

## Rekomendacja nr 74/2018

z dnia 13 sierpnia 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl we wskazaniu: osteoporoza

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl we wskazaniu: osteoporoza.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe, wytyczne oraz opinie ekspertów uzasadniają finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu: osteoporoza.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu oparto na dwóch przeglądach systematycznych Liu 2017 i Wang YK 2017 oraz badaniu RCT VERO. Uwzględnione badania porównywały teryparatyd z bisfosfonianami (Liu 2017), teryparatyd z alendronianem (Wang YK 2017) oraz teryparatyd z ryzedronianem (badanie VERO).

W przeglądzie Wang YK 2017, teryparatyd w porównaniu do alendronianu poprawił BMD (mineralna gęstość kości, ang. bone mineral density) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u pacjentów z postmenopauzalną osteoporozą. Natomiast w przeglądzie Liu 2017, teryparatyd znacznie zwiększył BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjki kości udowej, szczególnie w osteoporozie wywołanej glikokortykosteroidami (GKS). Teryparatyd nie zmniejszał ryzyka złamań szyjki kości udowej w porównaniu z bisfosfonianami. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny. W uwzględnionych przeglądach systematycznych nie wskazano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W interpretacji wyników analizy klinicznej należy wziąć pod uwagę fakt, że włączono do niej badania, gdzie stosowano różne dawki teryparatydu. Ponadto populację badania VERO stanowiły wyłącznie kobiety po menopauzie.

Aktualne wytyczne kliniczne rekomendują teryparatyd jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu wtórnego zapobiegania złamaniom. Należy jednak zaznaczyć, że zastosowanie

teryparatydu jest zalecane w drugiej linii leczenia. Ponadto teryparatydy można zastosować w leczeniu ciężkich przypadków osteoporozy przy nieskuteczności innych leków albo w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania alendronianu i ryzedronianu.

Eksperti wskazują na zasadność finansowania produktu leczniczego Forsteo w leczeniu osteoporozy, jako uzupełnienie terapii w wybranych przypadkach pacjentów. Zastosowanie teryparatydu jest zasadne u pacjentów pozostających bez aktywnego leczenia oraz pacjentów przyjmujących leki parenteralnie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu o 20 µg/80µl we wskazaniu: osteoporoza, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny**

Osteoporoza jest chorobą szkieletu charakteryzującą się ubytkiem masy kostnej, zaburzeniami mikroarchitektury kości oraz pogorszeniem jakości tkanki kostnej. Prowadzi to do osłabienia ich wytrzymałości i w następstwie do złamań pod wpływem niewielkich tzw. niskoenergetycznych urazów.

Do czynników zagrożenia osteoporozą i złamaniem należą: złamania niskoenergetyczne, niskie BMI, nikotynizm, spożywanie alkoholu w ilości >2j/24h (tj. > 20g alkoholu etylowego), reumatoidalne zapalenie stawów, przyjmowanie glikokortykosteroidów (GKS), złamania szyjki kości udowej u rodziców. Najpoważniejszym następstwem osteoporozy jest podwyższone ryzyko złamań.

W Polsce osteoporoza dotyczy ok. 20% populacji. Osteoporoza pierwotna rozwija się u kobiet po menopauzie (ok. 25%) i rzadziej u mężczyzn w podeszłym wieku. Osteoporoza wtórna, będąca następstwem stanów patologicznych bądź działaniem leków, występuje z częstością zależną od przyczyny. Za najczęstszą osteoporozę wtórną uważa się osteoporozę jatrogeną wywołaną przewlekłym przyjmowaniem GKS.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych główną alternatywną technologią wobec teryparatydu jest stosowanie bisfosfonianów, denosumabu, hormonalnej terapii zastępczej, kalcytoniny, strontu. Podkreślono, że leczeniem teryparatydem mogą zostać objęci pacjenci pozostający bez aktywnego leczenia oraz pacjenci przyjmujący leki parenteralnie. Ponadto eksperci wskazują, że terapia teryparatydem nie zastępuje innych terapii, jedynie umożliwia uzupełnienie leczenia dla wybranych przypadków pacjentów.

W oparciu o odnalezione wytyczne można wskazać, że w leczeniu osteoporozy indukowanej GKS, pierwszą linią leczenia stanowi terapia alendronianem i ryzedronianem (NOGG 2017). W przypadku nietolerancji alendronianu i ryzedronianu, lub istnienia przeciwwskazań do ich stosowania wskazuje się na możliwość zastosowania teryparatydu (WFO 2017, NOF 2014).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 51) we wnioskowanym wskazaniu w Polsce aktualnie refundowane są leki zawierające substancje czynne acidum alendronicum, calcitoninum, denosumabum, risedronatum natricum oraz acidum zoledronicum w ramach grup limitowych: 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzedronowy, 86.0,

Leki wpływające na gospodarkę wapniową – kalcytonina, 231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne – denosumab, 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy, 146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Forsteo zawiera substancję czynną teryteparatyd (rhPTH (1-34)), który ma strukturę identyczną z sekwencją 34 N-końcowych aminokwasów endogennego ludzkiego parathormonu.

Endogeny parathormon (PTH) zbudowany z 84 aminokwasów jest głównym czynnikiem regulującym metabolizm wapnia i fosforanów w tkance kostnej i w nerkach. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Forsteo wskazany jest w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie po menopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań oraz w leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem GKS o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań.

Oceniany lek został zarejestrowany centralnie przez Europejską Agencję Leków (EMA), jednak jest niedostępny na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Wnioskowane wskazanie (osteoporoza) jest szersze niż wskazanie rejestracyjne ocenianego leku.

### **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.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu oparto na dwóch przeglądach systematycznych – Liu 2017 i Wang YK 2017 oraz badaniu RCT VERO (opublikowane w Geusens 2018 i Kendler 2017):

- Liu 2017 – przegląd systematyczny obejmujący 8 badań RCT (Glüer 2013, Cosman 2011, Finkelstein 2010, Hadji 2012, Saag 2009, Anastasilakis 2008, McClung 2005, Body 2002). Włączone badania uwzględniały 1 967 pacjentów z osteoporozą z podziałem na subpopulacje: osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami (GIO) i osteoporoza postmenopauzalna (PO). Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teryparatydu w porównaniu z bisfosfonianami w leczeniu osteoporozy. Jakość przeglądu została oceniona na 8/11 pkt wg skali AMSTAR;
- Wang YK 2017 – przegląd systematyczny obejmujący 6 badań RCT (Body 2002, Arlot 2005, McClung 2005, Keaveny 2007, Finkelstein 2010, Panico 2011). Włączone badania uwzględniały 618 pacjentów z osteoporozą w okresie postmenopauzalnym. Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teryparatydu w porównaniu do alendronianu

w leczeniu osteoporozy po menopauzie. Jakość przeglądu została oceniona na 10/11 pkt wg skali AMSTAR;

- VERO – wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie RCT, które porównywało teryparatyd (20 µg/d) z ryzedronianem (35 mg/tydz.). Liczebność populacji uwzględniona w badaniu wynosiła łącznie 1 360 pacjentów. Do badania włączono kobiety po menopauzie o BMD (mineralna gęstość kości, ang. bone mineral density) poniżej -1,5 lub z co najmniej 2 umiarkowanymi lub 1 ciężkim złamaniem trzonu kręgowego wg klasyfikacji Genanta (półilościowa metoda do oceny złamań kręgosłupa). Czas obserwacji wynosił 24 miesiące. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w badaniu oceniono na niskie.

### Skuteczność

W wyniku przeglądu Liu 2017 stwierdzono istotną statystycznie przewagę na korzyść teryparatydu w porównaniu do bisfosfonianów:

- w zakresie wartości BMD (mineralna gęstość kości, ang. bone mineral density):
  - w odcinku lędźwiowym - standaryzowana średnia różnic (ang. standardized mean difference, SMD) wynosiła 0,63 (95% CI: 0,46; 0,80);
  - w obrębie stawu biodrowego - standaryzowana średnia różnic (SMD) wynosiła 0,29 (95% CI: 0,13; 0,45);
  - w szyjce kości udowej - standaryzowana średnia różnic (SMD) wynosiła 0,37 (95% CI: 0,18; 0,56);
- szansa wystąpienia złamań kręgow u osób leczonych teryparatydem była mniejsza o 97,5% niż u osób leczonych bisfosfonianami - iloraz szans (ang. odds ratio; OR) wynosił 2,57 (95% CI: 1,46; 4,54).

Przegląd Liu 2018 nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem teryparatydu a bisfosfonianów w zakresie złamań pozakręgowych.

W ramach przeglądu Wang YK 2017:

- wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść teryparatydu w porównaniu do alendronianu w zakresie wartości BMD:
  - w odcinku lędźwiowym - średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference, WMD) wynosiła 3,46 (95% CI: 2,15; 4,77);
  - w szyjce kości udowej - średnia ważona różnic (WMD) wynosiła 1,50 (95% CI: 0,04; 2,95);

Przegląd Wang YK 2017 nie wykazał istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem teryparatydu a alendronianu w zakresie złamań kręgowych i pozakręgowych.

Badanie VERO wykazało istotnie statystycznie różnice na korzyść teryparatydu w porównaniu do ryzedronianu w zakresie:

- odsetka pacjentów z co najmniej 1 nowym złamaniem trzonu kręgowego – ryzyko wystąpienia co najmniej 1 nowego złamania trzonu kręgowego było mniejsze o 56% w grupie pacjentów leczonych teryparatydem w porównaniu do grupy pacjentów leczonych ryzedronianem - ryzyko względne (ang. relative risk; RR) wynosiło 0,44 (0,29-0,68));
- częstości występowania nowych i pogarszających się złamań trzonów kręgowych – ryzyko wystąpienia nowych i pogarszających się złamań trzonów kręgowych było mniejsze o 54% w grupie pacjentów leczonych teryparatydem w porównaniu do grupy pacjentów leczonych ryzedronianem (RR=0,46 (0,31-0,68));

- częstości występowania złamań trzonów kręgowych jawnych klinicznie - względne prawdopodobieństwo wystąpienia złamań trzonów kręgowych jawnych klinicznie było mniejsze o 52% w grupie pacjentów leczonych teryparatydem w porównaniu do grupy pacjentów leczonych ryzedronianem - hazard względny (ang. hazard ratio; HR) wyniósł 0,48 (0,32-0,74));
- częstości występowania nowych umiarkowanych lub ciężkich złamań trzonów kręgowych - ryzyko nowych umiarkowanych lub ciężkich złamań trzonów kręgowych było mniejsze o 58% w grupie pacjentów leczonych teryparatydem w porównaniu do grupy pacjentów leczonych ryzedronianem (RR=0,42 (0,27-0,65));
- częstości występowania nowych wielokrotnych złamań trzonów kręgowych – ryzyko wystąpienia nowych wielokrotnych złamań trzonów kręgowych mniejsze o 84% w grupie pacjentów leczonych teryparatydem w porównaniu do grupy pacjentów leczonych ryzedronianem (RR=0,16 (0,04-0,74)).

W ramach badania VERO nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- częstości występowania pozakręgowych złamań spowodowanych zwiększoną łamliwością kości;
- częstości występowania złamań pozakręgowych spowodowanych zwiększoną łamliwością kości w lokalizacji głównej;
- zmniejszonej łamliwości kości i pozakręgowego złamania wysokoenergetyczne łącznie.

### *Bezpieczeństwo*

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa ocenianej technologii w przeglądzie Liu 2018 nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie częstotliwości występowania działań niepożądanych.

Badanie VERO wykazało natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść teryparatydu w zakresie częstotliwości występowania działań niepożądanych, takich jak:

- ból w dłoniach i stopach (grupa TRP – teryparatyd = 5,4% vs. grupa RIS – ryzedronian = 2,6%);
- zawroty głowy (TRP =4,4% vs. RIS=1,8%);
- hiperkalcemia (TRP =2,2% vs. RIS=0,1%);
- ból (TRP =1,5% vs. RIS=0,3%);
- obniżony poziom witaminy D (TRP =1,3% vs. RIS=0,1%);
- próchnica (TRP =0,9% vs. RIS=0%);

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency – EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków zawierających teryparatyd.

W ChPL Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu o 20 µg/80µl wskazano, że do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych najczęściej należy ból kończyn. Do często zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należą: niedokrwistość, hipercholesterolemia, depresja, zawroty głowy, ból głowy, rwa kulszowa, omdlenie, zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędniaka, kołatanie serca,

niedociśnienie, duszność, nudności, wymioty, przepuklina roztworu przełykowego, choroba refluksowa przełyku, zwiększona potliwość, kurcze mięśni, 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- do opisanych metaanaliz włączano badania, gdzie stosowano różne dawki teryparatydu tj. 20 µg i/lub 40 µg, zaś efekt kliniczny może być uzależniony od dawkowania.
- populację badania VERO stanowiły wyłącznie kobiety po menopauzie, co nie odzwierciedla pełnej populacji w której możliwe jest zastosowanie leku – tj. pacjentów z osteoporozą wtórną będącą następstwem działania leków (GKS).

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **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.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 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.*

Odnalezione dowody naukowe nie umożliwiły modelowania efektów zdrowotnych w ramach analizy ekonomicznej. Z uwagi na fakt, że wytyczne oraz eksperci kliniczni wymieniają szereg leków, których zastosowanie w terapii osteoporozy jest uzasadnione, nie jest możliwe precyzyjne i jednoznaczne oszacowanie kosztów tych technologii w celu porównania z nimi kosztów aktualnie ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia, sprowadzono 57 opakowań leku Forsteo w ocenianym wskazaniu. Opakowanie leku Forsteo zawiera 1 wstrzykiwacz zawierający 28 dawek teryparatydu (kuracja miesięczna). Określona cena hurtowa leku Forsteo wynosi ok. 2 500 zł netto. Powyższa cena nie zawiera marży aptecznej.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację ocenianego leku. Jednocześnie w latach 2015-2018 nie wpłynął żaden wniosek w przedmiotowym wskazaniu dotyczący produktu leczniczego innego niż Forsteo.

**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. 2017 poz. 1844);**

*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.*

Nie dotyczy.

**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.*

Z uwagi na brak danych o populacji docelowej nie jest możliwe oszacowanie wpływu finansowania ocenianej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia osteoporozy:

- Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne (WFO) 2017 (Polska) – zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Wytyczne zalecają rozważenie leczenia teryparatydem w przypadku nieskuteczności leczenia alendronianem, ryzedronianem doustnie lub kwasem zoledronowym dożylnie;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2015 (USA) – wytyczne zalecają leczenie bisfosfonianami osteoporozy u kobiet w wieku postmenopauzalnym i osteoporozy mężczyzn”;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2015 (Szkocja) – wytyczne zalecają farmakoterapię teryparatydem w celu zapobiegania złamaniom kręgosłupa i kręgow u kobiet po menopauzie z ciężką osteoporozą i pacjentów z wysokim ryzykiem złamań kręgow. Nie zaleca się stosowania teryparatydu w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykoidami u kobiet i mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań;
- National Osteoporosis Foundation (NOF) 2014 (USA) – zgodnie z wytycznymi, teryparatyd jest dopuszczony do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie narażonych na duże ryzyko złamań, leczenia kobiet i mężczyzn o wysokim ryzyku złamania z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami oraz leczenia osteoporozy u mężczyzn narażonych na duże ryzyko złamań. Wskazuje się również na możliwość stosowania terapii skojarzonej (teryparatyd + leki antyresorpcyjne) w przypadkach pacjentów z bardzo ciężką osteoporozą;
- National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) 2017 (Wielka Brytania) – wytyczne zalecają stosowanie alendronianu lub ryzedronianu jako pierwszą linię leczenia osteoporozy u kobiet w wieku postmenopauzalnym, osteoporozy indukowanej GKS oraz osteoporozy u mężczyzn. Ponadto wskazują, iż w przypadku pacjentów z osteoporozą indukowaną GKS nietolerujących lub mających przeciwwskazania do stosowania alendronianu lub ryzedronianu można zastosować kwas zoledronowy, denosumab lub teryparatyd.

Zgodnie z wytycznymi w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, teryparatyd jest zalecany jako alternatywna metoda leczenia wtórnego zapobiegania złamaniom (SIGN 2015). W leczeniu osteoporozy indukowanej GKS pierwszą linią leczenia stanowią alendronian i ryzedronian (NOGG 2017). W przypadku osób, które nie tolerują lub mają przeciwwskazane stosowanie alendronianu i ryzedronianu, alternatywnie można zastosować teryparatyd (NOGG 2017, WFO 2017). Ponadto teryparatyd można zastosować w leczeniu ciężkich przypadków osteoporozy przy nieskuteczności innych leków (WFO 2017, NOF 2014). Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, iż nie ma spójnych wytycznych co do stosowania teryparatydu w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykoidami u kobiet i mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Forsteo 20 µg/80 µL wydaną przez francuski Haute Autorité de Santé (HAS, 2017) we wskazaniach:

- leczenie osteoporozy pomenopauzalnej kobiet z co najmniej 2 złamaniami kręgow,
- leczenie osteoporozy u mężczyzn z co najmniej 2 złamaniami kręgow,
- leczenie osteoporozy kortyzonowej u kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (czyli z historią co najmniej 2 złamań kręgow) otrzymujących długoterminową ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami.



Proponowany przez HAS poziom refundacji leku Forsteo to 65%.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.06.2018 r. (znak pisma: PLD.46434.2236.2018.SK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl we wskazaniu osteoporoza, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Forsteo (teriparatidum) we wskazaniu: osteoporoza.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Forsteo (teriparatidum) we wskazaniu: osteoporoza.
2. Raport nr OT.4311.27.2018 „Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl we wskazaniu osteoporoza”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 25 lipca 2018 r.