



**Uchwała nr 24/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r.**  
**w sprawie finansowania teryparatydu (Forsteo<sup>®</sup>)**  
**w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej**

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia<sup>1</sup> niefinansowanie ze środków publicznych teryparatydu w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej, w ramach wnioskowanego programu terapeutycznego NFZ.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Wnioskodawca zaproponował objęcie terapeutycznym programem lekowym leczenia teryparatydem pacjentów, którzy wcześniej byli nieskutecznie leczeni bisfosfonianami. Dostępne dane oraz opinie ekspertów wskazują, że stosowanie bisfosfonianu przed zastosowaniem teryparatydu istotnie osłabia efekty terapeutyczne tego ostatniego. Jednocześnie brak jest dostatecznie dużego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie teryparatydu ze stosowaniem bisfosfonianu, które dowodziłoby znamienych statystycznie różnic w zapobieganiu złamaniom kości. Biorąc to pod uwagę nie ma podstaw do finansowania teryparatydu ze środków publicznych.

### **Tryb przygotowania rekomendacji**

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 12.11.2007r, na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego, złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia oraz na podstawie pisma z dnia 13.02.2008r, z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącego wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego.

### **Problem zdrowotny**

Osteoporoza według WHO jest chorobą układową szkieletu charakteryzującą się zmniejszoną masą kości, zmienioną mikroarchitekturą kości oraz zwiększoną podatnością na złamania, a według Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy jest to choroba szkieletu cechująca się zmniejszoną wytrzymałością kości i zwiększająca ryzyko złamania [1].

Przez zaawansowaną osteoporozę rozumie się wystąpienie osteoporotycznego złamania kości [2]. Złamania stanowią istotny problem medyczny, prowadzący do obniżenia jakości życia, inwalidztwa i zagrożenia życia oraz są związane z przewlekłym bólem ograniczającym aktywność (zwłaszcza złamania kręgow). Do domów opieki przewlekłej trafia w ciągu roku około 1/3 osób z osteoporotycznym złamaniem bliższego odcinka kości udowej, zaś 1 na 5 osób w tym czasie umiera. Złamania bliższego odcinka kości udowej oraz kręgow stanowią problem głównie u kobiet w końcu ósmej i w dziewiątej dekadzie życia, złamania nadgarstka w grupie wiekowej od późnych lat 70 przez ósmą dekadę życia, zaś pozostałe złamania (np. miednicy i żeber) - przez cały okres pomenopauzalny. Osteoporoza wpływa również na inne układy ustroju, takie jak pokarmowy, oddechowy i moczowo-płciowy [3].

Według raportu WHO wśród kobiet po menopauzie chorobowość szacuje się na 30% [4]. Często osteoporoza przebiega bezobjawowo, a złamanie jest jej pierwszym objawem. Przyczyną złamań pozakręgowych najczęściej są upadki. Złamania kręgow występują u ponad 20% kobiet po menopauzie [5]. Choroba jest diagnozowana tylko u części chorych, z których tylko część otrzymuje leczenie [6].

### **Obecna, standardowa terapia**

Standardową terapią w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w Polsce jest alendronian [7,8].

<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

## **Proponowana terapia**

Teryparatyd, rhPTH(1-34), jest jedyną opcją leczenia grupy pacjentów zdefiniowanej w programie terapeutycznym. Lek ten posiada strukturę identyczną z sekwencją 34 N-końcowych aminokwasów endogennego ludzkiego parathormonu, zbudowanego z 84 aminokwasów. Endogeny parathormon pobudza proces tworzenia kości, poprzez wpływ na komórki kościotwórcze (osteoblasty), powoduje również zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach oraz zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki. Lek Forsteo® wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA przez *E. coli* [9].

Forsteo powinien być stosowany w dawce 20 mikrogramów, podawany raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Jedna strzykawka 3 ml zawiera 750 mikrogramów teryparatydu (co odpowiada 250 mikrogramom na mililitr). Jedna dawka zawiera 20 mikrogramów teryparatydu. Strzykawka jest przeznaczona na 28 dni leczenia. Całkowity maksymalny czas leczenia preparatem Forsteo wynosi 18 miesięcy [9].

## **Skuteczność proponowanej terapii**

W analizie wnioskodawcy istotnie statystyczna, wyższa skuteczność teryparatydu względem placebo została wykazana w zakresie zmniejszenia ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych oraz nadgarstka, jednakże nie wykazano istotności statystycznej w zakresie zmniejszenia ryzyka złamania biodra (szyjki kości udowej).

Wnioskodawca przedstawił wyniki bezpośredniego porównania teryparatydu z alendronianem tylko w zakresie zmniejszenia ryzyka złamań pozakręgowych, które jest nieco większe w grupie teryparatydu i stanowi 111% tego ryzyka w grupie z alendronianem, ale wynik nie jest istotny statystycznie.

Ponieważ zażywanie bisfosfonianów przed leczeniem teryparatydem zmniejsza jego efekt, lek powinien być stosowany jako terapia pierwotna [7].

## **Bezpieczeństwo terapii**

Analiza bezpieczeństwa teryparatydu przedstawiona przez wnioskodawcę nie zawierała parametrów względnych oraz bezwzględnych dla poszczególnych działań niepożądanych teryparatydu. Oceny bezpieczeństwa dokonano w oparciu o wyniki badań przedstawionych przez wnioskodawcę.

Badania toksykologiczne na szczurach, u których przez dwa lata stosowano teryparatyd, wykazały wzrost zależnego od dawki ryzyka wystąpienia mięsaka kości, zarówno u samic, jak i samców. W grupie 64 mężczyzn, leczonych przez 13 miesięcy teryparatydem w dawce 40 µg, wykryto rozwijającą się w obszarze miednicy, chorobę Pageta. Raporty EMEA donoszą o kolejnych przypadkach choroby Pageta, które nie zostały wskazane jako skutek stosowania teryparatydu.

W oparciu o analizę wnioskodawcy w grupie leczonej teryparatydem 20 µg stwierdzono istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia kurczów nóg, łagodnej oraz przetrwałej hiperkalcemii oraz ryzyko wytworzenia przeciwciał przeciwko parathormonowi w porównaniu z grupą placebo.

Na podstawie 2 badań [9,11], zawartych w metaanalizie wnioskodawcy, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod kątem częstości występowania nudności, zawrotów głowy, wymiotów, wysypki, kurczów mięśni, hiperkalcemii, infekcji górnych dróg oddechowych, jak również przy ocenie działań niepożądanych łącznie przy stosowaniu teryparatydu w porównaniu z kalcytoniną.

W oparciu o wartości ryzyka, obliczone na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy, w jednym z badań [12] przedstawionych przez wnioskodawcę, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą teryparatydu 20 µg a alendronianu 10 mg przy ocenie częstości występowania nowych przypadków bólów pleców lub nasilenia bólu w trakcie leczenia, hiperkalcemii, złamań ocenianych klinicznie, wycofania pacjentów z badania, jak również stosowania się do zaleceń lekarza. W grupie teryparatydu 20 µg ryzyko wystąpienia umiarkowanego lub ostrego bólu pleców, jak również ostrego bólu pleców stanowiło odpowiednio 45% i 33% tego ryzyka w grupie alendronianu. Wyniki są znamienne statystycznie.

## **Koszty terapii**

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza typu koszty-żyteczność porównuje koszty stosowania teryparatydu z kosztem podawaniem związków wapnia i witaminy D, u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym, u których dotychczasowa terapia bisfosfonianami okazała się nieskuteczna, tj. podczas

terapii lekami antyresorpcyjnymi wystąpił kolejny epizod złamania lub też nastąpiła dalsza utrata masy kostnej. Nie przedstawiono porównania teryparatydu z lekami finansowanymi w chwili obecnej ze środków publicznych: alendronianem i kalcytoniną.

W analizie CADTH, wśród pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i co najmniej jednym wcześniejszym złamaniem, koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy stosowaniu teryparatydu wyniósł od 471 000 C\$ u kobiet w wieku 90 lat i powyżej do 2,9 mln C\$ w populacji kobiet w wieku 65 lat. Wśród komparatorów dla teryparatydu oprócz braku leczenia rozważano także bisfosfoniany: etydronian, ryzedronian oraz alendronian. Dla każdej z grup wiekowych pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i co najmniej jednym wcześniejszym złamaniem, alendronian stanowił terapię dominującą leczenie innymi bisfosfonianami oraz teryparatydem. Wiarygodność analizy kosztów zyskanego dodatkowego roku życia przedstawionej przez wnioskodawcę budzi zastrzeżenia, ponieważ w Polsce miałyby on być ponad 100 razy niższy niż w Kanadzie, co nie zostało uzasadnione i budzi wątpliwości.

### Wpływ na budżet płatnika

Autorzy analizy wnioskodawcy założyli, że populacja chorych na osteoporozę w Polsce wynosi 2 019 432, zaś na podstawie danych z NFZ można stwierdzić, że w 2006 r. osteoporozę pomenopauzalną rozpoznano u 10 698 osób, zaś w 2007 r. u 7 428 osób. Autorzy analizy określili również na podstawie danych z IMS Poland, że liczba pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną leczonych alendronianem przez lekarzy specjalistów endokrynologów i reumatologów wynosi 8 870. Nie uwzględniono w obliczeniach pacjentek leczonych w innych poradniach specjalistycznych np. ortopedycznej, ginekologicznej. Oceniono natomiast, że uzyskana liczba jest zbliżona do liczby pacjentek z BMD<3,5 w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (tj. 6,9% ze 100 000 leczonych alendronianem=6 900). Niemniej, na podstawie danych z NFZ można stwierdzić, że pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną ze złamaniem patologicznym było w Polsce 6 612 w roku 2006 i 4 814 w roku 2007, co sugerowałoby, że założona w analizie populacja chorych może być zawyżona. Powyższa liczba pacjentek stanowiła następnie podstawę do obliczenia liczby osób, u których leczenie bisfosfonianami było nieskuteczne (5,1%) i którzy nie tolerowali tego typu leczenia (4,3%): 834 osoby, a następnie założono, że ze względu na dostępność na rynku innych preparatów bisfosfonianów do podawania dożylnego, które mogą być stosowane u osób z nietolerancją terapii doustnej, teryparatyd będzie stosowany u 24% tj. 200 osób (przy czym w obliczeniach oprócz osób z nietolerancją leczenia bisfosfonianami uwzględniono też osoby z brakiem odpowiedzi na tego typu leczenie).

W przypadku refundacji teryparatydu w ramach programu terapeutycznego leczenia osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentek, u których dotychczasowe leczenie bisfosfonianami było nieskuteczne, lub które nie tolerowały tego typu leczenia, wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie ok. 2,34 mln. zł (przy założeniu leczenia 200 nowych pacjentek rocznie oraz 18 miesięcznym czasie trwania terapii) w pierwszym roku programu i ok. 6,43 mln. zł w drugim roku. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego, obliczone jako różnica pomiędzy kosztem programu z udziałem teryparatydu a kosztem standardowego postępowania polegającego na podawaniu preparatów wapnia i witaminy D, wyniosłyby ok. 2 mln. w pierwszym roku programu i 5,7 mln. zł w drugim roku. Koszty powyższe wahają się przy założeniu zmniejszenia lub zwiększenia liczby pacjentek o 25% odpowiednio ok. 1,8 – 2,9 mln zł w pierwszym roku programu i ok. 6,15 – 10,25 mln. zł dla pacjentek, u których dotychczasowe leczenie bisfosfonianami było nieskuteczne, lub które nie tolerowały tego typu leczenia oraz ok. 1,55 – 2,59 mln. zł w pierwszym roku programu i ok. 5,43 – 9,06 mln. zł w drugim przy zastąpieniu leczenia witaminą D i wapniem terapią teryparatydem.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Naukowej Polskiej Fundacji Osteoporozy wobec diagnostyki i leczenia osteoporozy, Czerwiec 2002; <http://www.pfo.com.pl/diag.html> [11.04.08r.].
2. Konsensus Osteoporozy; Terapia 2007; „Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie 2007; <http://www.osteoforum.org.pl/terapia2007.html>; [11.04.2008r].
3. Osteoporoza - zapobieganie, diagnostyka i leczenie Stanowisko Konferencji Uzgodnieniowej National Institutes of Health, USA (2001).
4. WHO technical report series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva. World Health Organization 1994.
5. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society.
6. American Association of Clinical Endocrinologist medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003.

7. Stanowisko dr hab. med. Edwarda Czerwińskiego w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Forsteo (teryparatydu) w leczeniu osteoporozy.
8. Stanowisko prof. dr hab. Jacka Szechińskiego, Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Reumatologii.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Forsteo.
10. J.S. Hwang, S.T. Tu, T.S. Yang, J.F. Chen, C.J. Wang, K.S. Tsai Osteoporos Int (2006) 17: 373–378 DOI 10.1007/s00198-005-2002-5.
11. A W C Kung; E G Pasion; M Sofiyan; E M C Lau; et al Current Medical Research and Opinion; May 2006; 22, 5; ProQuest Medical Library pg. 929.
12. Michael R. McClung, MD; Javier San Martin, MD; Paul D. Miller, MD; Roberto Civitelli, MD; Francisco Bandeira, MD; Molly Omizo, MD; David W. Donley, PhD; Gail P. Dalsky, PhD; Erik F. Eriksen, MD Opposite Bone Remodeling Effects of Teriparatide and Alendronate in Increasing Bone Mass.