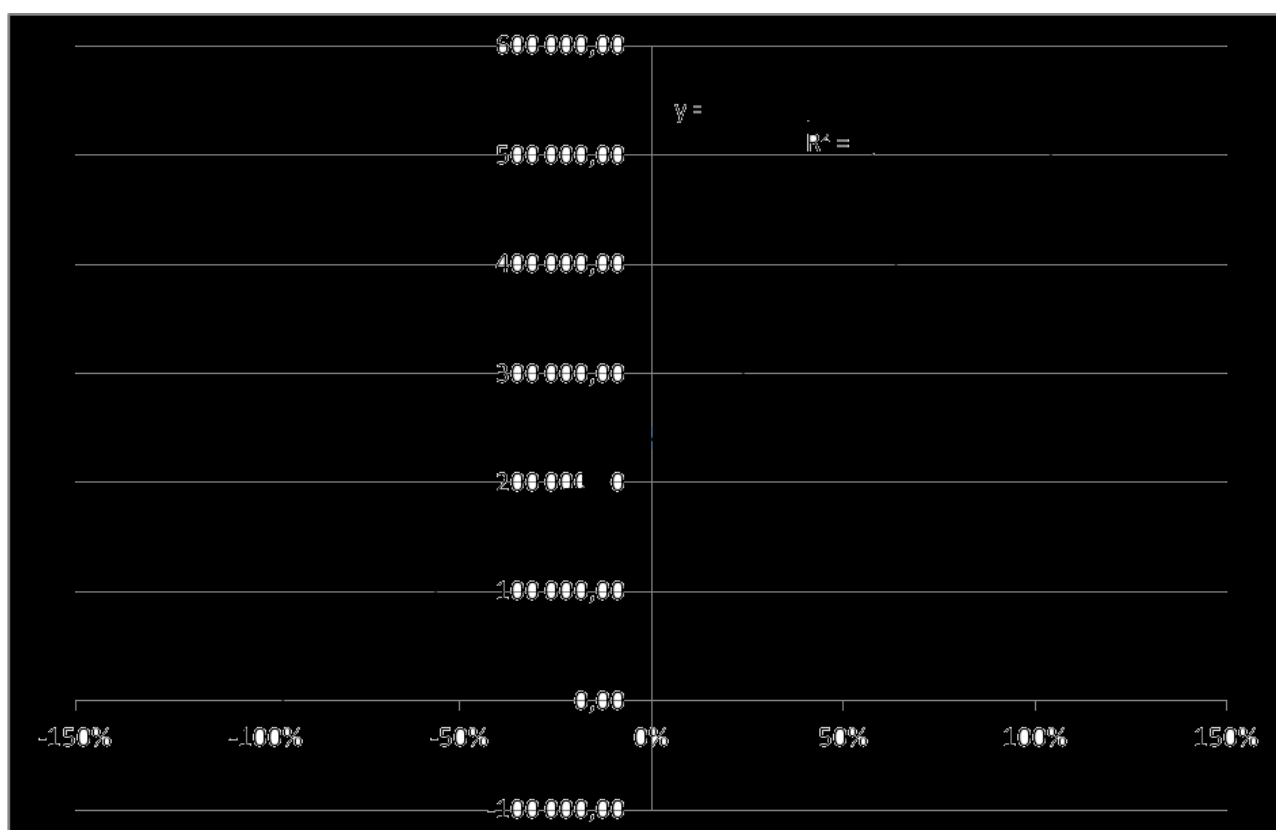
#### 4.4.4. Obiczenia własne Agencji

Z uwagi na to, iż wnioskodawca nie dostarczył modelu ekonomicznego oraz nie wyznaczył wartości progowej ceny zbytu netto dokonano oszacowań własnych na podstawie wyników analizy wrażliwości (str. 78 tab. 69 Analizy koszty-użyteczność teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym

stosowaniem glikokortykosteroidów). Przyjęto proste założenie zależności liniowej pomiędzy wartościami ICUR dla kosztów dziennej dawki teryparatydu podwyższonej i pomniejszonej o 15%.

Z uwagi na ograniczone dane wejściowe oszacowany wynik może być obarczony błędem.

	15%	■
analiza	0%	■
podstawowa	-15%	■



Ryc. 1. Zależność liniowa pomiędzy wartościami ICUR dla kosztów dziennej dawki teryparatydu

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99543 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego FORSTEO wynosi ■

#### 4.5. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem 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 dożywotnym horyzoncie czasowym. Populację docelową stanowili dorośli chorzy z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów z podwyższonym ryzykiem złamań. Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz zyskane lata życia (LYG) a wynikiem inkrementalny współczynnik koszty użyteczność (ICUR) i koszty efektywność (ICER). Dodatkową jednostką efektywności była redukcja liczby złamań kręgowych wynikająca z zastosowania teryparatydu zamiast alendronianu.

Wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia z dożywotnym horyzoncie czasowym wykazują, że leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem

glikokortykosteroidów z zastosowaniem teryparatydu jest [REDAKTOWANE] bardziej efektywne niż standardowo stosowana terapia alendronianem (różnica wyników zdrowotnych wynosi 0,13 QALYG i 0,05 LYG na korzyść teryparatydu). Koszty zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) przy zastąpieniu alendronianu terapią z udziałem teryparatydu wynosi [REDAKTOWANE], koszty zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu alendronianu teryparatydem wynoszą [REDAKTOWANE], a redukcja złamań kręgowych przy zastosowaniu teryparatydu w miejsce alendronianu wynosi [REDAKTOWANE].

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w jednokierunkowej analizie wrażliwości analizie scenariuszy skrajnych. Analiza wrażliwości wykazała, że współczynnik ICUR mieści się w zakresie [REDAKTOWANE] PLN/QALY [REDAKTOWANE] PLN/QALY. Minimalna wartość ICUR została osiągnięta w scenariuszu minimalnym analizy scenariuszy skrajnych przy założeniu bardzo wysokich współczynników ryzyka względnego zgonu związanego z uprzednim wystąpieniem złamań. Największy wzrost współczynnika ICUR odnotowano dla zmiany wartości zakładającej brak wpływu wcześniejszych złamań na ryzyko kolejnych złamań.

Współczynnik ICER mieścił się w zakresie [REDAKTOWANE] PLN/LYG - [REDAKTOWANE] PLN/LYG. Minimalna wartość ICER została osiągnięta w scenariuszu minimalnym analizy scenariuszy skrajnych przy założeniu bardzo wysokich współczynników ryzyka względnego zgonu związanego z uprzednim wystąpieniem złamań. Największy wzrost współczynnika ICER odnotowano dla zmiany horyzontu czasowego na 2-letni.

W analizie przyjęto PKB na jednego mieszkańca w Polsce na poziomie 36 049 PLN i za granicę opłacalności przyjęto 108 147 PLN (technologia kosztowo efektywna). Przeprowadzona analiza wykazała, że [REDAKTOWANE] w porównaniu z alendronianem, [REDAKTOWANE]

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie obowiązujący próg opłacalności wynosi 99 543 PLN. Błędnie założony przez wnioskodawcę próg opłacalności nie zmienia jednak interpretacji wyników.

W związku z niezgodnościami przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388), AOTM przekazała do MZ następujące niezgodności w związku z przedłożoną analizą ekonomiczną wnioskodawcy:

- Nie uwzględniono mechanizmu RSS (Risk-Sharing Schemes) w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Brak informacji o RSS we wniosku, mimo, że dokument został załączony do dokumentacji (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia)
- Nie przedstawiono prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu badań użyteczności oraz prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia)
- Wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego lub pliku innego typu zawierającego model ekonomiczny (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)
- Stwierdzono niezgodności, dotyczące dziennego i łącznego kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym, jakie zadeklarowane zostały we Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w porównaniu z dziennymi oraz łącznymi kosztami technologii wnioskowanej przyjętymi w analizach (§ 2 Rozporządzenia).
- Cena technologii stanowiącej komparator oszacowana została na podstawie danych, dotyczących cen i limitów refundacji produktów refundowanych zaczerpniętych z Bazy Informacji o Lekach Refundowanych, uwzględniając stan na dzień 05.09.2009, co stanowi informację nieaktualną
- W analizie koszty-użyteczność nie uwzględniono kosztów ponoszonych na badania przy kwalifikacji do leczenia i monitorowanie leczenia w ramach Programu Lekowego
- W analizie koszty – użyteczność nie określono poziomu marży hurtowej, uwzględnionej przy oszacowaniu ceny hurtowej za opakowanie produktu leczniczego
- Stwierdzono rozbieżność pomiędzy cenami hurtowymi za opakowanie oraz kosztami dawki dziennej leku przyjętymi w analizie koszty – użyteczność oraz analizie wpływu na system ochrony zdrowia

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji teryparatydu (preparat Forsteo®), stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w horyzoncie trzech lat (lata 2012 – 2014).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

W celu oszacowania populacji pacjentów stosujących glikokortykosteroidy doustne przez co najmniej 1 rok wykorzystano dane pochodzące z badań Walsh 1996 oraz van Staa 2000. W celu wyznaczenia populacji pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 złamania kręgowie spośród pacjentów kontynuujących terapię z udziałem glikokortykosteroidów doustnych przez przynajmniej 1 rok wykorzystano wyniki badania przeprowadzonego na populacji polskich pacjentów z RZS (dane udostępnione przez firmę Elli Lilly).

W oparciu o przedstawione powyżej dane oraz przy wykorzystaniu prognoz, dotyczących wielkości populacji polskiej opracowanych przez GUS oszacowano całkowitą liczbę dorosłych chorych, stosujących GKS w postaci doustnej przez co najmniej rok, u których wystąpiły co najmniej 2 złamania kręgowie.

Populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia preparatem Forsteo® w latach horyzontu czasowego (populacja docelowa) stanowią pacjenci stosujący glikokortykosteroidy w postaci doustnej w dawce odpowiadającej przynajmniej 5 mg prednizonu, przez co najmniej rok, u których wystąpiły co najmniej 2 złamania kręgowie, a wartość T-score wynosi -3 SD lub mniej.

W scenariuszu przyszłym przyjęto, że połowa osób z populacji docelowej (osoby kwalifikujące się w 2012 roku) zostanie włączona do programu w pierwszym roku jego trwania (i będzie stosować teryparatyd w pierwszym i przez połowę drugiego roku horyzontu czasowego), a pozostali pacjenci w drugim roku (będą stosować teryparatyd w drugim i przez połowę trzeciego roku horyzontu czasowego). Dodatkowo w drugim i trzecim roku zostaną włączeni pacjenci, którzy w tych latach spełnią warunki kwalifikacji do programu.

#### Perspektywa

Analiza wpływu na budżet refundacji teryparatydu w leczeniu GIOP w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego przedstawiona została z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ). Z uwagi na fakt, iż preparat Forsteo® finansowany będzie wyłącznie z budżetu NFZ, perspektywa pacjenta nie została uwzględniona w analizie.

#### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (lata 2012-2014).

#### Kluczowe założenia

##### Założenia dotyczące scenariusza „istniejącego”:

Założono brak refundacji preparatu Forsteo® w leczeniu chorych z GIOP.

Z uwagi na fakt, iż preparat Forsteo® nie jest obecnie refundowany we wskazaniu GIOP przez budżet NFZ, w analizie wpływu na budżet w scenariuszu istniejącym przyjęto brak kosztów związanych ze stosowaniem teryparatydu, uwzględniono natomiast koszty leczenia z udziałem alendronianu. Zalecanym leczeniem uzupełniającym pacjentów z GIOP jest terapia z udziałem witaminy D oraz węgla wapnia. Z uwagi na fakt, iż koszty powyższej suplementacji są znikome, zarówno z perspektywy NFZ, jak i pacjenta oraz nie stanowią kosztów różniących dla porównywanych interwencji (zarówno pacjenci leczeni alendronianem jak i teryparatydem stosują preparaty zawierające witaminę D oraz wapń), w analizie nie zostały one uwzględnione.

Nie uwzględniono również kosztów monitorowania terapii.

##### Założenia dotyczące scenariusza „nowego”:

W scenariuszu „nowym” przyjęto, że począwszy od 2012 roku teryparatyd uzyskuje refundację we wskazaniu GIOP w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

##### Inne założenia:

Przyjęto konserwatywnie, że wszyscy pacjenci przeżyją okres leczenia. Założono ponadto, że w trakcie terapii nie dojdzie do wycofań z leczenia (wszyscy pacjenci zakwalifikowani do programu terapeutycznego przejdą zaplanowany cykl leczenia).

Czas leczenia teryparatydem wynosi 18 miesięcy (maksymalny czas terapii preparatem Forsteo® wynosi 24 miesiące).

### Koszty

- Koszty leczenia alendronianem;
- Koszty leczenia tereparatydem;
- Koszty refundacyjne alendronianu.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie podano.

### Uwagi analityka

W odniesieniu do niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, w przypadku przedstawionej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet brak jest informacji dotyczącej instrumentu podziału ryzyka RSS.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uwagi dotyczące metodyki zawarte zostały w Podsumowaniu oceny analizy wpływu na budżet
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Dane przedstawione w analizach wnioskodawcy są nieaktualne
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Informacje dotyczące cen, limitów, poziomów odpłatności nie są aktualne (nie przedstawiono aktualizacji analiz)
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie podano argumentów za stopniowym 50% przejściem pacjentów z rozpoznaniem M 80.4 przez teryparatyd. Arbitralnie przyjęto, że 50% pacjentów przejdzie na leczenie lekiem Forsteo®
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Dane nie są spójne wg NFZ, liczba osób z rozpoznaniem zgodnym z wnioskiem. Osteoporoza indukowana lekami ze złamaniem patologicznym jest mniejsza. Biorąc pod uwagę dane historyczne NFZ za 2010 i 2011 r. nie można wnioskować o znacznym wzroście populacji pacjentów z rozpoznaniem M 80.4
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	



Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Pominięte zostały koszty rzutów choroby
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	Więcej niż jedno wskazanie w Charakterystyce produktu Leczniczego preparatu Forsteo®. Brak oszacowań
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Pierwszy rok trwania programu: 2 586 Drugi rok trwania programu: 2 586 + 1,5 Trzeci rok trwania programu: 2 586 + 1,5 + 0,3
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Pierwszy rok trwania programu: 2 586 Drugi rok trwania programu: 2 586 + 1,5 Trzeci rok trwania programu: 2 586 + 1,5 + 0,3

W scenariuszu przyszłym przyjęto, że połowa osób z populacji docelowej (osoby kwalifikujące się w 2012 roku) zostanie włączona do programu w pierwszym roku jego trwania (i będzie stosować teryparatyd w pierwszym i przez połowę drugiego roku horyzontu czasowego), a pozostali pacjenci w drugim roku (będą stosować teryparatyd w drugim i przez połowę trzeciego roku horyzontu czasowego). Dodatkowo w drugim i trzecim roku zostaną włączeni pacjenci, którzy w tych latach spełnią warunki kwalifikacji do programu. Podsumowując, w pierwszym roku trwania programu zostanie do niego włączonych 50% osób, a w następnych wszyscy pacjenci.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 2012 [PLN]	Rok 2013 [PLN]	Rok 2013 [PLN]
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Koszt dawki dziennej alendronianu [PLN]	1,157	1,157	1,157
Koszt trzyletniej terapii/pacjent alendronianu [PLN]	136,51	136,51	136,51
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ) [PLN]	0	0	0
Analiza podstawowa	■	■	■
Cena preparatu Forsteo® + 15%	■	■	■
Cena preparatu Forsteo® - 15%	■	■	■

## Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

Odsetek stosujących GKS w populacji osób dorosłych w Polsce równy 0,72% (Gudbjornsson 2002)	■	■	■
Odsetek chorych stosujących GKS przez przynajmniej 1 rok równy 22,1% (van Staa 2000)	■	■	■
Odsetek chorych stosujących GKS przez przynajmniej 1 rok równy 13,3%	■	■	■
Długość leczenia teryparatydem – 24 miesiące	■	■	■
50% pacjentów z populacji docelowej włączonych do programu terapeutycznego	■	■	■
Brak stopniowego wprowadzania pacjentów do programu	■	■	■

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 2012 [PLN]	Rok 2013 [PLN]	Rok 2013 [PLN]
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Koszt dawki dziennej teryparatydu [PLN]	■	■	■
Koszt rocznej terapii/pacjent teryparatydu [PLN]	■	■	■
Udział w kwocie przekroczenia (środki zwrócone do NFZ)	0	0	0
Analiza podstawowa	■	■	■
Cena preparatu Forsteo® + 15%	■	■	■
Cena preparatu Forsteo® - 15%	■	■	■
Odsetek stosujących GKS w populacji osób dorosłych w Polsce równy 0,72% (Gudbjornsson 2002)	■	■	■
Odsetek chorych stosujących GKS przez przynajmniej 1 rok równy 22,1% (van Staa 2000)	■	■	■
Odsetek chorych stosujących GKS przez przynajmniej 1 rok równy 13,3%	■	■	■
Długość leczenia teryparatydem – 24 miesiące	■	■	■
50% pacjentów z populacji docelowej włączonych do programu terapeutycznego	■	■	■
Brak stopniowego wprowadzania pacjentów do programu	■	■	■

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2013
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
	Scenariusz istniejący	■	■	■
		■	■	■

	Scenariusz przyszły	■	■	■
	Wydatki inkrementalne na leczenie preparatem Forsteo® [PLN]	■	■	■

W scenariuszu minimalnym przyjęto następujące założenia:

- zmniejszenie ceny preparatu Forsteo® o 15%;
- odsetek pacjentów stosujących glikokortykosteroidy w populacji osób dorosłych w Polsce równy 0,72%;
- odsetek pacjentów stosujących glikokortykosteroidy przez co najmniej 1 rok spośród wszystkich chorych stosujących GKS równy 13,3%;
- 50% pacjentów z populacji docelowej włączonych do programu terapeutycznego z udziałem teryparatydu.

W scenariuszu maksymalnym przyjęto następujące założenia:

- wzrost ceny preparatu Forsteo® o 15%;
- odsetek pacjentów stosujących glikokortykosteroidy przez co najmniej 1 rok spośród wszystkich stosujących GKS równy odsetkowi pacjentów stosujących GKS przez co najmniej 6 miesięcy (22,1%);
- leczenie preparatem Forsteo® trwa 24 miesiące (całkowity maksymalny czas leczenia teryparatydem).

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 2012	Rok 2013	Rok 2013
WARIANT MINIMALNY	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych - NFZ</b>			
	Scenariusz istniejący [PLN]	■	■	■
	Scenariusz przyszły [PLN]	■	■	■
	Wydatki inkrementalne na leczenie preparatem Forsteo® [PLN]	■	■	■
	Wzrost/spadek wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej	■	■	■
WARIANT MAKSYMALNY	<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych -NFZ</b>			
	Scenariusz istniejący [PLN]	■	■	■
	Scenariusz przyszły [PLN]	■	■	■
	Wydatki inkrementalne na leczenie preparatem Forsteo® [PLN]	■	■	■
	Wzrost/spadek wydatków inkrementalnych w stosunku do analizy podstawowej	■	■	■

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie otrzymano aktualizacji analizy wpływu na budżet od wnioskodawcy, wobec czego wykonanie weryfikacji analizy wpływu na budżet nie miało uzasadnienia.

Tabela 36. Dane dotyczące refundacji substancji czynnych wykorzystywanych między innymi w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem M 80.4.

	2010		2011		2012	
	Liczba nr PESEL	Kwota refundacji	Liczba nr PESEL	Kwota refundacji	Liczba nr PESEL	Kwota refundacji
Acidum Alendronicum	306 814	22 548 238	278 063	20 840 341	158 252	5 824 402
Acidum Alendronicum	2 186	2 018 622	2 393	2 284 928	1 772	744 014
Acidum Alendronicum	10 293	29 020 858	10 801	30 729 592	7 022	11 226 600
Acidum Zolendronicum	6	22 479	1	16 100	-	-
Dinatrii Clodronas	3 240	6 882 346	4 100	8 047 620	2 621	3 118 277
Dinatrii Pamidronas	57	64 829	28	36 572	-	-
Natrii Clodronas	7 875	16 245 024	7 832	17 381 495	3 361	3 811 234
Natrii Pamidronas	1 875	4 757 737	1 447	4 111 794	2	7 054
Risedronatum Natricum	427	354 548	24 194	1 351 636	18 265	664 120
-	1	61	-	-	-	-
Denosumab	35	44 541	114	205 032	294	222 593
Osseine-hydroxyapatitecomp	1 261	298 583	1 192	296 102	659	96 523
Strontium Ranelate	382	348 492	312	276 081	162	79 377

Tabela 37. Liczba chorych z rozpoznaniem M 80.4.

Rok	Liczba nr PESEL
2010	339
2011	478
2012	181*

\*dane wstępne obejmujące 4 m-ce

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu refundacji teryparatydu (preparat Forsteo®) w trwającym 18 miesięcy leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia.

Inkrementalne wydatki budżetu NFZ na leczenie teryparatydem dorosłych pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w perspektywie dwóch kolejnych lat refundacji preparatu Forsteo® (lata 2012-2013), wyniosą w pierwszym roku trwania terapeutycznego programu zdrowotnego w stosunku do stanu podstawowego (brak refundacji preparatu Forsteo® we wskazaniu GIOP) [REDACTED]

Dane wykorzystane w analizie, dotyczące odsetka osób stosujących glikokortykosteroidy zaczerpnięte zostały z badań, które ukazały się w roku 1996 oraz 2000 co stanowić może duże odchylenie w odniesieniu do roku 2012 i lat kolejnych, ponadto nie obejmowały one populacji polskiej. Dodatkowo, nie uwzględniono zmieniającej się w tych latach zachorowalności.

Nie wyjaśniono założenia, wskazującego na włączenie do programu w pierwszym roku jego trwania połowy osób z populacji docelowej. Druga połowa kontynuowała terapię alendronianem, podczas gdy w kolejnym roku wszyscy zostali włączeni do programu leczenia teryparatydem.

Oszacowanie, iż w drugim roku dojdzie 1,5 pacjenta, a w trzecim roku trwania programu 0,3 wydaje się niemożliwe. Nowych pacjentów prawdopodobnie będzie zdecydowanie więcej.

Populacja leczonych ulega zmianie jedynie z uwagi na zmianę populacji ogólnej Polaków po 18 rż.

Przyjęte założenia nie pozwalają na oszacowanie populacji w kolejnych latach, gdy populacja ogólna Polaków po 18 rż. maleje.

W analizie stwierdzono: „Należy podkreślić, iż pacjenci przechodzą terapię z udziałem teryparatydu raz w życiu, a zatem powyższe wydatki należy traktować jako wydatki całkowite związane z leczeniem teryparatydem pacjenta z GIOP.” Nie wyjaśniono z jakiego powodu pacjenci mogą przejść terapię teryparatydem jedynie raz w życiu, nie stwierdzono, również, że terapia daje długotrwałe skutki leczenia (zbyt krótki czas obserwacji).

„Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji teryparatydu stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu osteoporozy.... „ – wydaje się (zgodnie z przyjętymi założeniami w analizie wpływu na budżet), że przejście pacjentów z alendronianu na teryparatyd spowoduje, iż będzie on lekiem drugiego rzutu bądź kolejnych.

W odniesieniu do niezgodności przedłożonych analiz względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, w przypadku przedstawionej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet brak jest informacji dotyczącej instrumentu podziału ryzyka RSS

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka opierający się na następujących założeniach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę nie uwzględnia instrumentu podziału ryzyka.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy wnioskodawcy	Uwagi zgłoszone
<p>Do programu leczenia teryparatydem kwalifikowani są chorzy, u których stwierdzono wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne spowodowane osteoporozą wywołaną przewlekłym podawaniem glikokortykosteroidów z różnych wskazań oraz spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Osoby obu płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>2) Aktualnie leczeni glikokortykosteroidami systemowymi w minimalnej dawce dziennej 5mg prednizonu lub jego ekwiwalentu przez okres co najmniej jednego roku, (lub też preparatami glikokortykosteroidów podawanych w wielokrotnych pulsach dożylnych w terapeutycznych interwałach czasowych, lub preparatami depo, których dawkowanie uznać można za równoważne lub większe od 5mg prednizonu / dziennie w wymiarze roku)</li> <li>3) 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, rizedronian, zolendronian) przez okres minimum 18 miesięcy lub też innymi lekami antyresorpcyjnymi w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów</li> <li>4) U których stwierdzono w pomiarze bliższego końca kości udowej (pomiar w zakresie szyjki lub "total" metodą DXA) lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score <math>&lt; -3</math> SD. U kobiet przed menopauzą i u mężczyzn przed 50 rokiem życia ocenie podlega wartość Z-score, która powinna być <math>&lt; -3</math> SD</li> <li>5) U których wykazano prawidłowy poziom witaminy D i wapnia. Wyrównanie niedoborów witaminy D [ stężenie 25(OH)D<math>&gt;30</math> ng/ml ] i suplementacja wapnia jest warunkiem niezbędnym włączenia chorego do poniższego programu.</li> </ol> <p>Uwaga! W przypadku kobiet w okresie przed menopauzą wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń podczas leczenia parathormonem. Każdy pacjent zakwalifikowany do programu powinien otrzymać jednocześnie suplementacyjną dawkę preparatu wapnia (min. 1000 mg) oraz witaminy D3 (800-2000 mg)</p>	<p>Lek powinien być zastosowany w następujących przypadkach (stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Osteoporozy przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii).</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do leczenia powinni być kwalifikowani chorzy z dokonanym złamaniem niskoenergetycznym spowodowanym osteoporozą wywołaną przewlekłym podawaniem glikokortykosteroidów z różnych wskazań, które wystąpiło pomimo profilaktycznego leczenia solami wapnia, witaminą D i bisfosfonianami, oraz spełniający wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osoby obu płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• Chorzy aktualnie leczeni glikokortykosteroidami systemowymi w minimalnej dawce dziennej 5 mg prednizonu lub jego ekwiwalentu przez okres co najmniej jednego roku, (lub też preparatami glikokortykosteroidów podawanych w wielokrotnych pulsach dożylnych w terapeutycznych interwałach czasowych, lub preparatami depo, których dawkowanie uznać można za równoważne lub większe od 5 mg prednizonu / dziennie w wymiarze roku)</li> <li>• wystąpienie (stwierdzonego wg kryteriów radiologicznych) świeżego złamania co najmniej jednego kręgu, lub dokonane niskoenergetyczne złamanie bliższego końca kości udowej pomimo leczenia profilaktycznego</li> <li>• stwierdzenie w pomiarze bliższego końca kości udowej ( pomiar w zakresie szyjki lub "total" metodą DXA), lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score <math>&lt; -2,5</math> SD. U kobiet przed menopauzą i u mężczyzn przed 50 rokiem życia ocenie podlega wartość Z-score która powinna być <math>&lt; -2,5</math> SD</li> <li>• wykazanie prawidłowego poziomu witaminy D i wapnia. U osób ze stwierdzonym niedoborem 25(OH) D3 (poniżej 30 ng/ml) podawać w odpowiednich dawkach witaminę D.</li> <li>• nieskutecznie leczeni profilaktycznie bisfosfonianami w dawkach terapeutycznych (alendronian, rizedronian, ibandronian, zolendronian) przez okres minimum 18 miesięcy u chorych przewlekle przyjmujących GKS lub też innymi lekami antyresorpcyjnymi w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów.</li> </ul> <p>Uwaga! W przypadku kobiet w okresie przed menopauzą wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń podczas leczenia parathormonem</p> <p>Kryteria wyłączenia pacjenta z programu i przeciwwskazania do włączenia do programu</p> <p>Do programu nie można kwalifikować chorych w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cięża i okres karmienia</li> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą preparatu</li> <li>• Hiperkalcemia</li> <li>• Choroby metaboliczne kości inne niż osteoporoza wywołana glikokortykosteroidami</li> <li>• Choroba Pageta,</li> <li>• Nadczynność przytarczyc</li> <li>• Niewyrównana czynność tarczycy</li> <li>• Niewyjaśniony wzrost frakcji kostnej fosfatazy zasadowej</li> <li>• Objawowa kamica nerkowa</li> <li>• Nowotwory złośliwe lub przerzuty do kości w ciągu ostatnich 5 lat</li> <li>• Przebyta teleradioterapia kości</li> <li>• Wysokie ryzyko mięsaka kościopochodnego</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciężka niewydolność nerek (klirens &lt; 30ml/min)</li> <li>• obecność innej ciężkiej choroby uznanej przez lekarza za przeciwwskazanie do leczenia teryparatydem.</li> </ul> <p>Określenie czasu leczenia w programie i sposób prowadzenia leczenia</p> <p>1. Chorzy na osteoporozę wywołaną przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów powinni być poddani terapii teryparatydem przez okres 18 miesięcy. Przez całe dalsze życie pacjenta nie należy powtarzać kuracji teryparatydem. Jednoczesne podawanie hormonalnej terapii zastępczej jest dopuszczalne. Nie ma także przeciwwskazań do podawania leków przeciwbólowych i prowadzenia rehabilitacji chorych. Po zakończeniu terapii teryparatydem należy kontynuować leczenie osteoporozy podając bisfosfoniany.</p> <p>2. Leczenie przerywa się w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, braku współpracy chorego lub innych poważnych okoliczności uniemożliwiających kontynuację leczenia.</p>
--	--

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 38. Analiza racjonalizacyjna w odniesieniu do wyników analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3 lat)
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>ŁĄCZNIE</b></p>	<p>[Redacted]</p>

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] PLN.

Wzrost kosztów dla płatnika publicznego wynikających z wprowadzenia nowej technologii przedstawione w analizie wpływu na budżet w 3-letnim horyzoncie czasowym [Redacted] PLN. Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji

racjonalizacyjnych

W przypadku nieuwzględnienia [REDAKTOWANE], analiza wpływu na budżet wykazała dodatkowe koszty dla płatnika publicznego związane z podjęciem refundacji produktu leczniczego Forsteo w ramach programu lekowego wynoszące [REDAKTOWANE] PLN w 3-letnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna w odniesieniu do wyników analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wykazała, że źródlenie proponowanych rozwiązań z zakresu refundacji leków uwolni środki finansowe płatnika w wysokości [REDAKTOWANE] PLN. Środki finansowe płatnika publicznego uwolnione w związku z wdrożeniem propozycji racjonalizacyjnych [REDAKTOWANE]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań w bazach bibliograficznych.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne dla teryparatydu

Kraj, rok	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Australia, 2008	The Royal Australian College of General Practitioners	Osteoporoza; przewodnik kliniczny	Przegląd istniejących rekomendacji w Australii i na świecie oraz przegląd randomizowanych badań klinicznych	Teryparatyd zwiększa gęstość kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej w przypadku leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami jednakże nie odnotowano danych dotyczących redukcji złamań. Korzyści uzyskane po leczeniu teryparatydem zostają utracone w wypadku braku kontynuacji leczenia antyresorpcyjnego.  Ze względu na wysokie koszty teryparatyd jest wskazany w leczeniu osteoporozy u pacjentów z grup bardzo wysokiego ryzyka, osób u których terapia antyresorpcyjna jest nietolerowana lub przeciwwskazana.
Kanada, 2011	British Columbia Medical Association, Ministry of Health, Guidelines & Protocols Advisory Committee	Osteoporoza: diagnostyka, leczenie, zapobieganie złamaniom	Podsumowanie aktualnych rekomendacji dotyczących oszacowania ryzyka, diagnostyki, zapobiegania i leczenia osteoporozy w populacji ogólnej dorosłych (powyżej 19 r.ż.)	Istnieją pewne dowody świadczące o korzyściach stosowania teryparatydu w terapii osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami.
USA, 2010	Agency for Health Care Research and Quality; U.S. Department of Health and Human Services (AHRQ)	Zapobieganie i leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami	Rekomendacja wydana na podstawie danych literaturowych z badań pierwotnych i wtórnych, przeszukiwania baz elektronicznych i przeprowadzonego o przeglądzie systematycznego	Teryparatyd jest rekomendowany w leczeniu pacjentów stosujących glikokortykosteroidy z przewidywanym czasem trwania terapii minimum 3 miesiące lub będących aktualnie leczonych glikokortykosteroidami minimum od 3 miesięcy z grup wysokiego ryzyka (10-letnie ryzyko poważnych złamań osteoporotycznych $\geq 20\%$ ) - mężczyzn w wieku $\geq 50$ lat oraz kobiet w wieku pomenopauzalnym (dla dawki prednizonu $\geq 5\text{mg}$ przez $\leq 1$ miesiąc lub dla dowolnej dawki glikokortykosteroidów przez okres dłuższy niż 1 miesiąc). Rekomendacja opracowana na podstawie pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub badań nierandomizowanych.  Teryparatyd jest rekomendowany w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami u kobiet przed menopauzą i mężczyzn $< 50$ r.ż. po



				zakończeniu okresu rozrodczego w grupie wysokiego ryzyka złamań, stosujących glikokortykosteroidy przez okres $\geq 3$ miesięcy (rekomendacja opracowana na podstawie pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub badań nierandomizowanych) oraz u pacjentów w wieku rozrodczym przyjmujących prednizonu w dawce $\geq 7,5$ mg (rekomendacja opracowana na podstawie opinii ekspertów, opisu serii przypadków i konsensusu).
USA, 2011	Institute for Clinical Systems Improvement	Diagnostyka i leczenie osteoporozy		Teryparatyd jest rekomendowany w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami
Wielka Brytania, 2005	National Institute for Health and Clinical Excellence	Kliniczna i kosztowa efektywność technologii stosowanych we wtórnej prewencji złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym	-	Kobiety, które stosowały kortykosteroidy są wyłączone z terapii teryparatydem.
Wielka Brytania, 2008	National Health Service Scotland	-	-	Forsteo (teryparatyd) nie jest rekomendowany w terapii osteoporozy spowodowanej długotrwałym, systemowym stosowaniem glikokortykosteroidów u kobiet i mężczyzn z podwyższonym ryzykiem złamań.

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują na korzystne działanie teryparatydu w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami. NICE to jedyna odnaleziona organizacja, która nie rekomenduje stosowania leku.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla teryparatydu

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PTAC (Australia), 2010	Informacje do opublikowania na stronie internetowej (m.in. leczenie osteoporozy)	Komitet zalecił finansowanie teryparatydu jako ostatni ego rzutu w leczeniu osteoporozy ograniczając populację do pacjentów z objawami trwającego złamania i / lub T-score $< -3$ po wypróbowaniu wszystkich finansowanych leków na osteoporozę z niskim priorytetem i tylko wtedy, kiedy zostanie osiągnięte znaczne obniżenie ceny.
PHARMAC (Nowa Zelandia), 2011	Finansowanie olanzapiny depot w formie iniekcji, raloksyfenu i teryparatydu (zatwierdzone)	Komitet zalecił finansowanie teryparatydu jako ostatni ego rzutu w leczeniu osteoporozy (ze szczególnymi ograniczeniami).
CADTH (Kanada), 2009	Teryparatyd (Forteo) we wskazaniu osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami	CADTH nie rekomenduje wpisania teryparatydu do listy leków refundowanych. Powody rekomendacji: Było jedynie jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolne (N=428) oceniające wpływ teryparatydu na osteoporozę indukowaną glikokortykosteroidami. Nie było różnic pomiędzy teryparatydem a alendronianem w częstości pozakręgowych złamań (obejmujących złamania biodra) lub klinicznych (symptomatycznych) kręgowych złamań. Częstość występowania radiologicznych kręgowych złamań była statystycznie znacząco niższa w grupie teryparatydu w porównaniu z grupą alendronianu, jednakże u dużej populacji pacjentów brakowało danych radiologicznych, zmniejszając zaufanie w wyniki.  Producent zgłosił, że porównując z alendronianem, teryparatyd jest powiązany z inkrementalnym kosztem skorygowanym o jakość życia (QALY) \$35,387 bazując na efektach radiograficznych złamań kręgowych i koszcie \$121,895 bazując na efektach leczenia złamań klinicznych. Radiograficzne złamania mają znaczenie prognostyczne w przewidywaniu złamań klinicznych ale ponieważ większość złamań radiograficznych przypomina asymptomatyczne, prawdziwy koszt przez QALY jest niejasny i najbardziej

		prawdopodobny leży pomiędzy dwoma tymi oszacowaniami.
HAS (Francja), 2009	FORSTEO 20 µg/80 µl roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	Leczenie osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów u kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (tj. z historią co najmniej dwóch złamań kręgow) otrzymujących długoterminowe kortykosteroidy ogólnie.  Finansowanie 65%.
HAS (Francja), 2008	FORSTEO 20 µg/80 µl roztwór do wstrzykiwań w penie	Leczenie osteoporozy związanej z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u kobiet i mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań (z historii co najmniej dwóch złamań kręgow).  Rekomendacja: Komitet Przejrzystość zaleca włączenie na listę leków refundowanych, finansowanych przez National Insurance oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania przez szpitale i różne usługi publiczne.  Finansowanie 65%.
CED (Kanada), 2011	Leki nie rozpatrywane dla finansowania	CED zrealizował wiele przeglądów Forsteo w leczeniu osteoporozy. Biorąc pod uwagę dużą różnicę kosztów między teryparatydem a terapiami antyresorpcyjnymi oraz bieżące dane kliniczne, uznano, że nie wykazano, że teryparatyd jest opłacalny w pierwszym rzucie w leczeniu osteoporozy. Ponadto CED nie posiada żadnych dowodów na poparcie skuteczności Forsteo dla pacjentów, którzy nadal kontynuują złamania pomimo odpowiedniego leczenia antyresorpcyjnego. Teryparatyd nie wykazuje żadnej przewagi nad kontynuacją leczenia bisfosfonianami w wyżej wymienionej populacji pacjentów.
PBAC (Australia), 2008	Teryparatyd, roztwór do iniekcji (pen), wniosek o wpisaniu na listę leku teryparatydu w leczeniu osteoporozy (wywołanej glikokortykosteroidami GIOP) oraz jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań na skutek rozpoznania ciężkiej osteoporozy	Osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami.  Zarówno aalendronian jak i rizedronian były odpowiednimi komparatorami dla teryparatydu w powyższym wskazaniu. Komitet uważa jednak, że kliniczne miejsce teryparatydu w leczeniu tej choroby pozostaje niejasne.  Rekomendacja odrzucona.
NHS (Wielka Brytania), 2008	Rekomendacja dotycząca finansowania leku FORSTEO 20 µg/80 µl roztwór do wstrzykiwań w penie	Teryparatyd (FORSTEO) nie jest zalecany w leczeniu osteoporozy związanej z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u kobiet i mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.

Odnalezione organizacje, które rekomendują stosowanie leku teryparatyd to HAS, a także PTAC i PHARMAC (jako leczenie ostatniego rzutu).

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami - podsumowanie

	Kraj	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	

Rekomendacje kliniczne	Kanada	BCMA, 2011		+		-
	USA	AHRQ, 2010			+	Stwierdzono ograniczone dowody na dotyczące leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami w populacji kobiet przed menopauzą i mężczyzn przed 50 rokiem życia. Ponadto w wymienionych populacjach nie zastało dobrze zdefiniowane ryzyko złamań. Dodatkowo w analizowanych populacjach nie określono bezpieczeństwa w długim okresie stosowania oraz wpływu na płód
	Wielka Brytania	NICE, 2005			+	-
	Wielka Brytania	NHS Scotland, 2008			+	-
	USA	ICSI, 2011	+			-
	Australia	RACGP, 2008			+	Rekomendowany u osób z wysokim ryzykiem złamań, u których nie można zastosować terapii antyresorpcyjnej
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PTAC, 2010			+	Finansowanie teryparatydu jako ostatni ego rzutu w leczeniu osteoporozy ograniczając populację do pacjentów z objawami trwającego złamania i / lub T-score <-3 po wypróbowaniu wszystkich finansowanych leków na osteoporozę z niskim priorytetem i tylko wtedy, kiedy zostanie osiągnięte znaczne obniżenie ceny
	Nowa Zelandia	PHARMAC, 2011			+	Finansowanie teryparatydu jako ostatni ego rzutu w leczeniu osteoporozy
	Kanada	CADTH, 2009			+	-
	Francja	HAS 2008, 2009	+			-
	Kanada	CED, 2011			+	-
	Australia	PBAC, 2008			+	-
	Wielka Brytania	NHS, 2008			+	-

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka
Austria	TAK	100% (wymagana wcześniejsza autoryzacja)	Refundacja u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, u mężczyzn z osteoporozą, u chorych z osteoporozą indukowaną przez glikokortykosteroidy; przez 24 miesiące przy spełnieniu poniższych kryteriów: 1) spełnienie wstępnych warunków 2) preskrypcja tylko w określonych ośrodkach 3) lekarze muszą uzyskać wstępną zgodę przełożonego na preskrypcję Forsteo Wstępne warunki dla refundacji: pacjent powinien być leczony przez co najmniej 2 lata terapią antyresorpcyjną i musi mieć świeże złamanie kręgu, przy którym pierwsza preskrypcja wydana przez ośrodek leczenia osteoporozy może być wydana maksymalnie na 24 miesiące. Pacjenci z osteoporozą indukowaną przez glikokortykosteroidy, należący do grupy wysokiego ryzyka, mogą otrzymać Forsteo w terapii pierwszego rzutu.	NIE
Belgia	NIE	-	-	NIE
Bułgaria	TAK	25%	Wskazanie zgodne z zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego	NIE
Cypr	NIE	-	-	NIE
Czechy	TAK	100%	Osteoporoza pomenopauzalna i osteoporoza u mężczyzn; przez 24 miesiące: druga linia leczenia, niepowodzenie terapii	NIE

## Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

			<p><b>bisfosfonianami po 2 latach stosowania, wynik BMD T-score <math>\leq -3,0</math> SD więcej niż jedno złamanie kręgu w anamnezie.</b></p> <p><b>Osteoporoza indukowana przez glikokortykosteroidy: leczenie glikokortykosteroidem w dawce równoważnej 5 mg prednizonu na dzień przez co najmniej 6 miesięcy oraz wynik BMD T-score <math>\leq -2,5</math> SD</b></p>	
Dania	NIE	-	-	NIE
<b>Estonia</b>	<b>NIE</b>	-	-	<b>NIE</b>
Finlandia	TAK	Podstawowa refundacja wynosi 42%==> pacjent dopłaca 58% do kwoty 605 euro/rok, potem lek jest wydawany bezpłatnie	<p>Refundacja dla pacjentów z osteoporozą i co najmniej jednym złamaniem wywołanym osteoporozą oraz 1) złamanie z wynikiem T-score <math>&lt; -2,5</math> SD u pacjentów, którzy nie mogą stosować bisfosfonianów z powodu działań niepożądanych (wymagane wcześniejsze leczenie bisfosfonianem) lub 2) pacjenci z ciężką osteoporozą (wynik T-score <math>&lt; -3,0</math> SD), u których pomimo leczenia bisfosfonianem spadek BMD wynosi więcej niż 5% na rok lub ponad 10% w ciągu trzech lat lub u których doszło do nowego złamania kręgu po leczeniu bisfosfonianem.</p> <p>Wymagana wcześniejsza autoryzacja, wydana na podstawie opinii internisty, reumatologa, endokrynologa, geriatry, chirurga, ortopedy lub fizjoterapeuty, dotyczącej wyżej wspomnianych przyczyn.</p> <p>W Finlandii podstawowa refundacja Forsteo posiada ograniczenia. W celu zapewnienia pacjentowi refundacji Forsteo, lekarz musi wydać pisemne zaświadczenie, które pacjent przedkłada w biurze Narodowego Zakładu Ubezpieczeń Zdrowotnych. Na koniec władze podejmują decyzje o refundacji lub odmowie refundacji leku Forsteo. Refundacja jest obecnie przyznawana na 24 miesiące i dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn z osteoporozą.</p>	NIE
Francja	TAK	65%	<p>Kobiety i mężczyźni z rozpoznaną osteoporozą, u których wystąpiły co najmniej 2 złamania kręgów (leczenie za pomocą Forsteo może być stosowane przed lub po leczeniu bisfosfonianem lub selektywnym modulatorem receptora estrogenowego). Gdy Forsteo jest włączone jako lek drugiego rzutu po bisfosfonianie, można zaobserwować okres wyplukiwania o nieznanym czasie trwania (według opinii ekspertów trwa on 6-12 miesięcy), z powodu utrzymującego się działania bisfosfonianu. Wspomniany okres wyplukiwania może trwać krócej w przypadku wcześniejszego leczenia selektywnym modulatorem receptora estrogenowego. Kryteria te w większym stopniu odnoszą się do kobiet po menopauzie, do mężczyzn i pacjentów z osteoporozą indukowaną przez glikokortykosteroidy.</p>	NIE
Grecja	TAK	W Grecji wszystkie leki wskazane w leczeniu osteoporozy (udokumentowanej w badaniu RTG i/lub w pomiarach gęstości mineralnej kości (BMD)) podlegają 90% refundacji. IKA, która obejmuje ~80% pacjentów wydała decyzję, że pierwsza	<p>Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań. Leczenie osteoporozy związanej z ciągłą systemową terapią glikokortykosteroidami u kobiet i u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.</p>	NIE

## Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

		<p>preskrypcja Forsteo u danego pacjenta wraz z niezbędną dokumentacją musi zostać zatwierdzona przez „Komisję ds. Kosztownych Leków”. Po zatwierdzeniu Forsteo może być w 100% refundowane bezpośrednio przez IKA w dwóch aptekach (1 w Atenach i 1 w Tesalonikach) lub w 90% w prywatnych aptekach. Na koniec pacjent może kupić Forsteo w każdej prywatnej aptece (bez recepty), ale musi zapłacić za lek pełną cenę (detaliczną) wynoszącą 549,10 euro</p>		
Hiszpania	TAK	60%	Na poziomie krajowym lek jest refundowany bez ograniczeń we wszystkich wskazaniach. W izolowanych przypadkach pojawiają się ograniczenia regionalne. W Hiszpanii lek Forsteo jest bezpłatny dla pacjentów powyżej 65 roku życia. Młodszy pacjenci muszą pokryć 40% ceny.	NIE
Holandia	NIE	-	-	NIE
Irlandia	NIE	-	-	NIE
Islandia	NIE	-	-	NIE
<b>Litwa</b>	<b>TAK</b>	<b>100% jest dostępny przez centralny proces zakupu/umowę dotyczącą wielkości zamówienia</b>	<b>Indywidualna refundacja: ciężka osteoporoza z licznymi złamaniami, niepowodzenie leczenia antyresorpcyjnego</b>	<b>NIE</b>
Luksemburg	TAK	80%	Wszystkie wskazania	NIE
Lichtenstein	TAK	90%	Leczenie osteoporozy indukowanej przez glikokortykosteroidy u kobiet i mężczyzn po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z nietolerancją bisfosfonianów. Maksymalny okres 24 miesiące. Wskazanie określane przez specjalistę (endokrynologów, reumatologów)	NIE
<b>Łotwa</b>	<b>NIE</b>	-	-	<b>NIE</b>
Malta	NIE	-	-	NIE
Niemcy	TAK	100%	Refundacja zgodnie ze wskazaniami zamieszczonymi w charakterystyce Produktu Leczniczego, ale konieczna porada dotycząca leczenia: lekarz może przepisać Forsteo przy spełnieniu warunków: 1) dwa złamania w ciągu ostatnich 12 oraz 2) brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie przez 1 rok lub – działania niepożądane lub przeciwwskazanie. Uwaga: dostęp ograniczony poprzez budżety lekowe poszczególnych lekarzy Porada terapeutyczna na miejscu	NIE
Norwegia	TAK	Indywidualna refundacja	Indywidualna refundacja. Wstępne kryteria do terapii bisfosfonianem: 1 złamanie i wynik T-score <2,5 SD (alternatywnie inne udokumentowanie ciężkości choroby. Forsteo polega indywidualnej refundacji: terapia drugiego rzutu po bisfosfonianach – pacjenci z nietolerancją, działaniami niepożądanymi lub	NIE

## Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

			brakiem skuteczności bisfosfonianów (definiowany jako co najmniej jedno dodatkowe złamanie w czasie leczenia bisfosfonianem); tylko indywidualna refundacja (a bo oparta na systemie refundacji pacjenta, albo na wniosek lekarza), po niepowodzeniu wcześniej zatwierdzonych leków (bisfosfonianów)	
Portugalia	TAK	69% refundacja – ogólna populacja 84% refundacja – populacja o udowodnionych niższych dochodach	Wskazania zgodne z zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ale mieszczące się w ramach określonej wielkości sprzedaży Forsteo podlega refundacji na tym samym poziomie jak inne leki na osteoporozę	NIE
Rumunia	TAK	100%	Lista C2 Narodowy program endokrynologii: 100% pokrywane przez stały i niewielki budżet dla szpitali. Preskrypcja tylko przez endokrynologa/tylko do stosowania w szpitalu	NIE
Słowacja	TAK	97%	<b>Osteoporoza po menopauzie, osteoporoza u mężczyzn, przez 24 miesiące, całkowity wynik T-score stawu biodrowego &lt; -2,9 S; niepowodzenie leczenia antyresorpcyjnego przez okres 2 lat, spadek gęstości mineralnej kości (BMD) &gt; 6% w ciągu 2 lat</b> <b>Osteoporoza indukowana przez glikokortykosteroidy: pacjenci przyjmujący glikokortykosteroidy w dawce &gt; 5 mg prednizolonu lub ekwiwalentnej, 1 złamanie, wynik T-score w rejonie kręgow &lt; -2,9 SD.</b>	NIE
Słowenia	TAK	100%	Osteoporoza po menopauzie, osteoporoza indukowana przez glikokortykosteroidy, osteoporoza u mężczyzn, przez 24 miesiące; tylko w oparciu o decyzję komisji endokrynologii centrum klinicznego: co najmniej 2 endokrynologów na comiesięcznym posiedzeniu zdecyduje, czy pacjent otrzyma Forsteo. Pacjenci powinni mieć co najmniej 2 złamania kręgow i być po co najmniej rocznym leczeniu bisfosfonianami.	NIE
Szwajcaria	TAK	90%	Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn ze świeżo udokumentowanym złamaniem kręgu, po co najmniej 6 miesiącach leczenia kalcytoniną, selektywnym modyfikatorem receptora estrogenowego, denosumebem lub bisfosfonianami. Leczenie osteoporozy indukowanej przez glikokortykosteroidy u kobiet i u mężczyzn po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami lub z nietolerancją bisfosfonianów. Maksymalny okres leczenia 24 miesiące. Wskazanie określone przez specjalistę (endokrynologów, reumatologów)	NIE
Szwecja	TAK	100%	Jako leczenie pierwszego rzutu tylko u pacjentów z: - wynikiem T-score niższym niż -3 SD, u których wystąpiły co najmniej dwa złamania kręgow oraz u których po badaniach zidentyfikowano bardzo wysokie ryzyko złamań nowych kręgow - wynikiem T-score niższym niż -2,5 SD, u których stwierdzono co najmniej jedno złamanie kręgu i którzy będą przez co najmniej 6 miesięcy leczeni glikokortykosteroidami w dawce równoważnej co najmniej 5 mg prednizolonu na dzień Jako terapia drugiego i trzeciego rzutu przy wyniku T-score niższym niż -2,5 SD, a wówczas: - pacjent musi mieć stwierdzone co najmniej jedno złamanie kręgu i nie tolerować innego leczenia osteoporozy z powodu działań niepożądanych - pacjent musi mieć stwierdzone co najmniej 2 złamania kręgow w czasie leczenia innymi	NIE

			lekami na osteoporozę	
Węgry	TAK	90%	<p>Osteoporoza po menopauzie, osteoporoza u mężczyzn oraz osteoporoza indukowana przez glikokortykosteroidy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwszy rzut leczenia w prewencji wtórnej u pacjentów z jednym złamaniem oraz wynikiem T-score poniżej -4,0 SD lub więcej niż jednym złamaniem oraz wynikiem T-score poniżej -3,0 SD</li> <li>- drugi rzut leczenia w prewencji wtórnej u pacjentów z jednym złamaniem oraz wynikiem T-score poniżej -3,0 SD oraz u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na inne leczenie antyresorpcyjną (bisfosfoniany, raloksifen lub stront przez 1 rok) lub u których leczenie antyresorpcyjne jest przeciwwskazane.</li> </ul> <p>Leczenie jest refundowane przez okres 18 miesięcy. Ograniczenia preskrypcji: lek mogą przepisywać tylko endokrynolodzy, ortopedzi, traumatolodzy, reumatolodzy. Dodatkowo dozwolona jest także preskrypcja przez lekarzy ogólnych</p>	NIE
Wielka Brytania	TAK	100%	Wskazanie: osteoporoza indukowana przez glikokortykosteroidy	NIE
Włochy	TAK	100% przez 24 miesiące	<p>Lek Forsteo jest refundowany w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 ciężkie złamania kręgow</li> <li>- 2 ciężkie złamania kręgow + złamanie w obrębie stawu biodrowego</li> <li>- 2 umiarkowanie ciężkie – ciężkie złamanie kręgow, jeśli jedno złamanie wystąpiło w czasie leczenia terapią antyresorpcyjną</li> <li>- 1 umiarkowanie ciężkie – ciężkie złamanie kręgow + złamanie w obrębie stawu biodrowego, jeśli jedno złamanie wystąpiło w czasie leczenia terapią antyresorpcyjną</li> </ul> <p>Osteoporoza po menopauzie , osteoporoza u mężczyzn: wg Przypisu 79 AIFA: refundowane tylko w przypadku pacjentów (kobiet lub mężczyzn) z nowym, umiarkowanie ciężkim – ciężkim złamaniem kręgu lub złamaniem szyjki kości udowej po ca najmniej 1 roku leczenia bisfosfonianami, raloksifemem lub renelinianem strontu z powodu umiarkowanie ciężkiego – ciężkiego złamania kręgu. Jest refundowany także w przypadku pacjentów nigdy nie leczonych innymi lekami (bisfosfonianami, raloksifemem lub renelanem stront) z 3 lub więcej ciężkimi złamaniami kręgow (obniżenie wysokości trzonu jednego kręgu &gt;50% w porównaniu z równoważną wysokością sąsiednich, nieuszkodzonych trzonów kręgow) lub z 2 ciężkimi złamaniami kręgow i jednym złamaniem proksymalnego odcinka kości udowej. Refundowany przez maksymalny okres 24 miesięcy.</p> <p>Osteoporoza indukowana przez glikokortykosteroidy: według Przypisu 79 AIFA, pacjenci powyżej 54 roku życia przyjmujący glikokortykosteroidy w dawce powyżej 5 mg prednizolonu lub ekwiwalent przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, ze stwierdzonym jednym ciężkim złamaniem kręgu lub 2 złamaniami o umiarkowanym nasileniu. Refundacja przez maksymalny okres 24 miesięcy.</p> <p>Lekarz ogólny może przepisać lek w ramach kontynuacji leczenia, refundację należy potwierdzać co 6 miesięcy. Nielimitowany dostęp przyznano we wszystkich regionach</p>	NIE

			wskazaniom obejmującym osteoporozę pomenopauzalną, osteoporozę u mężczyzn oraz osteoporozę indukowaną przez glikokortykosteroidy. Okres refundacji przez okres 24 miesiące został zatwierdzony w czerwcu 2011. Do października 2011 20/21 regionów zmieniło okres refundacji z 18 na 24 miesiące.
--	--	--	---

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Forsteo jest finansowany w 21 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% refundacją. W zdecydowanej większości krajów finansowanie Forsteo jest ograniczone. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 4 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita<sup>12</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 2 pozostałych nie jest finansowany ze środków publicznych. We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 3%, 10% odpłatnością lub bezpłatnie. W Czechach finansowanie Forsteo jest ograniczone do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej i osteoporozy u mężczyzn; przez 24 miesiące w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami po 2 latach stosowania przy równoczesnym wyniku BMD T-score  $\leq -3,0$  SD więcej niż jedno złamanie kręgu w anamnezie; leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami: leczenie glikokortykosteroidem w dawce równoważnej 5 mg prednizonu na dzień przez co najmniej 6 miesięcy oraz wynik BMD T-score  $\leq -2,5$  SD. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Na Litwie finansowanie Forsteo jest ograniczone do ciężkiej osteoporozy z licznymi złamaniami po niepowodzeniu leczenia antyresorpcyjnego (indywidualna refundacja). W Słowacji finansowanie Forsteo ograniczone jest do leczenia osteoporozy po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn, przez 24 miesiące przy założeniu, że całkowity wynik T-score stawu biodrowego  $< -2,9$  S, niepowodzenia leczenia antyresorpcyjnego przez okres 2 lat, spadek gęstości mineralnej kości (BMD)  $> 6\%$  w ciągu 2 lat oraz osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami dla pacjentów przyjmujący glikokortykosteroidy w dawce  $> 5$  mg prednizonu lub ekwiwalentnej, 1 złamanie, wynik T-score w rejonie kręgow  $< -2,9$  SD. Na Węgrzech finansowanie Forsteo jest ograniczone do leczenia osteoporozy po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn oraz osteoporozy indukowanej przez glikokortykosteroidy; pierwszy rzut leczenia w prewencji wtórnej u pacjentów z jednym złamaniem oraz wynikiem T-score poniżej  $-4,0$  SD lub więcej niż jednym złamaniem oraz wynikiem T-score poniżej  $-3,0$  SD; drugi rzut leczenia w prewencji wtórnej u pacjentów z jednym złamaniem oraz wynikiem T-score poniżej  $-3,0$  SD oraz u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na inne leczenie antyresorpcyjne (bisfosfoniany, raloksifen lub stront przez 1 rok) lub u których leczenie antyresorpcyjne jest przeciwwskazane. Leczenie jest refundowane przez okres 18 miesięcy. Istnieją również ograniczenia preskrypcji: lek mogą przepisywać tylko endokrynolodzy, ortopedzi, traumatolodzy, reumatolodzy. Dodatkowo dozwolona jest także preskrypcja przez lekarzy ogólnych. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

<sup>12</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



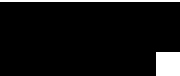
## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 43. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Forsteo (teryparatyd) w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	„Parathormon jest jedynym środkiem do pobudzania (anaboli) tworzenia kości co ma szczególne znaczenie przy niedomodze (zahamowaniu) możliwości kościotwórczej linii osteoplastycznej po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami.”	-	-
[REDAKTOWANE]	„Większość leków p-osteoporotycznych ma działanie antyresorpcyjne. Nieliczne leki wykazują działanie stymulujące tworzenie nowej tkanki kostnej. Tylko preparaty o silnym działaniu anabolicznym stwarzają szansę na odbudowę struktury szkieletu i wpływają na zmniejszenie częstości występowania złamań kośćca u osób z zaawansowaną osteoporozą. Najbardziej obiecującymi lekami o działaniu anabolicznym na kość są parathormon i stront. Trzeci lek z tej grupy – fluorek sodu u osób z osteoporozą nie zyskał akceptacji z uwagi na brak udokumentowanej efektywności i bezpieczeństwa terapii. Parathoron podawany pulsacyjnie, cyklicznie we wstrzyknięciach wykazuje silne działanie anaboliczne na tkankę kostną. Pulsacyjne podawanie parathormonu odbudowuje odporność tkanki kostnej poprzez stymulację kościotworzenia na powierzchni kości, powoduje pogrubienie warstwy korowej.” jak i zachowanych beleczek kotnych oraz być może stymuluje powstawanie nowych beleczek kostnych i ich połączeń. Parathormon ma udowodnione działanie redukujące ryzyko nowych złamań w obrębie kręgów jak i złamań pozakręgowych. Wykazano, że parathormon zmniejsza liczbę złamań w osteoporozie posterydowej. Parathormon zyskał rejestrację do leczenia ciężkiej osteoporozy pierwotnej i posterydowej u obu płci, w USA przez 2 lat, a w niektórych krajach Europy i w Polsce przez 18 miesięcy. Najczęstsze działania niepożądane, to bóle głowy, nudności, tachykardia. Lek nie ma odtrutki. Standardowa zalecana dawka wynosi 20 µg. dziennie i jest podawana podskórnie. Parathormon podawany ciągle i w nadmiarze nasila resorpcję kości, tak jak ma to miejsce w nadczynności przytarczyc.	„Nie jest to lek pierwszego rzutu, w leczeniu osteoporozy posterydowej można stosować z powodzeniem leki antyresorpcyjne, jednak ich skuteczność wydaje się mniejsza. Lek ma zastosowanie w stosunkowo nielicznej grupie chorych o znacznym obciążeniu klinicznym.”	„Uważam, że parthormon jako jedyny ma właściwości anaboliczne w stosunku do tkanki kotnej. Niewątpliwie znajduje zastosowanie w leczeniu ciężkiej postaci osteoporozy wynikającej z długotrwałego leczenia steroidami. Wykazuje u tych chorych znacznie większą skuteczność niż leki antyresorpcyjne, daje trwałą poprawę jakości tkanki kostnej. Nie ma na rynku innych leków o podobnym działaniu i skuteczności.”
[REDAKTOWANE]	Około 4,6% ogólnej populacji jest leczone przewlekłe kortykosteroidami, w tym do 70% chorych na przewlekłe zapalenia stawów i 100 % chorych na tzw. układowe choroby tkanki łącznej, wielu z powodu przewlekłej	-	Lek powinien być zastosowany w następujących przypadkach (stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Osteoporozy przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii).

	<p>zatorowej choroby płuc. Nawet stosowanie małej dawki 2,5 – 7,5 mg przez okres dłuższy jak 3 miesiące zwiększa ryzyko złamania osteoporotycznego, przy dawce &gt; 7,5 mg wzrasta ono 5 razy dla kręgow i 2,27 dla kości obwodowych, bardziej narasta przy wyższych dawkach. Leczenie profilaktyczne jest zalecane u kobiet i mężczyzn po 50 roku życia jeśli 10-letnie ryzyko złamań liczone metodą FRAX wynosi &gt; 10%, przy ryzyku poniżej 10% jeśli dawka dzienna prednizonu wynosi &gt;7,5 mg/dz, u chorych z uprzednimi złamaniami osteoporotycznymi – ale wskazania są różne w różnych krajach (1). Leczenie profilaktyczne bisfosfonianami z witaminą D zwiększa BMD o 6% po roku, zmniejsza ryzyko złamań kręgow o 70%, jest bez istotnego wpływu na złamania kości obwodowych (2). Ale mimo profilaktycznego leczenia alfacalcidolem i bisfosfonianami złamania wystąpiły u 24 % chorych po 2,7 roku obserwacji, podobnie często u kobiet jak i mężczyzn (1).</p> <p>Ze względu na patogenezę wydaje się że lekami pierwszego rzutu powinny być leki anaboliczne, a parathormon 1-34 jest skuteczniejszy jak bisfosfoniany. Znosi on negatywny wpływ kortykosteroidów na osteoblasty i apoptozę osteocytów. W chwili obecnej brak jest jednak takich rekomendacji aby był lekiem pierwszego rzutu. Stąd wydaje się że powinien być stosowany u chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamania np. 10-letnim absolutnym ryzykiem złamania &gt; 20% (2). Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR) uważa że FRAX &lt; 10% stanowi małe ryzyko, 10-20% umiarkowane, a &gt; 20 % lub T &lt; 2,5 lub wywiad złamania osteoporotycznego duże ryzyko złamań. Wyższe dawki kortykosteroidów lub ich dożylnie używanie zwiększają ryzyko złamań, podobnie jak szybkie zmiany w wartości BMD. Wg niego u chorych z niskim ryzykiem ale przyjmujących prednison w dawce &gt; 7,5 mg należy wszcząć leczenie bisfosfonianami, u wszystkich ze średnim i wysokim ryzykiem, w ostatniej grupie można także zastosować teryparatyd (3). Ten jest wyraźnie skuteczniejszy od bisfosfonianów, ale jego użycie ze względów bezpieczeństwa nie powinno być dłuższe jak 18-24 miesiące (2)</p>		<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do leczenia powinni być kwalifikowani chorzy z dokonanym złamaniemiskoenergetycznym spowodowanym osteoporozą wywołaną przewlekłym podawaniem glikokortykosteroidów z różnych wskazań, które wystąpiło pomimo profilaktycznego leczenia solami wapnia, witaminą D i bisfosfonianami, oraz spełniający wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osoby obu płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• Chorzy aktualnie leczeni glikokortykosteroidami systemowymi w minimalnej dawce dziennej 5 mg prednizonu lub jego ekwiwalentu przez okres co najmniej jednego roku, (lub też preparatami glikokortykosteroidów podawanych w wielokrotnych pulsach dożylnych w terapeutycznych interwałach czasowych, lub preparatami depo, których dawkowanie uznać można za równoważne lub większe od 5 mg prednizonu / dziennie w wymiarze roku)</li> <li>• wystąpienie (stwierdzonego wg kryteriów radiologicznych) świeżego złamania co najmniej jednego kręgu, lub dokonaneiskoenergetyczne złamanie bliższego końca kości udowej pomimo leczenia profilaktycznego</li> <li>• stwierdzenie w pomiarze bliższego końca kości udowej ( pomiar w zakresie szyjki lub "total" metodą DXA), lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score &lt; - 2,5 SD. U kobiet przed menopauzą i u mężczyzn przed 50 rokiem życia ocenie podlega wartość Z-score która powinna być &lt; -2,5 SD</li> <li>• wykazanie prawidłowego poziomu witaminy D i wapnia. U osób ze stwierdzonym niedoborem 25(OH) D3 (poniżej 30 ng/ml) podawać w odpowiednich dawkach witaminę D.</li> <li>• nieskutecznie leczeni profilaktycznie bisfosfonianami w dawkach terapeutycznych (alendronian, rizedronian, ibandronian, zolendronian) przez okres minimum 18 miesięcy u chorych przewlekłe przyjmujących GKS lub też innymi lekami antyresorpcyjnymi w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów.</li> </ul> <p>Uwaga! W przypadku kobiet w okresie przed menopauzą wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń podczas leczenia parathormonem</p> <p>Kryteria wyłączenia pacjenta z programu i przeciwwskazania do włączenia do programu</p> <p>Do programu nie można kwalifikować chorych w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża i okres karmienia</li> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą preparatu</li> <li>• Hiperkalcemia</li> <li>• Choroby metaboliczne kości inne niż osteoporoza wywołana glikokortykosteroidami</li> <li>• Choroba Pageta,</li> <li>• Nadczynność przytarczyc</li> <li>• Niewyrównana czynność tarczycy</li> <li>• Niewyjaśniony wzrost frakcji kostnej fosfatazy zasadowej</li> <li>• Objawowa kamica nerkowa</li> <li>• Nowotwory złośliwe lub przerzuty do kości w ciągu ostatnich 5 lat</li> <li>• Przebyta teloradioterapia kości</li> </ul>
--	--	--	---

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko mięsaka kościopochodnego</li> <li>• Ciężka niewydolność nerek (klirens &lt; 30ml/min)</li> <li>• obecność innej ciężkiej choroby uznanej przez lekarza za przeciwwskazanie do leczenia teryparatydem.</li> </ul> <p>Określenie czasu leczenia w programie i sposób prowadzenia leczenia</p> <p>1. Chorzy na osteoporozę wywołaną przewlekłym stosowaniem gl kokortykosteroidów powinni być poddani terapii teryparatydem przez okres 18 miesięcy. Przez całe dalsze życie pacjenta nie należy powtarzać kuracji teryparatydem. Jednoczesne podawanie hormonalnej terapii zastępczej jest dopuszczalne. Nie ma także przeciwwskazań do podawania leków przeciwbólowych i prowadzenia rehabilitacji chorych. Po zakończeniu terapii teryparatydem należy kontynuować leczenie osteoporozy podając bisfosfoniany.</p> <p>2. Leczenie przerywa się w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, braku współpracy chorego lub innych poważnych okoliczności uniemożliwiających kontynuację leczenia.</p>
	<p>Glikokortykosteroidy (GKS) są lekami powszechnie stosowanymi, najczęściej w terapii wielu niezakaźnych chorób o podłożu zapalnym. Wskazania do ich podawania są liczne, a skuteczność terapeutyczna zwykle wysoka. GKS wywołują jednak wiele działań niepożądanych, a liczba tych działań narasta w przypadku stosowania systemowego (tj. dożylnego, domięśniowego czy doustnego) wraz ze wzrostem dawki i czasem stosowania (zwykle za taki okres uważa się &gt; 3 miesiące).</p> <p>Osteoporoza jako jedno z najistotniejszych działań niepożądanych GKS (osteoporoza wtórna, posterydowa) pojawia się u 50-60% leczonych przewlekłe. Długo nie daje objawów a rozpoznanie następuje często dopiero przy pierwszym złamaniu. Wymaga podkreślenia, że w przeciwieństwie do osteoporozy pierwotnej (występującej przeważnie u kobiet po menopauzie), osteoporoza posteroidea dotyczy również młodych ludzi obojga płci.</p> <p>Patogeneza osteoporozy posteroidea jest złożona. Bezpośrednim działaniem glikokortykosteroidów na kość jest hamowanie procesu kościotworzenia. (hamują one proliferację i dojrzewanie komórek prekursorowych osteoblastów – osteoblastogenezę), a także skrócenie czasu przeżycia osteoblastów (indukcja apoptozy). Jednocześnie glikokortykosteroidy nasilają proces resorpcji kości w tym zwiększając ekspresję kalagenazy-3, enzymu powodującego degradację kolagenu typu I oraz II, co dodatkowo przyczynia się do zmniejszenia ilości osteoidu. Podczas przewlekłej kortykosteroidoterapii u większości chorych znacząco zmniejsza się wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym oraz na skutek hamowania zwrotnego wchłaniania wapnia w cewkach nerkowych zwiększa się kalciuria. Dodatkową przyczyną resorpcji kości jest niedobór estrogenów, testosteronu oraz androgenów nadnerczowych, będących następstwem hamującego wpływu GKS na czynność wydzielniczą komórek gonadotropowych i andrenokortykotropowych przysadki. W leczeniu osteoporozy (pierwotnej i wtórnej) stosuje się leki, które w wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, randomizowanych próbach klinicznych wykazywały zdolność do redukcji liczby złamań. W farmakoterapii</p>	-	<p>Uważam, że produkt leczniczy Forsteo tj. teryparatyd (rhPTH (1-34), 20 mikrogramów/80 mikrolitrów, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) powinien być stosowany i refundowany w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym podawaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, zwłaszcza u osób, u których nie działają bisfosfoniany lub którzy mają przeciwwskazania do ich stosowania. Podkreślenia wymaga, że ze względu na cenę leku Forsteo i brak jego refundacji, pacjenci z osteoporozą posterydową – jawną klinicznie i przeciwwskazaniami do stosowania BS lub ich nieskutecznością pozostają bez niezbędnego dla nich leczenia.</p>

## Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

	<p>osteoporozy wywołanej przewlekłym stosowaniem GKS (wtórnej) najczęściej taki efekt terapeutyczny udokumentowano w badaniach z zastosowaniem leków w grupy bisfosfonianów oraz z zastosowaniem teryparatydu. Należy podkreślić, że u wielu pacjentów z osteoporozą posteroidea bisfosfoniany (stosowane jako leki pierwszego rzutu) nie działają, (co manifestuje się wystąpieniem złamań osteoporotycznych pomimo właściwego przyjmowania leków), a także to, że u niektórych pacjentów nie wolno rozpocząć terapii BS ze względu na przeciwwskazania do ich stosowania nie tylko w postaci doustnej, ale także pozajelitowej. W takich sytuacjach powinien być stosowany analog parathormonu, lek o działaniu anabolicznym na kość (co jest korzystne zwłaszcza w osteoporozie posterydowej) o udokumentowanym działaniu zmniejszającym liczbę złamań osteoporotycznych (kręgow i innych kości). Zastosowanie tego leku z Polsce stanowi duży problem ze względu na jego cenę i brak refundacji.</p>		
--	--	--	--

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

W dniu 20.06.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 14.06.2012 r., pismo znak MZ-PLA-460-15020-101/ISU/12 dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Forsteo (teryparatyd), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 20 mikrogramów/80 mikrolitrów we wskazaniu leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4) – program lekowy.

W dniu 20.08.2012 r. Ministerstwo Zdrowia przekazało pismem znak MZ-PLR-460-14491-88/MP/12 informację, że Wnioskodawca skonsumował termin wyznaczony do wniesienia uzupełnień do analiz, a przedmiotowy wniosek należy uznać za nieuzupełniony.

Forsteo (teryparatyd) zarejestrowany jest w procedurze centralnej od 10.06.2003 r. Zarejestrowane wskazania:

Leczenie osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań. U kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow, oraz złamań pozakręgowych, nie dotyczy to jednak szyjki kości udowej.

Leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań.

### Problem zdrowotny

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, charakteryzująca się obniżoną wytrzymałością i zwiększonym ryzykiem złamań kości. Złamania niskoenergetyczne istotnie obniżają jakość życia i znacząco pogarszają stan zdrowia zwiększając ryzyko zgonu. Pacjenci po złamaniach kości często wymagają opieki, długotrwałej rehabilitacji, a nawet na długo stają się niezdolni do samodzielnego życia.

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 w dawce  $\geq 5$  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 kręgow w odcinkach lędźwiowym i piersiowym.

Osteoporoza wtórna występuje najczęściej u osób z licznymi czynnikami ryzyka osteoporozy, kobiet przed menopauzą i mężczyzn. 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 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 kręgow, gwałtownie się zmniejsza. Po roku jest ono większe tylko o 25% ale w 20% utrzymuje się ponad 4 lata od zaprzestania leczenia.

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą bez charakterystycznej dla takich chorób fazy ostrej. W przypadkach osteoporozy wtórnej za znaczą nieraz dynamikę zmian może odpowiadać przebieg choroby podstawowej. Nieleczona osteoporoza prowadzi do postępujących deformacji szkieletu oraz złamań kostnych, czego konsekwencją jest ograniczenie wydolności fizycznej oraz wzrost ryzyka zgonu. Złamania osteoporotyczne, niezależnie od lokalizacji, zwiększają ryzyko zgonu w następstwie powikłań zatorowo-zakrzepowych, krążeniowych i zapalnych; wyjątkiem jest złamanie przynasady dalszej kości promieniowej. Rokowanie w przypadku wcześnie rozpoznanej i leczonej osteoporozy jest dobre. Brak odpowiedniego leczenia prowadzi do inwalidztwa w następstwie złamań i do przedwczesnego zgonu. Ryzyko jakiegokolwiek złamania u 50-letniej kobiety wynosi w ciągu następnych lat 46,4%, a u mężczyzn 22,4%. Śmiertelność w

ciągu roku po złamaniu bliższego końca kości udowej waha się od 14 do 25%. Niskoenergetyczne złamania kości zwiększają w perspektywie 5 lat śmiertelność kobiet 1,91 razy, a mężczyzn prawie trzykrotnie.

### Alternatywne technologie medyczne

Lekami stosowanymi w leczeniu osteoporozy są: alendronian, risedronian, zoledronian hormonalna terapia zastępcza, wybiórcze modulatory receptora estrogenowego, kalcytonina, denosumab, parathormon, stront.

### Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie Saag 2007/2009. Według autorów analizy wnioskodawcy szansa wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi dla 18 i 36 miesięcy okresu obserwacji odpowiednio 9% i 21% analogicznej szansy w grupie otrzymującej alendronian. Dla 36 miesięcy leczenia teryparatydem szansa wystąpienia złamania kręgowego potwierzonego klinicznie jest mniejsza w grupie teryparatydu i stanowi 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę, po 18 miesiącach leczenia wykazano istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego w grupie teryparatydu (o 7,2%) w porównaniu z alendronianem (o 3,4%). Po 3 latach leczenia wykazano dwukrotny wzrost BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupie teryparatydu (11,0%) w porównaniu z grupą alendronianu (5,3%). Z kolei po 36 miesiącach leczenia zaobserwowano, iż w grupie teryparatydu BMD kości biodrowej wzrosło o 5,2% w porównaniu do 2,7% w grupie alendronianu.

AOTM przekazała do MZ następujące niezgodności w związku z przedłożoną analizą kliniczną wnioskodawcy (w odniesieniu do wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu):

- Brak informacji o poziomie refundacji komparatorów dla wnioskowanego produktu leczniczego w zawartości analizy klinicznej (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).
- Charakterystyka badań włączonych do przeglądu nie zawiera informacji, dotyczącej typu hipotezy badawczej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).
- W analizie klinicznej nie wskazano komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa pochodzących z strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

### Bezpieczeństwo stosowania

Znamiennie statystycznie różnice uzyskano w szansie wystąpienia po 18 i 36 msc. nudności (ponad dwukrotnie większa w grupie TPT w porównaniu do ALD) oraz w szansie wystąpienia po 18 i 36 msc. leczenia  $\geq 1$  epizodu stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dl oraz po 36 msc.  $\geq 2$  epizodów stężenia wapnia  $> 10,5$  mg/dl (na korzyść komparatora). Szansa wystąpienia bezsenności, duszności oraz infekcji wirusowych po 18 i 36 msc. leczenia była statystycznie większa w grupie TPT w porównaniu z ALD. Szansa wystąpienia spadku masy ciała stanowiła 13% analogicznej szansy w grupie alendronianu.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia z dożywotnym horyzoncie czasowym wykazują, że leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów z zastosowaniem teryparatydu jest [redacted] bardziej efektywne niż standardowo stosowana terapia alendronianem (różnica wyników zdrowotnych wynosi 0,13 QALYG i 0,05 LYG na korzyść teryparatydu). Koszty zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) 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]

W analizie przyjęto PKB na jednego mieszkańca w Polsce na poziomie 36 049 PLN i za granicę opłacalności przyjęto 108 147 PLN (technologia kosztowo efektywna). Przeprowadzona analiza wykazała, że [redacted] w porównaniu z alendronianem, [redacted]

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie obowiązujący próg opłacalności wynosi 99 543 PLN. Błędnie założony przez wnioskodawcę próg opłacalności nie zmienia jednak interpretacji wyników.

W związku z niezgodnościami przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388), AOTM przekazała do MZ następujące niezgodności w związku z przedłożoną analizą ekonomiczną wnioskodawcy:

- Nie uwzględniono mechanizmu RSS (Risk-Sharing Schemes) w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Brak informacji o RSS we wniosku, mimo, że dokument został załączony do dokumentacji (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia)
- Nie przedstawiono prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu badań użyteczności oraz prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia)
- Wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego lub pliku innego typu zawierającego model ekonomiczny (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)
- Stwierdzono niezgodności, dotyczące dziennego i łącznego kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym, jakie zadeklarowane zostały we Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w porównaniu z dziennymi oraz łącznymi kosztami technologii wnioskowanej przyjętymi w analizach (§ 2 Rozporządzenia).
- Cena technologii stanowiącej komparator oszacowana została na podstawie danych, dotyczących cen i limitów refundacji produktów refundowanych zaczerpniętych z Bazy Informacji o Lekach Refundowanych, uwzględniając stan na dzień 05.09.2009, co stanowi informację nieaktualną
- W analizie koszty-użyteczność nie uwzględniono kosztów ponoszonych na badania przy kwalifikacji do leczenia i monitorowanie leczenia w ramach Programu Lekowego
- W analizie koszty – użyteczność nie określono poziomu marży hurtowej, uwzględnionej przy oszacowaniu ceny hurtowej za opakowanie produktu leczniczego
- Stwierdzono rozbieżność pomiędzy cenami hurtowymi za opakowanie oraz kosztami dawki dziennej leku przyjętymi w analizie koszty – użyteczność oraz analizie wpływu na system ochrony zdrowia

Z uwagi na to, iż wnioskodawca nie dostarczył modelu ekonomicznego oraz nie wyznaczył wartości progowej ceny zbytu netto dokonano oszacowań własnych na podstawie wyników analizy wrażliwości (str. 78 tab. 69 Analizy koszty-użyteczność teryparatydu w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów). Przyjęto proste założenie zależności liniowej pomiędzy wartościami ICUR dla kosztów dziennej dawki teryparatydu podwyższonej i pomniejszonej o 15%.

Z uwagi na ograniczone dane wejściowe oszacowany wynik może być obciążony błędem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99543 zł cena progowa zbytu netto produktu leczniczego FORSTEO wynosi  $\approx$  [REDACTED] zł.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu refundacji teryparatydu (preparat Forsteo®) w trwającym 18 miesięcy leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia.

Inkrementalne wydatki budżetu NFZ na leczenie teryparatydem dorosłych pacjentów z osteoporozą spowodowaną długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w perspektywie dwóch kolejnych lat refundacji preparatu Forsteo® (lata 2012-2013), wyniosą w pierwszym roku trwania terapeutycznego programu zdrowotnego w stosunku do stanu podstawowego (brak refundacji preparatu Forsteo® we wskazaniu GIOP) [REDACTED]

W analizie wpływu na budżet nie zamieszczona została informacja o instrumencie podziału ryzyka RSS.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka opierający się na następujących założeniach:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Zostały zgłoszone uwagi do programu lekowego przez [Redacted]

#### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują na korzystne działanie teryparatydu w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami. NICE to jedyna odnaleziona organizacja, która nie rekomenduje stosowania leku.

Odnalezione organizacje, które rekomendują stosowanie leku teryparatyd to HAS, a także PTAC i PHARMAC (jako leczenie ostatniego rzutu).



## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

- Compston 2002** Compston J, Barlow D, Brown P, Cooper C, Doyle D, Eastell R, Edwards L, Francis R, Kanis J, Lekomwasam S, Melville T, Reid T, Russell G, Waite C.; Glucocorticoid-induced Osteoporosis Guidelines for prevention and treatment; Royal College of Physicians of London 2002
- BCMA 2011** Guidelines and Protocols; Advisory Committee; Osteoporosis: Diagnosis, Treatment and Fracture Prevention; 2011
- AHRQ 2008** Guideline Summary NGC-7057; Osteoporosis/fracture prevention clinical practice guidelines; Oakland (CA): Kaiser Permanente Care Management Institute; 2008 Nov. 238 p.
- Hajime 2004** Hajime N, Satoshi S, Ryoichi T, Ikuko T, Kunio K, Masao F, Toshio M, Yasuo S, Hiroyuki T, Saeko F, Takami M, Akira S, Yoshiki N, Yoshiki S; Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004); J Bone Miner Metab (2005) 23:105–109
- AHRQ 2010** Guideline Summary NGC-8384; American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis; Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Vo kmann E, Saag KG. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010 Nov;62(11):1515-26.
- SIGN 2003** SIGN 71: Management of osteoporosis; Guidelines: NICE; National Library for Health guidelines finder; National Guidelines Clearinghouse; GIN Web site. Technology appraisals: NICE; UK HTA database (Southampton); INAHTA database. Cochrane reviews: Cochrane Library. Other good quality systematic reviews: UK HTA database (Southampton); DARE.
- NHS Scotland 2008** Statement of Advice; teriparatide 20 micrograms/80 microlitres, solution for injection, in prefilled pen (Forsteo) (No. 487/08) Eli Lilly and Company Limited
- Puszczewicz Zgliczyński** Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka interna; Reumatologia, Medical Tribune Polska 2011
- Zimmermann-Górska 2008, 2009** Zimmermann Górska; Reumatologia Kliniczna; Warszawa 2008, 2009
- ██████████ 2012** „Analiza racjonalizacyjna dotycząca podjęcia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Forsteo® (teryparatyd) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”; ██████████ Kraków, styczeń 2012
- ██████████ 2011** „Analiza koszty-użyteczność teryparatydu (preparat Forsteo®) w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów”; ██████████ Kraków 2011
- ██████████ 2011** „Analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu (FORSTEO®) z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań”; ██████████ Kraków 2011
- ██████████ 2012** „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji teryparatydu (preparat Forsteo®) w osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów”; ██████████ Kraków 2012
- CADTH 2009** CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation; Teriparatide (Forteo— Eli Lilly Canada Inc.) New Indication: Glucocorticoid – Induced Osteoporosis
- PHARMAC 2011** Funding of olanzapine depot injection, raloxifene and teriparatide approved
- CED 2011** Drugs not considered for reimbursement through the ODB program
- PTAC 2010** Informacje do opublikowania na stronie internetowej
- HAS 2008** TRANSPARENCY COMMITTEE; OPINION 16 July 2008; FORSTEO 20 µg/80 µl, solution for injection in pre-filled pen Pack of 1 pre-filled 3 ml pen – CIP code: 362 216-2
- HAS 2009** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE; AVIS 22 juillet 2009; Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 2 août 2004 (JO du 17 août 2004) FORSTEO 20 µg / 80 µl, solution injectable en stylo pré-rempli B/1 – Code CIP : 362216.2
- NHS 2008** teriparatide 20 micrograms/80 microlitres, solution for injection, in prefilled pen (Forsteo) (No. 487/08) Eli Lilly and Company Limited; Statement of Advice
- PBAC 2008** PUBLIC SUMMARY DOCUMENT; Product: Teriparatide, solution for injection, in a 3 mL cartridge contained in a pre-filled disposable delivery device (pen), 250 micrograms in 1 mL, Forteo® Sponsor: Eli Lilly Australia Pty Ltd

### Korespondencja

1. Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach: AOTM-DS.-433-9(11)/MM/2012; NFZ/CF/DGL/2012/073/0320/W/20222/ALA
2. Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-PLA-460-15020-101/ISU/12; AOTM-DS.-433-9(2)/MM/2012; MZ-PLR-460-14137-236/MP/12; AOTM-DS.-433-9(25)/JP/2012; MZ-PLR-460-14491-88/MP/12
3. Korespondencja z firmą Eli Lilly Sp. z o.o.: pismo z dnia 07.08.2012 r.

- 
4. Opinia [REDACTED] z dnia 03.08.2012 r.
  5. Opinia [REDACTED] z dnia 10.08.2012 r.
  6. Opinia [REDACTED] z dnia 23.07.2012 r.
  7. Opinia [REDACTED] z dnia 03.08.2012 r.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Niezgodności (przedstawione przez AOTM) przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Zal. 2. Analiza racjonalizacyjna dotycząca podjęcia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Forsteo® (teryparatyd) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia
- Zal. 3. Analiza koszty-użyteczność teryparatydu (preparat Forsteo®) w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów
- Zal. 4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej teryparatydu (FORSTEO®) z alendronianem w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań
- Zal. 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji teryparatydu (preparat Forsteo®) w osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów
- Zal. 6. Kalkulacja anlizy progowej wykonana przez AOTM