



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Evenity (romosozumabum), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 1,17 ml, GTIN: 05413787222025, we wskazaniu: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”, w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Z uwagi na znaczny wpływ na budżet płatnika Rada rekomenduje pogłębienie RSS.

Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Osteoporoza pomenopauzalna jest częstą chorobą. Wg NFZ w Polsce rozpoznano osteoporozę ze złamaniem patologicznym u prawie 32 000 kobiet w 2022 roku. Szacuje się, że w pierwszym roku po złamaniu bliższego końca kości udowej umiera do 30% osób po takim urazie. Największe ryzyko złamania osteoporotycznego u kobiet dotyczy tych z niską gęstością mineralną kości (T-score < -3,0) i/lub po przebytych w ostatnim roku złamaniu niskoenergetycznym w lokalizacji głównej i/lub po przynajmniej 2 złamaniach kręgów lub kręgu i biodra.

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu osteoporozy są bisfosfoniary doustne tj. kwas alendronowy i kwas ryzendronowy w ramach grupy limitowej 147.0 oraz denosumab w ramach grupy limitowej 231.0. U kobiet po menopauzie można także stosować estrogenową terapię zastępczą.

Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, nasilając kościotworzenie i zmniejszając resorpcję kości. Lek został dopuszczony do obrotu w Polsce w 2019 roku. Romosozumab nie był dotąd oceniany przez Agencję.

Wskazanie wnioskowane jest węższe niż wskazanie rejestracyjne tj. dotyczy kobiet w wieku ≥ 60 lat spełniających jedno z 2 kryteriów:

- udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej;
- T-score $\leq -2,5$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane złamanie w ciągu ostatnich 12 miesięcy w bliższym końcu kości udowej lub kręgow oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej.

Eksperti kliniczni popierają refundację romosozumabu w omawianym wskazaniu, wskazując, że obecnie leki anabolizujące tj. romosozumab, teryparatyd, abaloparatyd nie są w Polsce refundowane.

Dowody naukowe

U kobiet w wieku ponad 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną (T score $\leq -2,5$), rozpoczynających leczenie farmakologiczne, skuteczność i bezpieczeństwo romosozumabu stosowanego podskórnie w dawce 210 mg raz w miesiącu przez 12 miesięcy oceniano w badaniu z randomizacją ARCH (2017) porównującym wnioskowaną technologię z alendronianem (70 mg/tydz., doustnie). W badaniu ARCH u kobiet w średnim wieku 74,3 lata wykazano redukcję ryzyka nowych złamań kręgu w porównaniu z terapią alendronianem po 12 (RR 0,63; 95% CI 0,47-0,85, $p=0,003$) i 24 miesiącach obserwacji (RR 0,52; 95% CI 0,40-0,66, $p<0,001$). Obserwowano także istotne zmniejszenie ryzyka klinicznych złamań kręgow, ale bez podobnej redukcji po 12 miesiącach w odniesieniu do wszystkich złamań pozakręgowych przy istotnej redukcji dużych złamań pozakręgowych (RR 0,67; 95% CI 0,48-0,94, $p=0,02$). W badaniu ARCH wykazano różnice średnich procentowych zmian w gęstości mineralnej kości względem wartości wyjściowej na korzyść romosozumabu w czasie 12., 24., oraz 36 miesięcy leczenia w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całego biodra oraz szyjki kości udowej. Skuteczność w zakresie ryzyka złamań w czasie 36-miesięcznego leczenia dotyczyła terapii sekwencyjnej uwzględniającej podanie romosozumabu przez 12 miesięcy a następnie alendronianu przez następne 12 miesięcy w porównaniu z monoterapią alendronianem.

W badaniu STRUCTURE (2017) porównywano wnioskowaną technologię z teryparatydem podawanym podskórnie w dawce 20 μg , raz dziennie u kobiet od 50 roku życia z udokumentowanymi złamaniami (T score $\leq -2,5$), które były wcześniej leczone bisfosfonianami. Procentowy wzrost gęstości mineralnej kości biodra po 12 miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej u kobiet w średnim wieku 71,8 roku leczonych romosozumabem w porównaniu z komparatorem ($p=0,03$) z podobnym wynikiem dla pomiaru gęstość kości w odcinku lędźwiowym

kręgosłupa ($p < 0,001$) i granicznie istotnym dla pomiaru gęstości szyjki głowy kości udowej ($p = 0,052$).

Retrospektywne badania obserwacyjne porównujące romosozumab z denosumabem wskazują na korzyści z ocenianej technologii, w tym japońskie badanie z 2022 roku dokumentujące wzrost gęstości mineralnej kości mierzonych w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w kości biodrowej całej oraz jej szyjce. Prospektywne badania obserwacyjne porównujące romosozumab z denosumabem (Que 2023, Ebina 202, Ebina 2022, Kobayakawa 2021, Kobayakawa 2022, Kashii 2023, Saito 2023) także wskazują na korzyści z wnioskowanej technologii.

Przeglądy systematyczne badań przeprowadzonych u osób z osteoporozą o różnym ryzyku złamań (Ayers 2023, Handel 2023, Huang 2023, Wei 2023, Shen 2022, Willems 2022, Albert 2021) wskazują na mniejsze ryzyko złamań kręgu u leczonych romosozumabem w porównaniu do placebo z podobnym lub neutralnym efektem w porównaniu z alendronianem i denosumabem.

Dotąd nie opublikowano badań z randomizacją bezpośrednio porównujących romosozumab z denosumabem czy z ryzendronianem.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej (Głuszko 2022, PTOiTr 2022, SEIOMM 2022, NOGG 2021, ACOG 2023, AACE/ACE 2020, ES 2020, SVGO 2020) jako leczenie z wyboru w analizowanym wskazaniu zalecają stosowanie romosozumabu, a alternatywą są teryparatyd lub abaloparatyd. Polskie zalecenia z 2022 roku rekomendują u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka złamań leki anaboliczne, uznając romosozumab za najskuteczniejszy lek w zapobieganiu ponownemu złamaniu osteoporotycznym. Romosozumab stosuje się do 12 miesięcy, a po tym czasie konieczne jest włączenie leków antyresorpcyjnych tj. bisfosfonianów lub denosumabu.

Działania niepożądane romosozumabu występują dość często, ale były łagodne, obejmując najczęściej ból w miejscu iniekcji, zaczerwienienie, obrzęk, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, wysypkę, ból głowy oraz hipokalcemię i złamania kości. W badaniu ARCH nie obserwowano różnic między romosozumabem i alendronianem w częstości występowania wszystkich zgonów i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych ani zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem po 12 mies. terapii była istotnie mniejsza u leczonych romosozumabem. Podobny profil bezpieczeństwa w zakresie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych udokumentowano w przeglądach systematycznych u pacjentów leczonych romosozumabem i tych leczonych doustnymi bisfosfonianami lub denosumabem. W badaniu ARCH częściej obserwowano zawały serca w 12-miesięcznej obserwacji i udar mózgu w ciągu 36 miesięcy (poważne incydenty sercowo-naczyniowe występowały ogółem u 2,5% chorych w grupie romosozumabu

w porównaniu z 1,9% w grupie alendronianu). Wg ChPL przeciwwskazaniem do stosowania romosozumabu jest przebyty zawał serca lub udar mózgu. FDA także umieściła ostrzeżenie dotyczące stosowania romosozumabu u pacjentów z udarem lub zawałem serca.

Problem ekonomiczny

Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie romosozumabu w porównaniu z komparatorami jest droższe i skuteczniejsze. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka, jednak

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej wiąże się z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ i wspólnej. Względem zarówno doustnych bisfosfonianów, jak i denosumabu, wartość wskaźnika ICUR dla romosozumabu w wariancie z RSS jest poniżej wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY). Analiza wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazuje w wariancie z RSS wzrost wydatków od do w pierwszych 5 latach refundacji.

Główne argumenty decyzji

- Romosozumab (Evenity) jest produktem leczniczym o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie w osteoporozie pomenopauzalnej o dużym ryzyku złamań, co potwierdzają aktualne wytyczne towarzystw naukowych.
- Wnioskowany program lekowy ogranicza stosowanie romosozumabu do najcięższych przypadków osteoporozy.
- Obecnie w Polsce nie są refundowane żadne leki anaboliczne zalecane do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej dużego ryzyka złamań.

Uwagi Rady

Kryteria kwalifikacji do programu powinny umożliwiać kwalifikację pacjentek, u których nie jest możliwe wiarygodne wyznaczenie T score np. po aloplastyce stawu biodrowego, a są obciążone dużym ryzykiem złamań, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«»; data ukończenia opracowania: 18 stycznia 2024 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

