



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 60/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.

w sprawie objęcia refundacją leku Protelos (ranelinian strontu) we wskazaniu: leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-Score mniejsze lub równe 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Protelos (ranelinian strontu) Kod EAN 5909990002085 jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu „Leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-Score mniejsze lub równe 2,5 mierzone metodą DXE), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania bisfosfonianów. Rada sugeruje stosowanie doustnych form ranelinianu strontu (2g, 28 saszetek) przy 30% odpłatności pacjentki. Rada sugeruje finansowanie w ramach wspólnej grupy limitowej wraz z denosumabem. Rada uważa instrument podziału ryzyka za niewystarczający.

Uzasadnienie

W opinii Rady Przejrzystości efektywność kliniczna Protelosu jest udowodniona i wydaje się być zbliżona do skuteczności denosumabu.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Protelos (ranelinian strontu) 2 g, 28 saszetek, kod EAN 5909990002085, we wskazaniu leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-Score mniejsze lub równe 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

W 2008 roku w AOTM rozpatrywany był wniosek o umieszczenie w wykazach leków refundowanych wnioskowanego produktu leczniczego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 roku życia. Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie Protelosu w ww. wskazaniu. W uzasadnieniu podano, że ranelinian strontu jest lekiem o udowodnionym działaniu zmniejszającym częstość złamań u kobiet



z osteoporozą, a jego efektywność jest podobna do bisfosfonianów, ale badania jego skuteczności i bezpieczeństwa były prowadzone przez względnie krótki okres (5 lat). Wskazano, że lek jest mniej efektywny kosztowo niż stosowane obecnie w Polsce doustne bisfosfoniany (Uchwała nr 46/12/2008).

Problem zdrowotny

Osteoporoza jest chorobą tkanki kostnej, charakteryzującą się obniżeniem jej masy i jakości, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej szkieletu i większej podatności na złamania. Najczęściej dochodzi do złamań kręgow, które są przyczyną obniżenia wzrostu i deformacji sylwetki związanych z pogłębieniem kifozy piersiowej, a także zmniejszenia pojemności płuc, utrudnienia odpływu żylnego z dolnej połowy ciała i wzrostu śmiertelności. Spośród złamań pozakręgowych, do których zalicza się te dotyczące piszczeli, kości promieniowej, ramieniowej, udowej, żeber i miednicy, najgroźniejsze są złamania bliższego odcinka kości udowej.

Populacja wnioskowana dotyczy kobiet cierpiących na osteoporozę pomenopauzalną, która jest jednym z rodzajów osteoporozy pierwotnej (inwolucyjnej). Osteoporoza pomenopauzalna związana jest z zaburzeniami gospodarki hormonów płciowych z następczym nadmiernym indukowaniem aktywności osteoklastów.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Protelos (ranelinian strontu, kod ATC: M05BX03), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, 28 saszetek.

In vivo ranelinian strontu:

- zwiększa odbudowę kości w hodowlach komórek tkanki kostnej;
- zwiększa replikację prekursorów osteoblastów oraz syntezę kolagenu w hodowlach komórek kostnych;
- zmniejsza resorpcję kości przez zmniejszenie różnicowania się osteoklastów i zmniejszenie ich aktywności resorpcyjnej.

Powoduje to przywrócenie równowagi obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości.

Lek został dopuszczony do obrotu 21 września 2004 w ramach procedury centralnej. Wskazania rejestracyjne obejmują:

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej;
- leczenie osteoporozy u dorosłych mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla Protelosu wnioskodawca wskazał produkt leczniczy Prolia (denosumab). Wybór ten uznano za zasadny. W opinii analityków Agencji, komparatorem dla Protelosu może być także leczenie objawowe wit. D oraz wapniem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego nie wyszukano badań bezpośrednio porównujących ranelinian strontu (SR) z denosumabem (DEN) u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Dostępne badania RCT dotyczą m.in. bezpośredniego porównania SR vs placebo (PLC, badania STRATOS, SOTI i TROPOS) oraz DEN vs PLC (badanie FREEDOM).

Charakterystyki pacjentek włączanych do odnalezionych badań oraz tych z populacji wnioskowanej różnią się (żadne z badań nie zostało przeprowadzone w populacji po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów; w badaniu SOTI kobiet po wcześniejszych złamaniach było 88%, brak jest takich danych dla badania STRATOS, natomiast w badaniu TROPOS i FREEDOM analogiczne odsetki wynosiły

odpowiednio 54,8% i 48%). Nie jest pewne, czy wyniki uzyskane w wyszukanych badaniach są reprezentatywne dla wnioskowanej populacji.

Badania STRATOS, SOTI i TROPOS były badaniami rejestracyjnymi. Badanie STRATOS było badaniem II fazy nad optymalną dawką SR i skupiało się przede wszystkim na pomiarze BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Z kolei badania SOTI i TROPOS były badaniami typu pivotal, superiority. W badaniu SOTI I-rzędowym punktem końcowym (PK) było wystąpienie nowych złamań kręgowych, a w badaniu TROPOS – wystąpienie złamań pozakręgowych. W obu badaniach główna ocena statystyczna wykonywana była po 3 latach, zastosowano analizę MITT.

Badanie FREEDOM było badaniem rejestracyjnym, typu pivotal, superiority, którego podwójnie zaślepią faza dwuramienna trwała 3 lata. I-rzędowym PK były nowe złamania kręgowo. Główną ocenę statystyczną wykonano po 3 latach z zastosowaniem analizy MITT.

Wyniki skuteczności SR vs PLC:

- nowe złamania kręgowo – w badaniu TROPOS, w populacji mieszanej po 3, jak i po 5 latach odsetek pacjentek z nowymi złamaniami kręgowymi w grupie SR był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie PLC (RR=0,55 [95% CI: 0,45; 0,67] i RR=0,80 [95% CI:0,70; 0,92]). W populacji z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi w badaniu SOTI po 1, 3 oraz 4 roku odsetek ten był również istotnie statystycznie mniejszy w grupie SR w porównaniu do grupy PLC (RR=0,53 [95% CI:0,37; 0,75], RR=0,64 [95% CI:0,53; 0,76], RR=0,75 [95% CI:0,64; 0,87]). W wyodrębnionej z badania TROPOS subpopulacji pacjentek z co najmniej jednym wcześniejszym złamaniem kręgowym po 3 latach również wykazano przewagę SR nad PLC istotną statystycznie (RR=0,72 [95% CI:0,59; 0,87]). W badaniu STRATOS zarówno po 1, jak i po 2 roku obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

- kliniczne złamania kręgowo – zarówno po 1, jak i po 3 i 4 roku istotnie statystycznie mniejszy był odsetek pacjentek z klinicznymi złamaniami kręgowymi w grupie SR w porównaniu do grupy PLC (RR=0,48 [95% CI:0,29; 0,79], RR=0,65 [95% CI:0,50; 0,84], RR=0,68 [95% CI:0,54; 0,86]). Brak jest danych z innych badań.

- wielokrotne złamanie kręgowo – w badaniu SOTI po 3 roku w grupie SR odsetek pacjentek doznających wielokrotnych złamań kręgowych był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu do grupy PLC (RR=0,65 [95% CI:0,46; 0,93]). Parametru tego nie analizowano w innych badaniach.

- złamania pozakręgowo ogółem – w populacji mieszanej badania TROPOS odsetek pacjentek ze złamaniami pozakręgowymi ogółem był istotnie statystycznie mniejszy w grupie SR w porównaniu do grupy PLC w 4 i 5 roku (RR=0,83 [95% CI:0,71;0,97], RR=0,86 [95% CI:0,75; 0,99]). Wcześniejsze obserwacje po 1, 2 oraz 3 latach dawały odsetki w grupach bardzo do siebie zbliżone. W populacji z wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa po 2 latach w badaniu STRATOS oraz po 3 latach w badaniu SOTI różnice w odsetku kobiet ze złamaniami pozakręgowymi ogółem między grupami były rzędu 1% i nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

- złamania pozakręgowo ze względu na lokalizację – istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów w grupie SR w porównaniu do grupy PLC doznawał złamań kości ramienna zarówno po 3 latach (RR=0,53 [95% CI:0,29, 0,94]) jak i po 5 latach (RR=0,60 [95% CI:0,37; 0,97]) oraz złamań żebra/mostka po 5 latach (RR=0,60 [95% CI:0,40; 0,90]). Dla złamań w obrębie BKKU, miednicy/kości krzyżowej, nadgarstka i obojczyka po 3 i 5 latach, a żebra/mostka po 3 latach nie wykazano między grupami różnic istotnych statystycznie. Analizy wszystkich złamań o określonej lokalizacji skumulowane w postaci punktu końcowego – poważne złamania kręgowo – zarówno po 3, jak i po 5 latach wykazały istotnie statystycznie mniejszy odsetek kobiet w grupie SR w porównaniu do grupy PLC doznających takich złamań (RR=0,84 [95% CI:0,71; 0,996] i RR=0,84 [95% CI:0,71;0,98]).

Wyniki skuteczności DEN vs PLC badania FREEDOM po 3 latach:

- złamania kręgowo i pozakręgowo – w grupie DEN stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie PLC odsetki kobiet z nowymi złamaniami kręgowymi (RR=0,32 [95% CI:0,26; 0,41]), jawnymi klinicznie złamaniami kręgowymi (RR=0,32 [95% CI:0,21; 0,48]), wielokrotnymi złamaniami kręgowymi

(RR=0,39 [95% CI:0,24; 0,63]) oraz złamaniami pozakręgowymi ogółem (RR=0,81 [95% CI:0,69; 0,96]) i BKKU (RR=0,61 [95% CI:0,37; 0,98]).

- złamania pozakręgowie ze względu na lokalizację – w grupie DEN stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie PLC odsetki kobiet z nowymi złamaniami BKKU niskoenergetycznymi (RR=0,61 [95% CI:0,37; 0,98]) oraz wszystkimi nowymi złamaniami pozakręgowymi (złożony PK – suma złamań BKKU, kości ramienia, miednicy, nadgarstka, obojczyka, żebra/mostka, RR=0,84 [95% CI:0,72 ; 0,99]). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między DEN a PLC w odniesieniu do ryzyka złamania BKKU ogółem, kości ramienia, miednicy, nadgarstka, obojczyka, żebra/mostka.

Wyniki bezpieczeństwa SR vs PLC:

Analiza dostępnych danych wskazuje, że w badaniu SOTI po 2 latach i w badaniu TROPOS po 5 latach dochodziło do istotnie statystycznie większej liczby wycofań pacjentek z powodów bezpieczeństwa w grupie SR w porównaniu z grupą PLC (RR=1,45 [95% CI:1,14; 1,85] i RR=1,12 [95% CI:1,01; 1,24]).

SR w porównaniu z PLC nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka zdarzeń niepożądanych (AF) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów w jakimkolwiek badaniu i w jakimkolwiek czasie – odsetki pacjentek zazwyczaj nie różniły się znacznie między grupami. Ponadto, SR istotnie statystycznie zwiększał ryzyko: zapalenia i wyprysku skórnoego po 3 latach w badaniu TROPOS, bólu głowy po 3 latach w badaniu TROPOS, biegunki po 3 latach w badaniu SOTI oraz po 3 i 5 latach w badaniu TROPOS i nudności po 3 i 5 latach w badaniu TROPOS. W pozostałych niż wskazane okresach obserwacji powyższe AF nie wykazywały istotności statystycznej i różnice w ryzykach między grupami SR a PLC nie przekraczały 4%. Warto zwrócić uwagę na występowanie epizodów zakrzepicy żyłnej i zatorowości, które mogą być śmiertelne w skutkach. Zdarzenia te występowały z częstością 0,4%-1% rocznie. Tym niemniej porównanie ich częstości w grupach nie wskazuje, by miały przyczynowy związek ze stosowaniem SR (różnice są nieznamienne statystycznie, dla badania TROPOS występowały u 2,7% osób z grupy RS i 2,1% z grupy PLC).

Wyniki bezpieczeństwa DEN vs PLC z badania FREEDOM po 3 latach:

Nie dochodziło do istotnie statystycznie większej liczby wycofań pacjentek z powodów bezpieczeństwa w grupie DEN w porównaniu z grupą PLC. DEN w porównaniu z PLC nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów – odsetki pacjentek różniły się między grupami o nie więcej niż 1%. W grupie DEN w porównaniu do PLC znamienne statystycznie częściej występowały: zakaźne zapalenie tkanki łącznej podskórnej (w tym róża, RR=11,97 [95% CI:1,56; 92,1]), wyprysk (RR=1,81 [95% CI:1,34; 2,44]), wzdęcia (RR=1,58 [95% CI:1,12; 2,22]), a znamienne statystycznie rzadziej – upadki (RR=0,80 [95% CI:0,66; 0,97]).

W listopadzie 2007 roku Europejska Agencja ds. Leków poinformowała o konieczności umieszczenia informacji o ryzyku występowania ciężkich reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem SR, takich jak zespół DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), czy zespołu Stevensa-Johnsona, które należą do stanów zagrażających życiu. Zgodnie z ostrzeżeniami zamieszczonymi w ChPL pacjentom zaleca się zaprzestanie przyjmowania leku w momencie pojawiania się niepokojących zmian skórnych. W przypadku przerwania terapii ze względu na wystąpienie któregoś z działań niepożądanych, przyjmowanie leku nie powinno być wznowiane. W większości przypadków objawy przemijały po przerwaniu terapii Protelosem i po wdrożeniu leczenia korynkosteroidami. Ustępowanie objawów może być powolne i raportowano niekiedy nawroty zespołu po odstawieniu leczenia korynkosteroidami. W oparciu o najnowsze dane dotyczące ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, EMA zarekomendowała w 2012 roku wpisanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ; trwającej lub stwierdzonej w wywiadzie) oraz stanu unieruchomienia jako przeciwwskazań do stosowania ranelinianu strontu (EMA 2007, EMA 2012).

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, dla której zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania SR oraz DEN. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). W analizie wnioskodawcy przedstawiono model oparty na mikrosymulacji.

Do głównych ograniczeń przedstawionej analizy należą: niewłaściwa implementacja parametru „porzucanie terapii”, brak porównania z brakiem leczenia (wit. D + wapń), niemożliwe do weryfikacji dane wejściowe do modelu, brak porównania z DEN w postaci współczynnika kosztów użyteczności.

W przedstawionym przez wnioskodawcę modelu (w wariancie podstawowym) w perspektywie wspólnej w wariancie [REDACTED] oszacowano średnie dożywotnie koszty stosowania SR (łącznie z leczeniem złamań) na [REDACTED], zaś odpowiadające koszty dla DEN wyniosły [REDACTED]. W wariancie [REDACTED] odpowiednie wartości wyniosły dla SR [REDACTED], a dla DEN – [REDACTED]. Oszacowane średnie efekty zdrowotne wyniosły dla SR [REDACTED], zaś dla DEN [REDACTED]. Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej, cena zbytu netto produktu leczniczego Protelos, przy której wartość współczynnika CUR dla SR jest równa wartości współczynnika CUR dla DEN, wynosi [REDACTED] zł w wariancie [REDACTED] w wariancie [REDACTED]. Należy mieć na uwadze, iż w związku z wskazanymi ograniczeniami wyniki te są błędne.

Dodatkowo przeprowadzono dodatkowe obliczenia, w których porównywano roczny koszt stosowania SR i DEN. Cena zbytu netto produktu leczniczego Protelos, przy której koszt stosowania SR jest równy kosztowi stosowania DEN, wynosi [REDACTED] w wariancie [REDACTED] i [REDACTED] w wariancie [REDACTED].

W związku z niewłaściwą implementacją parametru „porzucanie terapii” zdecydowano się przeprowadzić obliczenia przy założeniu braku porzucania terapii w grupie SR i DEN. W porównaniu do wariantu podstawowego w analizie wnioskodawcy przyjęto skuteczność zapobiegania złamaniom z rozróżnieniem typu złamania pozakręgowego (w wariancie podstawowym w analizie wnioskodawcy bez rozróżnienia). W wariancie [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta oszacowano średnie dożywotnie koszty stosowania SR (łącznie z leczeniem złamań) na [REDACTED], zaś odpowiadające koszty dla DEN wyniosły [REDACTED]. Oszacowane średnie efekty zdrowotne wyniosły dla SR [REDACTED], zaś dla DEN [REDACTED]. Wartości te odpowiadają współczynnikiem CUR dla SR – [REDACTED] a dla DEN – [REDACTED]. Cena zbytu netto produktu leczniczego Protelos, przy której wartość współczynnika CUR dla SR jest równa wartości współczynnika CUR dla DEN, [REDACTED].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet populację, w której wnioskowany lek będzie stosowany, oszacowano w opcji populacyjnej [REDACTED], natomiast w opcji sprzedażowej na [REDACTED].

Według modelu przedstawionego przez wnioskodawcę przy założeniu przez SR i DEN wspólnej grupy limitowej w wariancie analizy [REDACTED] podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Protelos spowoduje [REDACTED] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w opcji populacyjnej [REDACTED],

[REDACTED], natomiast w opcji sprzedażowej [REDACTED] wydatków [REDACTED]. W wariancie [REDACTED] wydatków wyniesie odpowiednio w opcji populacyjnej [REDACTED], natomiast w opcji sprzedażowej [REDACTED].

Największym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak uwzględnienia w obliczeniach kosztów leczenia złamań (uwzględniono jedynie koszty zakupu leków).

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawione w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie ([REDACTED]) pozwoli na uwolnienie środków finansowych w wielkości odpowiadającej wydatkom oszacowanym w analizie wpływu na budżet w zależności od przyjętego wariantu. [REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

SR oraz DEN są rekomendowane wraz z innymi lekami jako opcje terapeutyczne w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej przez organizacje zajmujące się problematyką osteoporozy. W 2011 roku HAS, w 2005 roku SMC, a w 2007 roku PBAC wydały pozytywne decyzje z odniesieniem do objęcia refundacją Protelosu w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, jednak zauważyć należy, że uściślone populacje docelowe różniły się w pewnych zakresach od populacji z niniejszego wniosku refundacyjnego.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr: AOTM-OT-4350-2/2013, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Protelos (ranelinian strontu) we wskazaniu: leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów”, luty 2013 r.