



**Rekomendacja nr 116/2023
z dnia 13 listopada 2023 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego Forsteo (teryparatyd)
we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację leku Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc.

Uzasadnienie rekomendacji

Zarejestrowane wskazanie produktu leczniczego Forsteo obejmuje stosowanie leku u osób dorosłych w leczeniu osteoporozy. Wskazanie niedoczynność przytarczyc jest wskazaniem pozarejestrycyjnym i dotyczy osób dorosłych z pozabiegową, ciężką niedoczynnością przytarczyc.

Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie preparatami zawierającymi wapń i pochodne witaminy D. Eksperci wskazują również na zastosowanie PTH 1-84 (produkt leczniczy Natpar).

Badania włączone do analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie korzyści ze stosowania teryparatydu w zakresie m.in.: obniżenia stężenia fosforanów w surowicy względem wartości początkowej, redukcji dziennej suplementacji wapnia, redukcji zapotrzebowania dziennej dawki na kalcytriol. Zaobserwowano istotny statystycznie wzrost średniej zmiany wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości wyjściowych, który jest parametrem na niekorzyść terapii (ryzyko powstania zwapnień w tkankach miękkich u leczonego pacjenta).

Niepewność wyniku jest związana m.in. z heterogenicznością badań włączonych do przeglądu, ze względu na różną etiologię niedoczynności przytarczyc.

Wytyczne kliniczne wskazują na zastosowanie terapii zastępczej PTH u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc z niewystarczającą kontrolą choroby.

Wg otrzymanych danych, w latach 2020-2021 wartość refundacji w imporcie docelowym dla produktu leczniczego Forsteo wyniosła 66 620,54 zł dla jednego pacjenta.

Oszacowany roczny koszt leczenia jednego pacjenta lekiem Forsteo wyniósłby ok. 41 tys. zł. Roczny koszt refundacji produktu leczniczego Forsteo u ok. 38 – 77 pacjentów to wydatki w zakresie od ok. 1,6 mln zł do ok. 3, 2 mln zł.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż analogi parathromonu w analizowanym wskazaniu nie są refundowane, a produkt leczniczy Natpar nie jest dostępny w obrocie, refundowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Forsteo, teriparatidum, roztwór do wstrzykiwań 20 mcg/80 mcl,

we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc, 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. 2023, poz. 826 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

ICD-10 E.20 Niedoczynność przytarczyc

Wśród niedoczynności przytarczyc wyróżnia się następujące typy: pierwotną, wtórną i rzekomą. W pierwotnej niedoczynności przytarczyc do przyczyn niedoboru lub braku PTH należą: usunięcie przytarczyc lub ich niedokrwienie w wyniku tyreoidektomii, zniszczenie przytarczyc wskutek procesu autoimmunologicznego, wady wrodzone, choroby mitochondrialne, wydzielanie PTH o zmienionej strukturze, który nie wiąże się z receptorem, upośledzenie wydzielania PTH spowodowane hipo- albo hipermagnezemią, zasadowicą oddechową lub mutacją aktywującą receptora wapniowego.

Rozpoznanie opiera się na wynikach badań biochemicznych (hipokalcemia i hiperfosfatemia z małym lub nieoznaczalnym stężeniem PTH), którym mogą towarzyszyć objawy tężyczki lub równoważników tężyczkowych oraz zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego.

Przewlekła niedoczynność przytarczyc jest stosunkowo rzadkim schorzeniem, stąd brak wiarygodnych oszacowań epidemiologicznych. Szacuje się, że chorobowość związana z tą jednostką wynosi 6,4-37:100 000 osobo-lat, natomiast zapadalność 0,8-2,3:100 000 osobo-lat. Przyjmuje się, że pooperacyjna przewlekła niedoczynność przytarczyc stanowi około 75% przypadków.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych przyjęto, że produkt leczniczy Forsteo nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie standardowe w postaci produktów wapniowych i analogów wit. D.

Ekspertki wskazują, że w określonych przypadkach u pojedynczych pacjentów możliwy do zastosowania jest rekombinowany ludzki hormon przytarczyc rhPTH (1-84). Natpar jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym przewlekłej niedoczynności przytarczyc u osób dorosłych, u których choroba nie może być właściwie kontrolowana wyłącznie leczeniem standardowym. Należy zauważyć, że zgodnie z oświadczeniem podmiotu odpowiedzialnego produktu leczniczego Natpar (rekombinowany ludzki hormon przytarczyc rhPTH (1-84)), firma Takeda podjęła decyzję o zaprzestaniu produkcji Natpar/Natpara do końca 2024 r.

Opis wnioskowanego świadczenia

Teryparatyd (rhPTH(1-34)) jest aktywnym fragmentem (1-34) endogennego ludzkiego parathormonu. Działanie 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) Forsteo jest wskazany do:

- leczenia osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań. U kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow oraz złamań pozakręgowych, nie dotyczy to jednak szyjki kości udowej.
- leczenia osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań.

Wnioskowane wskazanie dotyczy niedoczynności przytarczyc i nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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 przegląd systematyczny z metaanalizą Puliani 2022, którego celem była ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa PTH (1-34) i PTH (1-84) w przywracaniu metabolizmu wapnia u pacjentów (dzieci i dorosłych) z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc.

Skuteczność

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących PTH (1-34) zaobserwowano w zakresie:

- obniżenia stężenia fosforanów w surowicy względem wartości początkowej
MD (95% CI)= -0,21 mmol/l (-0,36; -0,06), p=0,007
- redukcji dziennej suplementacji wapnia
MD (95% CI)= -1837,93 mg/dzień (-2709,57; -966, 30), p<0,001
- redukcji zapotrzebowania dziennej dawki na kalcytriol
MD (95% CI): -0,62 mcg/dzień (-0,90; -0,34), p<0,001
- wyników kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 w odniesieniu do:
 - PCS (komponenta fizyczna kwestionariusza, ang. *physical component summary*)
SMD=2,21 (95% CI: 0,32; 4,11) p = 0,022
 - MCS (komponenta psychiczna, ang. *mental component summary*), SMD=2,30 (95% CI: 0,33; 4,26), p = 0,022.

Istotną statystycznie zmianą na niekorzyść pacjentów stosujących PTH (1-34) jest wzrost średniej zmiany wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości wyjściowych [MD (95% CI)=0,34 mmol²/l² (0,32; 0,36)], p < 0,001] (wzrost ryzyka powstania zwapnień w tkankach miękkich).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie: wpływu na poziom wapnia, zmiany wskaźnika eGFR, redukcji średniego stężenia 25(OH)D względem wartości wyjściowych, wydalania wapnia z moczem (dobowa zbiórka moczu), średniej zmiany stężenia 1,25(OH)2D, średniej zmiany stężenia wydalanych fosforanów z moczem.

Bezpieczeństwo

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 2,2% pacjentów leczonych PTH (1-34) (95% CI: 0,3%; 7,6%). Większość SAE uznano za niezwiązaną z leczeniem PTH.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 236 pacjentów (67%) leczonych obiema formami PTH, większość z nich miała łagodny charakter i nie była związana z leczeniem PTH (1-34) (24/117 (20,5% (95% CI: 0,14%; 29%)). Do zdarzeń niepożądanych uznanych przez badaczy za związane z leczeniem należały: hiperkalcemia, nudności, zaparcia, bóle głowy, reakcje w miejscu podania i ból kości.

Nie odnotowano wystąpienia kostniakomięsaka lub innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych obiema formami PTH.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

ChPL Forsteo

Do bardzo często występujących działań niepożądanych (>1/10) należy ból kończyn.

Do często występujących działań niepożądanych (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: niedokrwistość, hipercholesterolemia, depresja, zawroty głowy, ból głowy, rwa kulszowa, omdlenie, zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika), kołatanie serca, niedociśnienie, duszność, nudności, wymioty, przepuklina rozworu 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

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących teryparatyd z PTH 1-84. Przeprowadzony przegląd z metaanalizą obejmuje małą liczbę badań, które charakteryzują się heterogenicznością (różnice w projektach badań, różne punkty końcowe, różna etiologia niedoczynności przytarczyc).

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w latach 2020-2021 wydano zgody na refundację 7 opakowań produktu leczniczego Forsteo. Lek sprowadzono dla jednego pacjenta.

W imporcie docelowym w analizowanym wskazaniu sprowadzono także inne produkty, tj. produkty lecznicze zawierające kalcytriol lub alfakalcydol (Rocaltrol, Calcitriol-GRY, Alfacalcidol, Alpha D3 oraz Natpar. Dla produktu Natpar wydano 1 zgodę na import w maju 2020 r., ale nie wydano zgody na refundację.

Koszt jednego opakowania leku Forsteo (3 wstrzykiwacze po 3 ml) z perspektywy płatnika wynosi ok. 9 517,22 zł.

Na podstawie badań włączonych do przeglądu Puliani 2020 i ChPL Forsteo założono, że dzienna dawka teryparatydu wynosi 20 µg (1 raz na dobę). Jeden wstrzykiwacz produktu leczniczego Forsteo zawiera 28 dawek po 20 mikrogramów (w 80 mikrolitrach), czyli w skali roku zostałyby zużyte ok. 13 wstrzykiwaczy leku.

Roczny koszt terapii 1 pacjenta lekiem Forsteo wyniósłby więc ok. 41 241,30 zł.

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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

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.

Na podstawie danych NFZ i opinii eksperta wielkość populacji oszacowano na ok. 38-77 pacjentów, co wiązałoby się z rocznymi wydatkami płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Forsteo w zakresie od ok. 1 567 169 zł do 3 175 580 zł.

Ograniczenia

Ograniczenia dotyczą następujących kwestii:

- Niepewność, co do czasu trwania leczenia.
- Rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika jest zmienny w czasie (zależy od aktualnej ceny produktu oraz od aktualnego kursu waluty kraju, z którego lek byłby sprowadzany).

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 następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Endokrynologia Polska (EP 2023),
- Canadian and International Consensus (CIC 2022),
- International Task Force (ITS 2022),
- Second International Workshop 2022,
- American Thyroid Association (ATA 2018).

Wytyczne ATA 2018, CIC 2022, ITS 2022 oraz SIW 2022 wskazują terapię konwencjonalną, tj.: terapię wapniem i aktywnym analogiem wit. D jako rekomendowaną pierwszą linię leczenia niedoczynności przytarczyc. Powyższe wytyczne wskazują również, że w przypadku pacjentów, u których terapia konwencjonalna nie przynosi korzyści klinicznych należy wdrożyć leczenie zastępcze PTH, tj.: terapię rekombinowanym ludzkim PTH. Wytyczne wskazały, że korzyści z terapii PTH mogą odnieść również pacjenci, którzy w ograniczonym stopniu stosują się do zaleceń preskrypcyjnych, z zaburzeniami wchłaniania lub nietolerujący dużych dawek wapnia i aktywnej witaminy D oraz osoby wymagające stosowania wysokich dawek terapii konwencjonalnej. Jako opcje terapii zastępczej wytyczne CIC 2022

i SIW 2022 wskazują rekombinowany ludzki PTH 1-84. Wytyczne ITS 202 i ATA 2018 rekomendują zastosowanie terapii zastępczej PTH u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc z niewystarczającą kontrolą choroby, nie określając rodzaju analogu PTH.

Wytyczne kanadyjskie CIC 2022 oraz międzynarodowe SIW 2022 (brak rekomendacji – informacje dodatkowe) wskazują, że zastosowanie rekombinowanego ludzkiego PTH 1-34 w badaniach klinicznych łączyło się ze zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy, zmniejszeniem wydalania wapnia z moczem i zwiększeniem wydalania fosforanów. Wytyczne SIW 2022 oraz ATA 2018 podkreślają, że PTH 1–34 nie został dotychczas zatwierdzony do stosowania w leczeniu niedoczynności przytarczyc.

Wytyczne EP 2023 dotyczą zaleceń postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Odniesiono się w nich do niedoczynności przytarczyc i stosowania rhPTH u pacjentów z osteoporozą endokrynopatyczną. Stwierdzono, że w przypadku osteoporozy w chorobach przytarczyc konieczne jest zastosowanie specjalistycznego przyczynowego leczenia endokrynologicznego choroby podstawowej. Zaznaczono, że rekombinowany ludzki PTH1-34 zalecany jest w terapii osteoporozy u kobiet i mężczyzn z bardzo wysokim ryzykiem złamań oraz w osteoporozie zaawansowanej ze złamaniami, przy braku skuteczności innych leków.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Forsteo w leczeniu niedoczynności przytarczyc.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1211.2023.4.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Forsteo, teriparatidum, roztwór do wstrzykiwań 20 mcg/80 mcl, we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc., 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 115/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry
/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2023 z dnia 25 września 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc.
2. Raport nr OT.4211.10.2023 „Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: niedoczynność przytarczyc” Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 21.09.2023 r.