



## Rekomendacja nr 9/2024

z dnia 30 stycznia 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Evenity (romosozumab)**

**we wskazaniu: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Evenity (romosozumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika.

### Uzasadnienie rekomendacji

Skuteczność romosozumabu w populacji kobiet z pomenopauzalną osteoporozą pierwotną oceniono względem alendronianu w przypadku pacjentek rozpoczynających leczenie farmakologiczne, oraz względem denosumabu w populacji kobiet po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją do ich stosowania.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że leczenie romosozumabem związane jest ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem wystąpienia nowych złamań kręgu (I-rzędowy punkt końcowy) w porównaniu do terapii alendronianem, zarówno w 12-miesięcznym jak i 24-miesięcznym okresie obserwacji.

Wyniki porównania pośredniego dla 12 miesięcy leczenia wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej w obrębie biodra oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa, natomiast w przypadku pomiaru w obrębie szyjki kości udowej różnica pomiędzy grupami nie uzyskała istotności statystycznej.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie romosozumabu w miejsce komparatorów jest [redacted]. Przy zastosowaniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, oszacowane współczynniki ICUR znajdują się [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji.

Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do [redacted] które w 5-letnim horyzoncie analizy oszacowano ona: [redacted]

Uwzględniono również, że część z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych to decyzje pozytywne warunkowo (NICE 2022, SMC 2020, CADTH 2021, NCPE 2023), w których

warunkiem refundacji jest zawarcie porozumienia cenowego z podmiotem odpowiedzialnym lub obniżenie ceny.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w przypadku wysokiego ryzyka złamań u kobiet z osteoporozą najczęściej zalecanymi lekami są doustne bisfosfoniany (alendronian lub rizedronian), dożylny zoledronian oraz denosumab. Romosozumab, obok teryparatydu i abaloparatydu jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne w przypadku pacjentek z bardzo wysokim ryzykiem złamań.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Evenity, romosozumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 1,17 ml, GTIN: 05413787222025; cena zbytu netto:

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **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.iskoenergetycznych urazów.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, Osteoporoza znajduje się w kategorii zaburzeń mineralizacji i struktury kości (M80-M85) i obejmuje kody od M80 do M82. Osteoporoza pomenopauzalna ze złamaniem patologicznym klasyfikowana jest kodem M80.0.

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez grupę ekspertów Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF, International Osteoporosis Foundation) w 2019 r. na osteoporozę chorowało w Polsce 1 985 000 osób, w tym 80% stanowiły kobiety. Szacunki Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) mówią o 2 120 000 osób, z czego 80% to kobiety. Oba raporty wskazują, że odsetek osób otrzymujących adekwatne leczenie farmakologiczne jest bardzo mały — wynosi on około 6% wszystkich chorych według raportu NFZ i 17% kwalifikujących się do leczenia kobiet według danych IOF.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano doustne bisfosfoniany (alendronian, risendronian) oraz denosumab.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evenity jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań.

Wnioskowane wskazanie dotyczy ww. wskazania zarejestrowanego.

### **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.*

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Evenity (romosozumab) w populacji kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną oceniono względem alendronianu w przypadku pacjentek rozpoczynających leczenie farmakologiczne, oraz względem denosumabu w populacji kobiet po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją do ich stosowania.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne ARCH porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem alendronianu w populacji kobiet kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego w wieku od 55 do 90 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ARCH była ocena nowych złamań kręgow w czasie do 24 miesięcy leczenia i złamania kliniczne podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu. Celem przeprowadzenia porównania pośredniego uwzględniono następujące badania:

- randomizowane badanie STRUCTURE, przeprowadzone w populacji kobiet w wieku od 50 roku życia z udokumentowanymi złamaniami, uprzednio leczonych bisfosfonianami w tym alendronianem, porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem teryparatydu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze złamaniami;
- randomizowane, otwarte badanie DATA, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu względem teryparatydu w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem występowania złamań.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu STRUCTURE była procentowa zmiana gęstości mineralnej kości biodra (ang. areal BMD) po 12 miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej (średnia z 6 i 12 miesiąca). Natomiast w badaniu DATA procentowa zmiana obszaru gęstości mineralnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 24 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej.

Badanie ARCH, badanie DATA oraz badanie STRUCTURE charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen wg Cochrane Collaboration.

Dodatkowo w ramach analizy efektywności praktycznej romosozumabu przedstawiono wyniki 6 prospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność leczenia romosozumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Ebina 2020, Ebina 2021, Ebina 2022, Kobayakawa 2021, Kobayakawa 2022, Kashi 2023, Saito 2023) w leczeniu osteoporozy jak również retrospektywne badania obserwacyjne (Jeong 2021, Kobayakawa 2022, Shimizu 2021) porównujące skuteczność romosozumabu względem denosumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u kobiet po menopauzie.

Przedstawiono również 4 publikacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania romosozumabu (Vestergaard 2021, Chen 2022, Mitsuboshi 2022, Kotake 2023), wyniki metaanalizy badań klinicznych, której celem była ocena ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania leków przeciwosteoporotycznych (Seeto 2023) oraz dane dotyczące bezpieczeństwa romosozumabu w podgrupie chorych z niewydolnością nerek (Miller 2020 oraz Miyauchi 2022). Ponadto włączono 5 przeglądów systematycznych: Ayers 2023, Huang 2023, Albert 2021, Shen 2022 oraz Willems 2022, które przedstawiają wyniki dla szerokiej populacji chorych z pierwotną osteoporozą (rozd. 4.2 AWA).

### *Skuteczność*

#### Romosozumab vs alendronian (ALN)

Leczenie romosozumabem związane jest ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem wystąpienia nowych złamań kręgu w porównaniu do terapii ALN zarówno w 12-miesięcznym jak i 24-miesięcznym okresie obserwacji (odpowiednio: RR= 0,63 [95% CI: 0,47; 0,85] lub RR = 0,64 [95% CI: 0,46; 0,89] i RR = 0,52 [95% CI: 0,40; 0,66] lub RR = 0,50 [95% CI: 0,38; 0,66] w zależności od metody statystycznej).

Istotne statystycznie wyniki wskazujące na przewagę romosozumabu względem ALN uzyskano również w zakresie: niższej częstości występowania złamań klinicznych (HR = 0,72 (95% CI: 0,54; 0,96) dla okresu obs. 12 mies. i 0,73 [95% CI: 0,61; 0,88] dla okresu obs. 33 mies.).

W przypadku punktów końcowych związanych z częstością występowania złamań pozakręgowych i ryzykiem dużych złamań osteoporotycznych, istotne statystycznie wyniki na korzyść analizowanej technologii, względem ALN, wykazano w długim okresie obserwacji (33 mies.). W 12-miesięcznym okresie obserwacji różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Ponadto u pacjentów leczonych romosozumabem odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia złamań klinicznych kręgow w porównaniu do terapii ALN w 24-miesięcznym okresie obserwacji. W 12-mies. okresie obserwacji różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

W badaniu odnotowano wyniki na korzyść pacjentów leczonych romosozumabem lub romosozumabem->ALN w porównaniu do pacjentów leczonych ALN odnośnie różnicy średnich procentowych zmian w gęstości mineralnej kości względem wartości wyjściowej, podczas 12., 24., oraz 36 mies. leczenia we wszystkich analizowanych lokalizacjach, w których przeprowadzono pomiary, tj. odcinka lędźwiowego kręgosłupa, całego biodra oraz szyjki kości udowej.

#### Romosozumab vs denosumab - porównanie pośrednie

Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej w obrębie biodra ( $p=0,03$ ) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa ( $p<0,001$ ) w okresie 12 miesięcy leczenia.

W przypadku pomiaru w obrębie szyjki kości udowej uzyskana po 12 miesiącach leczenia różnica między grupami nie była istotna statystycznie ( $p=0,052$ ).

#### Skuteczność praktyczna

Wyniki badań wskazują, iż zarówno leczenie romosozumabem jak również denosumabem związane było z istotnym statystycznie wzrostem wskaźnika BMD mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa względem wartości wyjściowych w 12 miesiącu leczenia.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu ARCH, pomiędzy romosozumabem a ALN nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia czy ciężkich działań niepożądanych.

Istotnie częściej w ramieniu romosozumabu względem alendronianu występowały reakcje w miejscu iniekcji oraz niedokrwienie serca (12 miesiąc) i udar mózgu (36 miesiąc).

W przypadku porównania pośredniego romosozumabu z denosumabem analiza wykazała, iż oba leki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

#### *Dodatkowe informacje*

Według ChPL Evenity działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) obejmują: zapalenie nosogardzieli i bóle stawów, natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: zapalenie zatok, wysypka lub zapalenie skóry, ból głowy, ból szyi, skurcze mięśni oraz reakcje w miejscu wkłucia.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy jest brak bezpośredniego porównania ze wszystkimi wskazanymi komparatorami. Dla porównania romosozumabu z denosumabem przeprowadzono porównanie pośrednie, które cechowało się ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w populacji.

#### **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.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY.*

*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.*

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Ocenianą interwencję - romosozumab porównano z doustnymi bisfosfonianami i denosumabem.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania,
- koszty kwalifikacji do programu i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia złamań i opieki długoterminowej po złamaniu kości udowej.

#### Romosozumab vs bisfosfoniany

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:



[REDAKTOWANE]  
Stosowanie ocenianej technologii jest [REDAKTOWANE] komparatora. Oszacowana wartość ICUR, [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi wynosi: [REDAKTOWANE]

#### Romosozumab vs denosumab

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
Stosowanie ocenianej technologii jest [REDAKTOWANE] komparatora. Oszacowana wartość ICUR, [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi wynosi: [REDAKTOWANE]

Przeprowadzone warianty analizy wrażliwości potwierdzają wnioski z analizy podstawowej.

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii romosozumabem [REDAKTOWANE]

#### Analiza kosztów i konsekwencji (CCA)

Z perspektywy NFZ w wariantcie [REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia*

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest wnioskowanie o skuteczności bisfosfonianów jedynie w oparciu o dane dotyczące skuteczności alendronianu, a także ograniczenia związane z danymi o skuteczności denosumabu.

**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.*

W opinii Agencji, nie zachodzą okoliczności art. 13 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.

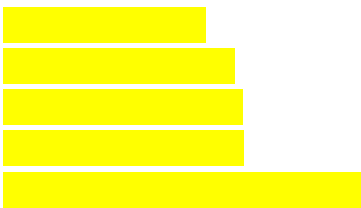
Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

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.

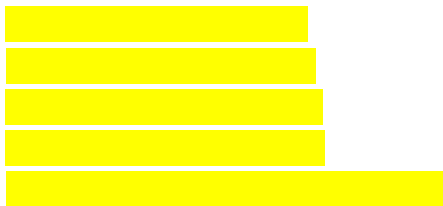
Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w pięcioletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do programu, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty leczenia złamań i opieki pielęgnacyjnej.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:



Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu, w wariancie z RSS, wiązać się będzie [redacted] wydatków płatnika publicznego o:



[redacted]

#### Ograniczenia

Szczególne niepewność wiąże się z oszacowaniami populacji docelowej z uwagi na brak w Polsce rejestru chorych na osteoporozę i opieranie oszacowań o dane literaturowe oraz brak uwzględnienia badań densytometrycznych wykonywanych prywatnie w danych NFZ. Ograniczeniami analizy wpływu na budżet są także ograniczenia analizy ekonomicznej, na której oparte jest wiele założeń BIA.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w SRP i AWA.

#### 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.*

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Oszacowane

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 13 dokumentów opisujących wytyczne kliniczne dotyczące leczenia kobiet z osteoporozą po menopauzie: polskie Głuszko 2022 oraz PTOiTr 2022, kanadyjskie Osteoporosis Canada 2023, hiszpańskie SEIOMM 2022, australijskie OA 2022, brytyjskie BMS 2023, NOGG 2021, amerykańskie ACOG 2022, ACOG 2023 i AACE/ACE 2020, międzynarodowe ES 2020, szwajcarskie SVG 2020 oraz europejskie ESCEO 2019.

Większość odnalezionych wytycznych różnicuje wybór leczenia farmakologicznego od oceny ryzyka złamań związanych z osteoporozą. Najczęściej pojawiające się w wytycznych kryteria kwalifikujące pacjentki do grupy bardzo wysokiego ryzyka złamań to: niski wskaźnik BMD (T-score < -3,0) i/lub świeże złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej w okresie <1 roku i/lub dwa lub więcej złamania kręgow lub kręgu i biodra.

Według europejskich wytycznych ESCEO 2019 kobiety w wieku powyżej 65 lat, które doświadczyły wcześniej złamań związanych z osteoporozą, należy poddać leczeniu bez konieczności dalszej oceny, a pomiar BMD może być uznawany za bardziej odpowiedni u młodszych kobiet po menopauzie.

W przypadku kobiet z bardzo wysokim ryzykiem złamań, najnowsze z odnalezionych wytycznych (Głuszko 2022, PTOiTr 2022, SEIOMM 2022, NOGG 2021, ACOG 2023, AACE/ACE 2020, ES 2020, SVGO 2020) rekomendują leki o działaniu kościotwórczym: romosozumab, teryparatyd lub abaloparatyd. Według ekspertów z Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego leki te dają wyższy wzrost BMD i szybciej niż leki antyresorpcyjne redukują ryzyko złamania. Po leczeniu anabolicznym wskazana jest kontynuacja leczenia lekiem antyresorpcyjnym (denosumabem lub bisfosfonianami). Niektóre wytyczne zwracają uwagę, że romosozumabu nie powinno się stosować u pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

W przypadku wysokiego ryzyka złamań u kobiet z osteoporozą najczęściej zalecanymi lekami są: doustne bisfosfoniany (alendronian lub rizedronian) lub dożylny zoledronian, a także denosumab. Jako opcjonalną zaleca się również rozważyć estrogenową terapię zastępczą.

### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne siedmiu instytucji dotyczące stosowania produktu leczniczego Evenity we wnioskowanym wskazaniu: cztery pozytywne (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2020, australijskie PBAC 2020 i PBAC 2023,), cztery pozytywne warunkowo (brytyjską NICE 2022, szkocką SMC 2020, kanadyjską CADTH 2021, irlandzką NCPE 2023) oraz trzy negatywne (australijskie PBAC 2018, PBAC 2019 i PBAC 2022).

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo (NICE 2022, SMC 2020, CADTH 2021, NCPE 2023) warunkiem refundacji jest zawarcie porozumienia cenowego z podmiotem odpowiedzialnym lub obniżenie ceny. Dodatkowo w rekomendacji kanadyjskiej jako warunek wskazano nieprzepisywanie produktu Evenity równocześnie z innymi lekami na osteoporozę, z wyjątkiem wapnia i/lub witaminy D.



W rekomendacjach pozytywnych przywoływane są wyniki badania ARCH wskazujące, iż terapia sekwencyjna uwzględniająca podanie romosozumabu przez okres 12 miesięcy, a następnie alendronianu przez następne 12 miesięcy względem samego alendronianu cechuje się istotnie lepszą skutecznością w zakresie ryzyka złamań. Choć zdaniem G-BA wykazana korzyść jest niewielka ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności. Ponadto według CADTH brak jest dowodów dotyczących długoterminowej skuteczności romosozumabu w porównaniu do technologii alternatywnych.

W rekomendacji HAS 2021 zwrócono uwagę, że kliniczna korzyść ze stosowania romosozumabu jest istotna wyłącznie w leczeniu ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet w wieku poniżej 75 lat, u których w historii choroby stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego złamania, przy jednoczesnym braku w historii choroby stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca (w tym rewaskularyzacji i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej).

Rekomendacje australijskie z roku 2018 i 2019 są negatywne m.in. ze względu na niepewność w zakresie dostępnych danych klinicznych i wątpliwości związane z sercowo-naczyniowym profilem bezpieczeństwa leku, a także ze względu na niepewność w oszacowaniu wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia. W 2020 roku PBAC wydało pozytywną rekomendację dla refundowania romosozumabu w przypadku ciężkiej osteoporozy, z przebyłym udokumentowanym złamaniem osteoporotycznym w trakcie terapii bisfosfonianami, uznając, że istnieje duża niezaspokojona potrzeba zdrowotna w zakresie poszerzenia dostępności do nowych leków w leczeniu ciężkiej osteoporozy w kolejnych liniach leczenia.

W 2020 roku PBAC nie zalecił romosozumabu w leczeniu ciężkiej osteoporozy w pierwszej linii ani rozszerzonego wskazania w drugiej linii. PBAC uznał, że badanie ARCH potwierdza wyższą skuteczność romosozumabu i podawanego następnie alendronianu w porównaniu z samym alendronianem u pacjentów nieleczonych wcześniej; jednak wielkość korzyści była prawdopodobnie przeszacowana w porównaniu z skutecznością praktyczną obserwowaną w Australii, biorąc pod uwagę spodziewany niski odsetek chorych chcących kontynuować leczenie ALN oraz prawdopodobny niski compliance stosowanego leczenia antyresorpcyjnego. W 2023 roku PBAC wskazał, iż wyniki analizy klinicznej i kosztowej były wystarczające, aby pozytywnie zaopiniować finansowanie leczenia romosozumabem w I linii leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Evenity (romosozumab) jest finansowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.11.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.591.2023.17.ELA), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Evenity (romosozumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku 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 9/2024 z dnia 29 stycznia 2024 roku w sprawie oceny leku Evenity (romosozumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”

**Piśmiennictwo**

1. Raport nr OT.423.1.43.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Evenity (romosozumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2024 z dnia 29 stycznia 2024 roku w sprawie oceny leku Evenity (romosozumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”