



Rekomendacja 54/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 3 września 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forsteo
(teryparatyd) roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
20 mikrogramów/80 mikrolitrów; kod EAN: 5909990000869
we wskazaniu: leczenie osteoporozy indukowanej
glikokortykosteroidami
ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ **nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Forsteo® (teryparatyd) roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 20 mikrogramów/80 mikrolitrów; kod EAN: 5909990000869 we wskazaniu: leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4).

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją preparatu leczniczego Forsteo® (teryparatyd) roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 20 mikrogramów/80 mikrolitrów; kod EAN: 5909990000869 we wskazaniu: leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4). Dla chorych z osteoporozą posteroiową, nieskutecznie leczonych lekami z innych grup z wysokim ryzykiem kolejnych złamań, teryparatyd może stanowić kolejną linię leczenia w celu zmniejszenia ryzyka ciężkich powikłań osteoporozy. Jednakże brak jest obecnie dobrze udokumentowanych badań porównujących ocenianą technologię z innymi opcjami terapeutycznymi w przedmiotowym wskazaniu. Wyniki jedyne go dostępnego randomizowanego badania o średniej jakości, porównującego bezpośrednio teryparatyd z alendronianem, wskazują na poprawę gęstości kości i biochemicznych wskaźników osteogenezy oraz zmniejszenie liczby złamań kręgow w obrazie rtg w trakcie leczenia ocenianą technologią medyczną. Jednocześnie obserwowano wysoką liczbę powikłań związanych z terapią teryparatydem, w tym hiperkalcemię.

Wnioskodawca w przedłożonych analizach nie wykazał efektywności kosztowej ocenianej terapii, która znacznie przekracza dopuszczalny ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych limit (99 543 PLN za QALY). Analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet płatnika publicznego przedstawione przez wnioskodawcę obarczone były wysokim stopniem niepewności co do przedstawionych danych finansowych. Zdaniem Prezesa Agencji, niedopełnienie przez wnioskodawcę uzupełnień do analiz dodatkowo uniemożliwia rzeczową ocenę przedmiotowej technologii medycznej pod kontem porównania rzeczywistych kosztów efektu zdrowotnego uzyskanego dzięki leczeniu preparatem Forsteo®.



Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy 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 (GSK) ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)”. [REDAKTED]

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). W dniu 20.08.2012 r. Ministerstwo Zdrowia (pismem znak: MZ-PLR-460-14491-88/MP/12) przekazało informację, że wnioskodawca przekroczył termin wyznaczony do wniesienia uzupełnień do analiz, a przedmiotowy wniosek należy uznać za nieuzupełniony. Ponieważ nie istnieją okoliczności prawne zakończenia procesu analitycznego na etapie uzupełnień materiałów wnioskodawcy, w obrębie Agencji zdecydowano o przeprowadzeniu oceny wnioskowanej technologii medycznej. Ocena ta jest jednak obarczona wieloma ograniczeniami.

Problem zdrowotny

Osteoporoza jest chorobą układu kostnego, charakteryzującą się obniżoną wytrzymałością i zwiększonym ryzykiem złamań kości. Osteoporoza wtórna to utrata masy kostnej z zaburzeniami jej mikroarchitektury, prowadząca do złamań niskoenergetycznych, będących następstwem choroby lub leczenia zaburzającego równowagę między osteogenezą a resorpcją. Osteoporoza wtórna może być uogólniona lub miejscowa. Złamania niskoenergetyczne w przebiegu osteoporozy istotnie obniżają jakość życia i znacząco pogarszają stan zdrowia, zwiększając ryzyko zgonu. Pacjenci po złamaniach kości często wymagają opieki, długotrwałej rehabilitacji, a nawet stają się niezdolni do samodzielnego życia.

Jedną z postaci klinicznych osteoporozy wtórnej jest osteoporoza posteroidea. Każda hiperkortyzolemia, także jatrogena upośledza osteogenezę, pobudza apoptozę osteocytów i resorpcję kości. Dochodzi do zaburzenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, hiperkalciurii i zaburzeń wydzielania hormonów płciowych. Zmiany podobne do endogennej hiperkortyzolemii powoduje 3-miesięczna terapia glikokortykosteroidami w dawce ≥ 5 mg prednizonu/dobę. U osób z hiperkortyzolemią do ubytku masy kostnej dochodzi przede wszystkim w kości beleczkowej (gąbczastej), dlatego często występują u nich kompresyjne złamania kręgow w odcinkach lędźwiowym i piersiowym.

Częstość występowania osteoporozy jest wysoka. W Polsce choroba dotyczy około 4 mln osób (20% populacji). Obniżenie masy kości stwierdza się nawet u 30-40% kobiet >50 roku życia i u 10-13% mężczyzn. Ocenia się, że osteoporoza wtórna może stanowić 30% przypadków osteoporozy u kobiet i 50-80% u mężczyzn. W Polsce liczbę złamań osteoporotycznych we wszystkich lokalizacjach szacuje się na 150 000 rocznie.

Osteoporoza wtórna występuje najczęściej u osób z licznymi czynnikami ryzyka osteoporozy, kobiet przed menopauzą i mężczyzn. Złamania u chorych leczonych glikokortykosteroidami występują częściej, niż to wynika ze spadku gęstości kości mierzonych wskaźnikiem BMD (ang. *Body Mineral Density*), występując przy wyższych jego wartościach, przy tym samym są częstsze niż w osteoporozie pomenopauzalnej w wyniku obniżonej jakości kości.

Leczenie glikokortykosteroidami powoduje gwałtowny ubytek BMD, który pojawia się już po miesiącu stosowania. W pierwszych 6 miesiącach spadek BMD może osiągnąć 30% całej masy kostnej. Po roku leczenia tempo ubytku zmniejsza się, ale utrata roczna jest 2-3 razy większa niż

w okresie pomenopauzalnym. 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. Podstawowym sposobem zapobiegania osteoporozie wtórnej i jej leczenia jest eliminacja lub ograniczenie szkodliwego działania czynnika wywołującego (wyrównanie zaburzeń, wyleczenie choroby, odstawienie leków). W profilaktyce i leczeniu osteoporozy posteroïdowej zaleca się unikanie czynników zagrożenia złamaniami 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 alfacalcydolu lub 0,5-1,0 µg kalcytriolu. Leczenie to jest wystarczające przy dobowej dawce GKS mniejszej niż 15 mg.

Opis wnioskowanego świadczenia

Teryparatyd substancja czynna preparatu Forsteo® jest aktywnym fragmentem (rhPTH 1-34) endogennego ludzkiego parathormonu (PTH). Działanie fizjologiczne PTH obejmuje pobudzenie procesu tworzenia kości wpływając bezpośrednio na komórki kościotwórcze (osteoblasty) a pośrednio powodując zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach oraz zwiększanie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki.

Zarejestrowane wskazania preparatu Forsteo® obejmują: leczenie osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań oraz leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań (wnioskowane wskazanie).

Całkowity maksymalny czas leczenia preparatem Forsteo® wynosi 24 miesiące. Jeżeli zawartość wapnia i witaminy D w diecie nie jest wystarczająca, należy stosować suplementacje. Po zakończeniu terapii preparatem Forsteo, pacjenci mogą stosować inne metody leczenia osteoporozy.

W proponowanym programie lekowym, chorzy na osteoporozę wywołaną przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów powinni być poddani terapii teryparatydem przez okres 18 miesięcy, której przez całe dalsze życie nie należy powtarzać. 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 bisfosfoniary.

Alternatywna technologia medyczna

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

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, przeprowadzono porównanie efektywności teryparatydu (TPT) vs alendronian (ALD) w oparciu o badanie typu *head-to-head* Saag 2007/2009. Skuteczność TPT oceniano po 18 i 36 miesiącach obserwacji analizując wybrane punkty końcowe tj.: złamania kręgowe potwierdzone radiologicznie, kliniczne złamania kręgowe, złamania pozakręgowe,iskoenergetyczne złamania pozakręgowe. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu przyjmowali codzienna suplementacje wapniem (1000 mg) oraz witaminą D (800 UI).

Wartości ilorazu szans (OR) wystąpienia złamań kręgowych potwierdzonych radiologicznie dla TPT vs ALD 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 TPT o 9% i 21% odpowiednio 18 i 36 miesiącu obserwacji w porównaniu do grupy otrzymującej ALD.

Dla 3 letniego okresu leczenia TPT OR 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 TPT i stanowi 13% analogicznej szansy w grupie ALD.

Po 18 miesiącach leczenia wykazano istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego w grupie TPT (o 7,2%) w porównaniu z ALD (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 TPT (11,0%) w porównaniu z grupą ALD (5,3%) jak również zaobserwowano wzrost BMD kości biodrowej o 5,2% w porównaniu do 2,7% w grupie ALD. Ponadto po 18 miesiącach leczenia wykazano istotne zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej odcinka lędźwiowego w grupie TPT (o 7,2%) w porównaniu z alendronianem (o 3,4%). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazały istotność statystyczną ($p < 0,001$).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił danych dotyczących skuteczności praktycznej preparatu leczniczego Forsteo we wnioskowanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, działaniem niepożądanym związanym z leczeniem preparatem Forsteo® obserwowanym bardzo często ($\geq 1/10$) jest ból kończyn; często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują: kołatanie serca, niedokrwistość, zawroty głowy, ból głowy, rwa kulszowa, omdlenie, zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędniaka), 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.

Na podstawie badania uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej (Saag 2007/2009) stwierdzono, iż w grupie leczonej TPT znamienne częściej, w porównaniu z grupą ALD występowały zdarzenia niepożądane:

- nudności- uzyskano znamienne statystycznie różnice parametru OR wystąpienia po 18 i 36 miesiącach nudności (ponad dwukrotnie większa w grupie TPT w porównaniu do ALD);
- szansa wystąpienia bezsenności, duszności oraz infekcji wirusowych po 18 i 36 miesiącach leczenia.

Wykazano znamienne statystycznie różnice na „korzyść” komparatora w szansie wystąpienia po 18 i 36 miesiącach leczenia ≥ 1 epizodu stężenia wapnia $> 10,5$ mg/dl oraz po 36 miesiącach ≥ 2 epizodów stężenia wapnia $> 10,5$ mg/dl. Ponadto szansa wystąpienia spadku masy ciała stanowiła 13% analogicznej szansy w grupie ALD.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedmiotem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena opłacalności stosowania teryparatydu w dawce dziennej 20 mikrogramów, w porównaniu z alendronianem w dziennej dawce 20 mg, w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów w dożywnym 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). Dodatkową jednostką efektywności była redukcja liczby złamań kręgowych wynikająca z zastosowania teryparatydu w miejsce alendronianu.

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, Nr 0, poz. 388), Agencja przekazała do Ministerstwa Zdrowia informację o następujących niezgodnościach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy:

- nie uwzględniono mechanizmu RSS w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet. Brak informacji o RSS we wniosku, mimo, że dokument został załączony do dokumentacji (§ 5. ust. 5 cyt. rozporządzenia);
- nie przedstawiono prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu badań użyteczności oraz prawidłowego diagramu selekcji badań do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych (§ 5. ust. 12 cyt. rozporządzenia);
- wnioskodawca nie przekazał arkusza kalkulacyjnego lub pliku innego typu zawierającego model ekonomiczny (§ 5. ust. 2 pkt 7 cyt. 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 cyt. 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 5 września 2009 r., 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.

Wnioskodawca nie uzupełnił braków analiz w ustawowym terminie.

Z uwagi na powyższe argumenty, a także mając na uwadze, iż wnioskodawca nie wyznaczył wartości progowej ceny zbytu netto należy uznać, że oszacowania analizy przedstawionej analizy ekonomicznej obciążone są dużym stopniem niepewności.

Wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

[REDAKCE]

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w jednokierunkowej analizie wrażliwości- analizie scenariuszy skrajnych. Analiza wrażliwości wykazała,

[REDAKCE]

W analizie przyjęto wartość PKB na jednego mieszkańca w Polsce

[REDAKCE]

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

W obrębie Agencji przeprowadzono obliczenia

[REDAKCE]

Wskazanie, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011, Nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W ocenie Agencji okoliczność z ww. artykułu nie zachodzą, w części klinicznej przedstawiono badania RCT Saag 2007/2009.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ refundacji teryparatydu (Forsteo®), stosowanego w leczeniu pierwszego rzutu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów, w ramach programu lekowego „Leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4)” w latach 2012 – 2014. Analiza została przedstawiona 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.

Dane populacyjne wykorzystane w analizie, dotyczące odsetka osób stosujących glikokortykosteroidy zaczerpnięte zostały z badań, które ukazały się w latach 1996 oraz 2000, pomijając aktualne źródła, ponadto nie obejmowały one populacji polskiej.

Dodatkowo w oszacowaniach nie uwzględniono zmieniającej się zachorowalności. Nie wyjaśniono także 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 tereparatydem. Oszacowanie, iż w drugim roku przybędzie 1,5 pacjenta, a w trzecim roku trwania programu 0,3 wydaje się niewłaściwe. Nowych pacjentów prawdopodobnie będzie zdecydowanie więcej. Liczba leczonych pacjentów ulega zmianie jedynie z uwagi na zmianę populacji ogólnej Polaków po 18 roku życia. Przyjęte założenia nie pozwalają na oszacowanie populacji w kolejnych latach, gdy populacja ogólna Polaków po 18 roku życia maleje.

W przypadku przedstawionej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet brak jest informacji dotyczącej instrumentu podziału ryzyka RSS.

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

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnalezione rekomendacje praktyki klinicznej

National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005. Kobiety, które stosowały kortykosteroidy są wyłączone z terapii teryparatydem.

The Royal Australian College of General Practitioners, 2008. 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.

National Health Service Scotland, 2008. Forsteo® (teryparatyd) nie jest rekomendowany w terapii osteoporozy spowodowanej długotrwałym, systemowym stosowaniem glikokortykosteroidów u kobiet i mężczyzn z podwyższonym ryzykiem złamań.

Agency for Health Care Research and Quality; U.S. Department of Health and Human Services (AHRQ), 2010. 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 ≥ 50 lat oraz kobiet w wieku pomenopauzalnym (dla dawki prednizonu $\geq 5\text{mg}$ przez ≤ 1 miesiąc lub dla dowolnej dawki glikokortykosteroidów przez okres dłuższy niż 1 miesiąc). Rekomendacja została 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 roku życia po zakończeniu okresu rozrodczego w grupie wysokiego ryzyka złamań, stosujących glikokortykosteroidy przez okres ≥ 3 miesięcy (rekomendacja opracowana na podstawie pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub badań nierandomizowanych) oraz u pacjentów w wieku rozrodczym przyjmujących prednizon w dawce $\geq 7,5$ mg (rekomendacja opracowana na podstawie opinii ekspertów, opisu serii przypadków i konsensusu).

British Columbia Medical Association, Ministry of Health, Guidelines & Protocols Advisory Committee 2011. Istnieją pewne dowody świadczące o korzyściach stosowania teryparatydu w terapii osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami.

Institute for Clinical Systems Improvement, 2011. Teryparatyd jest rekomendowany w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami.

Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee, PTAC, 2010. Komitet zalecił finansowanie teryparatydu jako ostatniego 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.

Pharmaceutical Management Agency; PHARMAC, 2011. Komitet zalecił finansowanie teryparatydu jako ostatniego rzutu w leczeniu osteoporozy (ze szczególnymi ograniczeniami).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH, 2009. CADTH nie rekomenduje wpisania teryparatydu do listy leków refundowanych. Powody: tylko jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolne (N=428), oceniające wpływ teryparatydu na osteoporozę indukowaną glikokortykosteroidami nie wykazało 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.

Haute Autorité de Santé, HAS, 2009. 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, 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 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%.

The Committee to Evaluate Drugs, CED, 2011. CED zrealizował wiele przeglądów Forsteo® w leczeniu osteoporozy. Biorąc pod uwagę dużą różnicę kosztów między teryparatydem a terapiami antyresorpcyjnymi oraz bieżące dane kliniczne, nie wykazano, że teryparatyd jest opłacalny w pierwszym rzucie w leczeniu osteoporozy. Ponadto CED nie posiada żadnych dowodów na poparcie skuteczności Forsteo® dla pacjentów, u którzy nadal występują złamania pomimo odpowiedniego

leczenia antyresorpcyjnego. Teryparatyd nie wykazuje żadnej przewagi nad kontynuacją leczenia bisfosfonianami w wyżej wymienionej populacji pacjentów.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2008. Zarówno alendronian jak i ryzedronian były odpowiednimi komparatorami dla teryparatydu we wskazaniu osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami. Komitet uważa jednak, że kliniczne znaczenie teryparatydu w leczeniu przedmiotowego wskazania pozostaje niejasne przyjmując negatywną rekomendację terapeutydu ze względu na niepewność oszacowań inkrementalnych wskaźników QALY oraz ICER.

National Health Service, 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.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja 54/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 3 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forsteo® (teryparatyd) roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 20 mikrogramów/80 mikrolitrów; kod EAN: 5909990000869 we wskazaniu: leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym (ICD-10 M80.4) została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 14 czerwca 2012 r. (znak MZ-PLA-460-15020-101/ISU/12), na podstawie 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.) po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 64/2012 z dnia 3 września 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań.
2. Raport AOTM-DS-433-9/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
4. Prezentacja na Rade Przejrzystości 3.09.2012 pt.:” Forsteo® (teryparatyd) we wskazaniu: leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań”.