

Rekomendacja nr 28/2016

z dnia 9 maja 2016r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Prolia,
denosumabum; roztwór do wstrzykiwań; 60 mg/1 ml; 1 amp.-strz.a
1ml we wskazaniu „Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po
menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi
bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi
bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych
bisfosfonianów.”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Prolia, denosumabum; roztwór do wstrzykiwań; 60 mg/1 ml; 1 amp.-strz. a 1ml we wskazaniu „Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.”

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej na proponowanych warunkach.

Należy zaznaczyć, że wniosek dotyczył rozszerzenia zakresu refundacji leku Prolia o populację kobiet w wieku 55-60 lat oraz mężczyzn, u których odnotowano niepowodzenie lub nietolerancję leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazania do doustnych bisfosfonianów. Przedstawione w ramach analizy klinicznej badania nie odpowiadają wnioskowanej populacji m.in. pod względem wieku oraz stosowania wcześniejszych terapii. Utrudnia to zatem wnioskowanie na temat skuteczności denosumabu w przedmiotowym zakresie. Należy także podkreślić, że włączone do analizy badanie obejmujące populację mężczyzn nie wykazało skuteczność denosumabu względem placebo w zakresie występowania złamań klinicznych oraz nowych złamań kręgowych. Brak dowodów świadczących o skuteczności terapii w określonej wnioskem populacji w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych stanowi istotne ograniczenie przedłożonych analiz i uzasadnia negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

Podkreślić także należy wnioski płynące z analizy ekonomicznej, której wyniki wskazują na efektywność kosztową omawianej interwencji. Jednakże przeprowadzone obliczenia własne Agencji dla alternatywnych założeń w zakresie czasu wpływu złamania na śmiertelność,

kalkulacji ryzyka złamań oraz oszacowania częstości złamań wskazują na zwiększenie inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności, co zmienia wnioskowanie na temat opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii. Stosowanie denosumabu w omawianej populacji staje się nieefektywne kosztowo nawet po uwzględnieniu proponowanego RSS.

Przedstawiona analiza wpływu na budżet także obarczona jest ograniczeniami m.in. pod względem liczebności populacji docelowej oraz założeń dotyczących prognozy sprzedaży. Wyniki analizy po przeprowadzeniu obliczeń własnych Agencji wskazują na znaczące obciążenie budżetu płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Prolia, denosumabum; roztwór do wstrzykiwań; 60 mg/1 ml; 1 amp.-strz. a 1ml, kod EAN: 5909990761647 we wskazaniu „Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.”

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30% w ramach istniejącej grupy limitowej 231.0, Leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab , cena zbytu netto

Problem zdrowotny

Osteoporoza jest chorobą układową szkieletu charakteryzującą się zmniejszoną masą kości, zmienioną mikroarchitekturą oraz zwiększoną podatnością na złamania. Osteoporoza obejmuje rozpoznania M80-M82 wg ICD-10.

Osteoporoza może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Rozpoznanie osteoporozy wtórnej dotyczy pacjentów, u których ustalono inną przyczynę choroby niż wiek i zaburzenia w gospodarce hormonów płciowych.

Podstawą rozpoznania osteoporozy wg WHO jest pomiar gęstości mineralnej kości (BMD, bone mineral density) bliższego końca kości udowej (BKKU) za pomocą densytometrii (dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska DXA). Badanie to pozwala na określenie wskaźnika T-score, który stanowi liczbę odchyłeń standardowych (SD – ang. *standard deviation*) od szczytowej masy kostnej. Kryteria rozpoznawania osteoporozy wg WHO umożliwiają następujące rozróżnienie:

- wartości prawidłowe: powyżej -1 SD,
- osteopenia: -1 do -2,5 SD,
- osteoporoza: poniżej -2,5 SD,
- osteoporoza zaawansowana: poniżej -2,5 SD oraz obecność złamań osteoporotycznych.

Epidemiologia

Osteoporoza jest jednym z najczęstszych schorzeń w populacji dorosłych. W Europie dotyczy ona 30% kobiet po 50 r.ż. W Wielkiej Brytanii 2,1 mln kobiet i 601 tys. mężczyzn jest dotkniętych osteoporozą w Hiszpanii 1,6 mln kobiet i 438 tys. mężczyzn, w Niemczech 3,3 mln kobiet i 920 tys. mężczyzn, we Francji 2,3 mln kobiet i 613 tys. mężczyzn.

Ogółem w Polsce osteoporozę stwierdzono u ok. 4 mln osób, co stanowi 20% dorosłych. Oszacowano, że osteoporoza dotyczy 2,4 mln polskich kobiet, a co z tego wynika statystycznie 20% kobiet choruje na osteoporozę, zaś u powyżej 40% stwierdzono osteopenię, czyli zmniejszoną gęstość kości.

Rokowanie

Konsekwencją osteoporozy są przede wszystkim złamania szyjki kości udowej oraz złamania przemieszczone i podkrętarzowe. Średnia zapadalność na ten typ złamań wynosi w Polsce w populacji powyżej 50. roku życia 165/100 000 mieszkańców/rok, jednak w populacji starszej niż 85 lat wynosi aż 666 (mężczyźni) lub 1138 (kobiety) przypadków na 100 000/rok.

Złamanie szyjki kości udowej to najcięższe powikłanie osteoporozy. Od 5 do 20 proc. chorych umiera w ciągu pierwszego roku po złamaniu, a 50 proc. spośród tych, którzy przeżyli, ma znaczne, często trwałe kalectwo.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27) w leczeniu osteoporozy, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych, dostępne są bisfosfoniany doustne (kwas alendronowy, ryzedronowy), denosumab, kalcytonina oraz pochodne witaminy D (alfakalcydol, kalcyfediol, kolekalciferol).

W ramach przedstawionych analiz jako komparator wskazano terapię standardową (BSC, tj. suplementację wapnia oraz witaminy D)

Opis wnioskowanego świadczenia

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG). Produkt leczniczy Prolia jest zarejestrowany w następujących wskazaniach (stan na 02.03.2016 r.):

- Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U kobiet po menopauzie Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgowych, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra.
- Leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgowych.

Lek Prolia jest obecnie refundowany we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy klinicznej włączono 7 badań bezpośrednio porównujących denosumab (DEN) z placebo (PLC). Spośród włączonych badań:

- 5 obejmowało populację kobiet (FREEDOM, McClung 2006, Nakamura 2012, Seeman 2010, DEFEND),
- 1 obejmowało populację mężczyzn (ADAMO),

- 1 badanie (DIRECT) obejmowało populację mieszaną, jednakże z uwagi na fakt, że odsetek kobiet włączonych do badania DIRECT był bardzo wysoki ($\geq 95\%$), całe badanie zostało zakwalifikowane i przypisane jako obejmujące populację kobiet.

Liczebność populacji w badaniach wynosiła od 95 do 7808 osób, zaś okres obserwacji wynosił od roku do 4 lat. Badania zostały ocenione na 3-5/5 punktów w skali Jadad. Utrata punktów wiązała się z brakiem opisu metody zaślepienia i/lub opisu metody randomizacji.

Skuteczność

Populacja kobiet

W zakresie porównania DEN vs PLC (dla 36 tygodniowego okresu obserwacji) otrzymano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie:

- 40% redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych (badanie FREEDOM) (RR(relative risk, ryzyko względne)=0,60 (95% CI 0,53; 0,69)) Różnica ryzyk (RD) wynosiła natomiast -0,05 (95% CI -0,07; -0,04);
- 29% redukcji ryzyka osteoporotycznych złamań klinicznych badanie FREEDOM (RR=0,71 (95% CI 0,61; 0,83))(RD=-0,03 (-0,04; -0,02));
- 69% redukcji ryzyka nowych złamań kręgowych (metaanaliza) (RR=0,31 (95% CI 0,25; 0,39))(RD=0,05 (-0,06; -0,04));
- 65% redukcji ryzyka występowania nowych lub pogarszających się złamań kręgowych (metaanaliza) (RR=0,35 (95% CI 0,28; 0,43))(RD=-0,05 (95% CI -0,06; -0,04));
- 68% redukcji ryzyka klinicznych złamań kręgowych (badanie FREEDOM) (RR=0,32 (95% CI 0,21; 0,48))(RD=-0,02 (95% CI -0,02; -0,01));
- 61% redukcji ryzyka wielokrotnego złamania kręgowego (≥ 2) (badanie FREEDOM) (RR=0,39 (95% CI 0,24; 0,63))(RD=-0,01 (95% CI -0,02; -0,01));
- 18% redukcji ryzyka złamań pozakręgowych (metaanaliza) (RR=0,82 (95% CI 0,70; 0,97))(RD=-0,01 (95% CI -0,02; -0,00));
- 42% redukcji ryzyka złamań biodra (metaanaliza) (RR=0,58 (95% CI 0,36; 0,94))(RD=-0,004 (95% CI -0,01; -0,00));

Brak istotności statystycznej uzyskano natomiast w zakresie redukcji ryzyka złamań nadgarstka.

Populacja mężczyzn

W populacji mężczyzn, w badaniu ADAMO nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DEN a PLC, odnośnie występowania złamań klinicznych oraz nowych złamań kręgowych.

Bezpieczeństwo

Populacja kobiet

Zgony raportowano w 3 badaniach. W badaniach FREEDOM i DIRECT odsetek zgonów był niski i nie wystąpiły istotne statystycznie różnice między grupami. W badaniu McClung 2006 nie odnotowano zgonów.

W żadnym z omawianych badań nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz liczbie pacjentów wycofanych z badań z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji w liczbie pacjentów wycofanych z badań uzyskano w badaniu FREEDOM oraz w metaanalizie przeprowadzonej dla tego punktu końcowego (RR=1,15 (0,85; 1,54); 1,17 (0,88; 1,55)).

Populacja mężczyzn

W badaniu ADAMO w populacji mężczyzn z osteoporozą nie stwierdzono żadnych istotnych statystycznych różnic pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą DEN, a grupą PLC.

Zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolia do najczęściej (często i bardzo często) występujących zdarzeń niepożądanych należą: zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, rwa kulszowa, zaćma, zaparcia, dolegliwości brzuszne, wyprysk, wysypka, Ból kończyn, bóle mięśniowo – szkieletowe

Dodatkowo odnaleziono ostrzeżenia/komunikaty bezpieczeństwa:

PSUR (okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report))



Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Na stronie URPL 13 stycznia 2013 r. ogłoszono ostrzeżenie przed występowaniem atypowego złamania szyjki kości udowej w trakcie leczenia denosumabem. Dochodzi do niego najwcześniej po 2.5 roku stosowania leku, z częstością między 1:10000 a 1:1000. Wszyscy pacjenci powinni zgłaszać przypadki nietypowego bólu biodra, uda lub pachwiny (URPL 2013).

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

Na stronie MHRA znajduje się komunikat z dnia 26 sierpnia 2014 roku, dla pracowników ochrony zdrowia dotyczący minimalizacji ryzyka związanego z wystąpieniem martwicy kości szczęki oraz hipokalcemii. Zaleca się w nim ocenę pacjenta pod względem czynników ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentów z czynnikami ryzyka zalecana jest ocena stomatologiczna oraz działania prewencyjne z zakresu stomatologii. W celu zapobiegania wystąpieniu hipokalcemii po przyjmowaniu denosumabu zalecane jest skorygowanie już istniejącej hipokalcemii przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci powinni przyjmować odpowiednie dawki wapnia oraz witaminy D. Zalecane jest monitorowanie poziomu stężenia wapnia przed każdym podaniem denosumabu, w ciągu 2 tyg. od podania pierwszej dawki pacjentom z czynnikami ryzyka (ciężka niewydolność nerek, klirens kreatyniny <30 ml/min), w przypadku podejrzenia wystąpienia hipokalcemii lub jeśli nie wskazano inaczej w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Ograniczenia analizy klinicznej:

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Badania włączone do analizy klinicznej nie odpowiadały w pełni wnioskowanej populacji docelowej. W ramach wniosku określa się, że denosumab ma być stosowany w populacji pacjentów m.in. po niepowodzeniu wcześniejszej terapii leczenia doustnymi bisfosfonianami. Natomiast włączone do analizy badania zakładały brak możliwości wcześniejszego stosowania bisfosfonianów, a tym samym nie odpowiadały populacji docelowej. Jedynie

w badaniu FREEDOM była możliwość wcześniejszego przyjmowania bisfonianów, jednak w badaniu nie określono, czy pacjentki włączane były do badania po niepowodzeniu terapii, czy też wcześniejsza terapia zakończyła się z innych przyczyn. Określone badania można zatem odnieść jedynie do populacji, u której stwierdza się przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfonianów (denosumab stosowany w I linii leczenia).

- Do analizy wnioskodawcy włączono badanie DEFEND, w którym populację badaną stanowili pacjenci niezgodni z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego. „ Do badania włączano kobiety u których wartość BDM (zgodnie z klasyfikacją WHO) wskazywała na osteopenię, a nie osteoporozę. Dodatkowo, autorzy badania wskazują, iż pacjentki biorące udział w badaniu nie spełniały kryteriów rozpoznania osteoporozy. W związku z tym, należy uznać włączenie ww. badania do przeglądu wnioskodawcy za niezgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Tylko dwa włączone badania (Seeman 2010, DIRECT) oceniały skuteczność denosumabu w populacji kobiet po 55 r. ż. Zgodnie z wnioskiem stosowanie denosumabu ma zostać rozszerzone o kobiety w wieku 55-59 lat, zatem zasadne wydaje się, aby kryteria kwalifikacji określane przy przeglądzie systematycznym określały populację w tym wieku. Przedstawienie analizy klinicznej dla populacji szerszej ogranicza wnioskowanie w tym zakresie, zarówno w kwestii skuteczności jak i bezpieczeństwa.
- We wniosku nie określono dokładnie wieku mężczyzn w których denosumab ma być stosowany. W kryteriach kwalifikacji natomiast określono wiek mężczyzn na po 55 r. ż, zaś badanie włączone do analizy obejmowało populację mężczyzn w wieku 30-80 lat, zatem populację znacznie szerszą niż wnioskowana. Należy zaznaczyć także, że badanie ADAMO obejmowało stosunkowo niską liczebność populacji (242 osoby), zaś czas jego obserwacji wynosił 12 miesięcy, co również stanowi jego ograniczenie.
- Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach McClung 2006 oraz Seeman 2010 kwalifikowano kobiety zarówno z osteoporozą jak i osteopenią, co skutkuje wysokimi średnimi wskaźnikami T-score (odpowiednio -2,2 oraz -2,4 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, oraz -1,4 BKKU w obydwu badaniach). Dodatkowo w badaniach tych wykluczano pacjentki ze złamaniami osteoporotycznymi. W publikacjach nie podano dokładnego odsetka pacjentek z osteoporozą i osteopenią. Należy mieć jednak na uwadze, że badania te obejmowały nieliczną grupę chorych w związku z czym ich wpływ na ogólne wnioski z analizy jest niewielki.
- Badanie DIRECT zostało zakwalifikowane jako dotyczące populacji kobiet, jednak kobiety w badaniu nie stanowiły 100% populacji (ok. 5% stanowili mężczyźni), co może mieć wpływ na wyniki analizy.
- Ograniczeniem analizy jest także średnia jakość badań włączonych (3/5 punktów) do analizy oraz niskie liczebności populacji w części badań (95 osób w badaniu McClung 2006 i 109 osób w badaniu Nakamura 2012)
- Głównym celem prób klinicznych Nakamura 2012, Seeman 2010, McClung 2006 oraz ADAMO była ocena zmian gęstości mineralnej kości. W badaniach tych dane dotyczące występowania złamań były oceniane głównie w ramach analizy bezpieczeństwa, w związku z czym sposób ich odnotowywania może wiązać się z ryzykiem błędu raportowania.
- Ograniczeniem badania ADAMO może być również imputacja danych (metoda LOCF) z ostatniej obserwacji w sytuacji gdy takie dane zostały utracone (dot. m.in. pacjentów, utraconych z „follow-up” lub wyłączonych przed wystąpieniem punktu końcowego). Obciążenie wynikające z zastosowania tej metody może przenosić się na końcowy efekt analizy i powodować przeszacowanie efektu. Autorzy badania przeprowadzili jednak analizę wrażliwości dla wyników bez stosowania imputacji, a z zastosowaniem modelu dla

powtarzanych pomiarów. Wyniki analizy wrażliwości pokrywały się z wynikami analizy pierwotnej.

- Badania włączone do analizy różniły się w zakresie okresu obserwacji (od 12 do 48 m-cy) oraz charakterystyk pacjentów (występowanie osteopenii, wcześniejszych złamań, wcześniejszego leczenia przeciwosteoporotycznego), co może ograniczać wnioskowanie w przedmiotowym zakresie.
- W analizie klinicznej zadeklarowano, że w przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*, zaś w innych przypadkach ($p \geq 0,1$) metodą *fixed effect model*. Jednak dla wyników metaanalizy RD, w zakresie nowych złamań kręgowych, nowych lub pogarszających się złamań kręgowych a także klinicznych złamań kręgowych, przy wartościach $p < 0,1$ zastosowano model efektów stałych. W opinii Prezesa Agencji oszacowanie wyników dla części punktów końcowych w oparciu o model efektów stałych, a dla innych w oparciu o model losowy nie jest właściwe. Wnioskodawca stosując model efektów stałych przyjął pewne założenie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie między poszczególnymi badaniami, w związku z czym, w opinii Prezesa Agencji, wnioskodawca powinien dokonać pozostałych oszacowań konsekwentnie w oparciu o to założenie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną przeprowadzono dla porównania DEN z PLC przy wykorzystaniu techniki kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Oszacowany inkrementalny współczynnik w perspektywie wspólnej w populacji kobiet bez RSS (instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)) wynosi 61 169 zł/QALY [redacted].

W populacji mężczyzn natomiast ICUR w wariacie bez RSS wynosi 49 505 zł/QALY (). Stosowanie denosumabu jest zatem droższe i skuteczniejsze niż standardowa terapia.

Oszacowane ceny progowe wynoszą odpowiednio 1 437,30 zł w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz 1 816,76 zł w populacji mężczyzn z osteoporozą.

Ograniczenia:

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W związku z ograniczeniami wskazanymi w analizie klinicznej dotyczącymi charakterystyki populacji docelowej nieuzasadnione wydaje się modelowanie na wynikach badań, nie odpowiadających populacji wnioskowanej.
- Dane dotyczące skuteczności uwzględnione w obydwu modelach (zarówno dla kobiet jak i mężczyzn) pochodzą z badań klinicznych w populacji kobiet po menopauzie. Ograniczenie to ma duże znaczenie dla oceny efektywności kosztowej terapii u mężczyzn, gdyż opiera się na możliwości generalizowania wyników leczenia antyresorpcyjnego na inne populacje (na inną płć).
- Zmiana założeń modelu do wartości zbliżonych do tych uzyskanych z odnalezionych badań w zakresie przyjęcia krótszego czasu wpływu złamania na śmiertelność, zmiany kalkulacji ryzyka złamań oraz oszacowania częstości złamań dla populacji polskiej zmienia wnioskowanie na temat efektywności kosztowej denosumabu.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął koszt leczenia „innych złamań” jako średnią z kosztów leczenia złamań biodra, kręgow oraz nadgarstka. Zgodnie z innymi analizami ekonomicznymi zasadne wydaje się przyjęcie kosztu na poziomie najmniej kosztownego złamania (tj. nadgarstka). W ramach analizy wrażliwości wykonano obliczenia dla tego parametru wskazujące jego niewielki wpływ na końcowe wyniki analizy.
- W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił oszacowanie ryzyka względnego złamań uwzględniając wartości T-score poniżej wartości odpowiadającej zdefiniowanej w analizie populacji. Wskazuje także, że w analizie przyjęto charakterystykę pacjentów z badania FREEDOM, w związku z czym uwzględnienie ryzyka dla innej (bardziej obciążonej) populacji nie znajduje w opinii Prezesa Agencji uzasadnienia. Wnioskodawca pomija również alternatywne oszacowania w ramach analizy wrażliwości. W związku z powyższym w opinii Prezesa Agencji w analizie podstawowej należało przyjąć wartości zgodne z określoną charakterystyką populacji.
- W ramach syntezy wartości użyteczności wnioskodawca przeprowadził metaanalizę odnalezionych danych. Zastosowane przez wnioskodawcę podejście podlega kilku ograniczeniom (m.in. zakresu włączonych do metaanalizy danych). Do analizy włączano dane, które nie pojawiły się w przeglądzie Si 2014 jak również w artykułach oryginalnych (np. SD dla większości punktów z Blomfeldt 2005). Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przyjęto podejście polegające na syntezy wartości bezwzględnych użyteczności, co skutkowało wystąpieniem niezgodności w zakresie złamania nadgarstka. Jak wskazuje wnioskodawca „wynik uzyskany w metaanalizie nie opisuje poprawnie zależności pomiędzy wystąpieniem złamania nadgarstka i jakością życia”. Prowadzi to do potrzeby wykonania syntezy wartości względnej użyteczności złamania nadgarstka. Pomimo wskazanych ograniczeń w opinii Prezesa Agencji wartości uwzględnione w analizie wnioskodawcy są zbieżne z innymi analizami ekonomicznymi i przeglądami wartości użyteczności.

Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach przyjęto krótszy czas wpływu złamania na śmiertelność, zmianę kalkulacji ryzyka złamań oraz oszacowanie częstości złamań dla populacji polskiej.

Oszacowania uzyskane przy założeniu powyższych wartości parametrów wskazują na znaczny wzrost wartości ICUR z ok. 54 tys. zł do ok. 217 tys. zł w populacji kobiet oraz z ok. 44 tys. zł do ok. 133 tys. zł w populacji mężczyzn, co zmienia wnioskowanie w przedmiotowym zakresie. .

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. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyższość wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, w związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego została przeprowadzona w 3 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjent)

Liczebność populacji docelowej, która zostanie poddana leczeniu została oszacowana na 17 100, 24 979, 27 227 osób w 3 latach analizy.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Prolia we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. 4,8 mln zł w roku 2016, 18,8 mln zł w 2017 roku oraz 21,2 mln zł w 2018.

Po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki płatnika publicznego i pacjentów (łącznie), w wariantcie nieuwzględniającym RSS wzrosną o około 6,8 mln zł w 2016, o około 26,6 mln zł w 2017 roku oraz o około 30,0 mln zł w 2018 roku.

Ograniczenia

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W ramach oszacowania wielkości populacji wnioskodawca uwzględnił jedynie możliwość dodatkowej diagnozy na podstawie złamania, pomijając natomiast możliwość diagnozy na podstawie ryzyka wystąpienia złamań, co wskazuje na niekonsekwencję w zakresie argumentacji wnioskodawcy. W związku z powyższym liczebność populacji docelowej oszacowanej w analizie wpływu na budżet może być zaniżona. Ponadto oszacowanie populacji docelowej przez wnioskodawcę obejmuje jedynie osteoporozę pierwotną podczas gdy zapisy wskazania nie wskazują na takie ograniczenie. Wnioskodawca pomniejsza populację docelową o osoby z osteoporozą wtórną zarówno u kobiet jak i u mężczyzn.
- Wnioskodawca w swojej analizie nie uwzględnia danych sprzedażowych za sierpień 2015 argumentując to możliwością błędnego raportowania. W opinii Prezesa Agencji podejście wnioskodawcy jest nieuzasadnione, zaś charakterystyka danych sprzedażowych nie odbiega od danych historycznych. Ponadto przeprowadzono prognozę logarytmiczną sprzedaży, co nie znajduje uzasadnienia w opinii Prezesa Agencji.

Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach przyjęto alternatywne wartości prognozy sprzedaży produktu leczniczego Prolia (wg modelu liniowego odpowiednio w kolejnych latach [redacted] oraz zmianę w zakresie uwzględnienia w scenariuszu aktualnym instrumentu dzielenia ryzyka (przy kosztach bez RSS odpowiednio w kolejnych latach [redacted]).

Oszacowania uzyskane przy założeniu alternatywnych wartości dotyczących prognozowanej sprzedaży oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w scenariuszu aktualnym wskazują na [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS, a także wprowadzenie na rynek leków generycznych zawierających pemetreksed oraz iwabradynę).

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają zmniejszyć wydatki (7,9 mln zł w całym okresie analizy) pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia osteoporozy (Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) 2015, Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie 2013, Polska Grupa Robocza - International University Family Medicine Club 2012).

Wytyczne zgodnie podkreślają możliwość stosowania denosumabu w leczeniu osteoporozy. Podkreśla się, że terapia ta może stanowić alternatywę dla bosfonianu w przypadku raka stercza i niewydolności nerek. Ponadto w wytycznych PTR wskazano, że denosumab można stosować jako

lek pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy, lub jako lek drugiego rzutu w przypadku obecności przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności bisfosfonianu.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do denosumabu u kobiet. (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee 2015, National Institute for Health and Care Excellence 2010, National Centre for Pharmacoeconomics 2010, Scottish Medicines Consortium 2010, Haute Autorité de Santé 2011, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2010, 2012, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2011). Wszystkie z nich były pozytywne. Należy jednak podkreślić, że większość rekomendacji dotyczyła zastosowania interwencji w populacji kobiet powyżej 60 r.ż.

Odnaleziono także 4 rekomendacje refundacyjne dla populacji mężczyzn (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015, Scottish Medicines Consortium 2014, All Wales Medicines Strategy Group 2014, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2013) Dwie z nich były pozytywne, zaś dwie negatywne. Rekomendacje negatywne wynikały z braku przedłożenia wniosku dla tej populacji.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Prolia jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w tym we wszystkich o zbliżonym PKB *per capita* do Polski. Wskazania refundacyjne obejmują zwykle I linię leczenia, przy czym często występują ograniczenia dotyczące podwyższonego ryzyka złamań (BMD T-score, wcześniejsze złamania). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.02.2016r. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLR.4600.144.(5).2016/MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Prolia, denosumabum; roztwór do wstrzykiwań; 60 mg/1 ml; 1 amp.-strz. a 1ml we wskazaniu „Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.” po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 43/2016 z dnia 9 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Prolia (denosumabum) kod EAN: 5909990761647, we wskazaniu: osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2016 z dnia 9 maja 2016 roku w sprawie oceny leku Prolia (denosumabum) kod EAN: 5909990761647, we wskazaniu: osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów
2. Raport nr OT.4350.3.2016 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Prolia (denosumab) we wskazaniu: „Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.”
3. Rabięga D. i wsp. „Osteoporoza – epidemiologia, patogeneza, diagnostyka i leczenie” *Przeg. Lek* 2000, 9, 39-46
4. Janiszewska M. i wsp. „Osteoporoza jako problem społeczny – patogeneza, objawy i czynniki ryzyka osteoporozy pomenopauzalnej”, *Probl Hig Epidemiol* 2015, 96(1): 106-114
5. Napiórkowska L. i wsp. „Osteoporoza starcza”, *Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology* Tom/Volume 60; Numer/Number 2/2009