



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego**

Prolia (denosumab)

**we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u
kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem
osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia
doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami
(nietolerancja) do ich stosowania**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-6/2014

Data ukończenia: kwiecień 2014 r.

Wykaz skrótów

AE – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *Adverse Event*)

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AK – Analiza Kliniczna wnioskodawcy

AW – Analiza Wnioskodawcy

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy

BL – Brak Leczenia

BMD – Gęstość mineralna kości (Bone Mineral Density)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CZN – Cena Zbytu Netto

DENO – Denosumab

DXA – Dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska

EMA – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)

HTZ – Hormonalna terapia zastępcza (Hormone replacement therapy)

i.v. – Podanie dożylnie (Intravenous)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

nd – Nie dotyczy

NS – Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (Not statistically significant)

P – Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (p-value)

p.o. – Doustne podanie leku (Per oral)

PK – Punkt Końcowy

PLC – Placebo

PTH – Parathormon (Parathormone)

Q3M – Podawanie leku co 3 miesiące (Every 3 months)

Q6M – Podawanie leku co 6 miesięcy (Every 6 months)

QW – Podawanie leku raz na tydzień (Every week)

RANK – Receptor aktywujący jądrowy czynnik NF- κ B (Receptor activator of nuclear factor NF- κ B)

RANK-Ligant (RANK-L) – Aktywator receptora aktywującego jądrowy czynnik NF- κ B (Receptor activator of nuclear factor NF- κ B-ligand)

RCT – Randomizowane Badanie Kliniczne (ang. *Randomised Clinical Trial*)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RS - ranelinian strontu

SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Event*)

SERM – Selektywny modulator receptora estrogenowego (Selective estrogen receptor modulator)

SR – ranelinian strontu

T – Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej (T-score)

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amgen sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen sp. z o.o.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	7
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka.....	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3. Ocena analizy klinicznej	13
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	13
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	13
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	25
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	25
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia wnioskodawcy.....	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
3.3.4. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej	38
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
4. Ocena analizy ekonomicznej	44
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	44
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	44
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	50
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	52
5. Ocena analizy wpływu na budżet	53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	57
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	57
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	59
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	59
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	59
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	60
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	61
9.1. Rekomendacje kliniczne	61
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	61
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	62
11. Opinie ekspertów.....	65
12. Kluczowe informacje i wnioski	69
13. Źródła.....	72
14. Załączniki	74

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

03.03.2014;MZ-PLR-460-20266-3/MKR/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Prolia (denosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml; kod EAN: 5909990761647

Wnioskowane wskazanie: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji):

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca: Amgen sp. z o.o., ul. Domaniewska 50, Tulipan House, 02-672 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Amgen Europe B.V. Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Holandia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Forsteo (teryparatyd)

1. Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holandia.

Preotact (parathormon)

1. NPS Pharma Holdings Limited Grand Canal House 1 Grand Canal Street Upper Dublin 4, Irlandia.

Protelos (ranelinian strontu)

1. Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex, Francja.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 03.03.2014 r., znak AOTM-OT-4350-6/2014, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Prolia (denosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml; kod EAN: 5909990761647 we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [redacted]
- [redacted] Analiza kliniczna. Analiza kliniczna denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [redacted]
- [redacted] Analiza ekonomiczna. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [redacted]
- [redacted] Analiza wpływu na budżet. Analiza wpływu na budżet płatnika denosumabu w leczeniu pierwotnej osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. [redacted]
- [redacted] Analiza racjonalizacyjna. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [redacted]

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań, pismem z dnia 07.04.2014 r., znak AOTM-OT-4350-6(3)/TI/2014 poinformowano o tym Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 08.04.2014 r., znak MZ-PLR-460-20266-4/MKR/14, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 25.04.2013, znak MZ-PLR-460-16324-89/JM/14, przekazano do Agencji uzupełnione analizy, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [redacted]
- [redacted]. Porównanie denosumabu z ranelinianem strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [redacted]
- [redacted] Analiza ekonomiczna. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [redacted]
- [redacted] Analiza wpływu na budżet. Analiza wpływu na budżet płatnika denosumabu w leczeniu pierwotnej osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. [redacted]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja / Opinia Prezesa Agencji
Prolia (denosumab) we wskazaniu: osteoporoza u pacjentek powyżej 65 roku życia ze stwierdzoną pierwotną		

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja / Opinia Prezesa Agencji
osteoporozą pomenopauzalną (T score \leq - 2,5 mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów		
Stanowisko RK/RP nr 34/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Prolia (denosumab) we wskazaniu: osteoporoza u pacjentek powyżej 65 roku życia ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T score \leq -2,5 mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów, przy 30% odpłatności pacjenta.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady Konsultacyjnej efektywność kliniczna leku denosumab w zapobieganiu złamaniom jest dobrze udokumentowana. Pozytywne wyniki przedstawionych badań naukowych są dodatkowo uwiarygodnione dobrze wyjaśnionym mechanizmem działania leku, obejmującym wpływ na kość beleczkową i korową. Rada wzięła pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, które powinny być stosowane we wtórnej prewencji złamań u pacjentek z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów lub u których leczenie bisfosfonianami okazało się nieskuteczne.</p> <p>Rada uważa również, że istotną zaletą denosumabu jest możliwość dogodnego dla pacjentek podawania podskórnego raz na pół roku, co zwiększa szansę na stosowanie się do zaleceń dawkowania i na powodzenia terapii u pacjentek w większości obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi i koniecznością przyjmowania znacznej ilości leków doustnych. Koszt denosumabu jest niższy od terapii alternatywnych o potwierdzonej skuteczności (teryparatyd i ranelinian strontu), ponadto leczenie denosumabem jest opłacalne w porównaniu z zaprzestaniem leczenia (brak leczenia, ze względów finansowych, stanowi aktualną praktykę w przypadku wielu pacjentek, u których nie mogą być stosowane doustne bisfosfoniany) (Stanowisko nr 34/2011)</p>	Brak

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/ Opinia Prezesa Agencji
Protelos (ranelinian strontu) we wskazaniu: leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-Score mniejsze lub równe 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.		
Stanowisko RK/RP nr 60/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. Rekom. Prezesa AOTM nr 41/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Protelos (ranelinian strontu) Kod EAN 5909990002085 jako świadczenia gwarantowanego we wskazaniu „Leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-Score mniejsze lub równe 2,5 mierzone metodą DXE), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania bisfosfonianów. Rada sugeruje stosowanie doustnych form ranelinianu strontu (2g, 28 saszetek) przy 30% odpłatności pacjentki. Rada sugeruje finansowanie w ramach wspólnej grupy limitowej wraz z denosumabem. Rada uważa instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p>Uzasadnienie: w opinii Rady Przejrzystości efektywność kliniczna Protelosu jest udowodniona</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Protelos (ranelinian strontu) we wskazaniu: leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Protelos (ranelinian strontu) we wnioskowanym wskazaniu, z sugestią umieszczenia we wspólnej grupie limitowej wraz z denosumabem (komparatorem o tym samym wskazaniu refundacyjnym) oraz z 30% poziomem odpłatności dla pacjenta.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/ Opinia Prezesa Agencji
	i wydaje się być zbliżona do skuteczności denosumabu.	Objęcie wnioskowanej technologii finansowaniem ze środków publicznych zwiększy dostępność do skutecznych terapii szczególnie tych pacjentek, których dotychczasowe możliwości leczenia ograniczone były przez nietolerancję lub niepowodzenie zastosowanej opcji terapeutycznej.
Preotact (parathormon) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań		
Stanowisko RK nr 60/18/2010 z dnia 6 września 2010 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Preotact (parathormon) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań. Uzasadnienie: Brak jest obecnie jednoznacznych danych na wpływ parathormonu na występowanie złamań pozakręgowych, a więc głównej przyczyny śmiertelności w osteoporozie, natomiast istnieją uzasadnione podejrzenia wobec bezpieczeństwa stosowania tego preparatu. Wobec powyższych, Rada nie rekomenduje finansowania preparatu Preotact ze środków publicznych (Stanowisko nr 60/18/2010)	Brak
Protelos (ranelinian strontu) we wskazaniu: leczenie osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 roku życia		
Uchwała nr 46/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w ramach wykazów leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Ranelinian strontu jest lekiem o udowodnionym działaniu zmniejszającym częstość złamań u kobiet z osteoporozą. Jego efektywność jest podobna do bisfosfonianów, ale badania jego skuteczności i bezpieczeństwa mogły być przeprowadzone przez względnie krótki okres (5 lat). Lek jest mniej efektywny kosztowo niż stosowane obecnie w Polsce doustne bisfosfoniany.	Brak
Forsteo (teryparatyd) w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej		
Uchwała nr 24/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych teryparatydu w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej, w ramach wnioskowanego programu terapeutycznego NFZ. <u>Uzasadnienie:</u> 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	Brak

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/ Opinia Prezesa Agencji
	finansowania teryparatydu ze środków publicznych (Uchwała nr 24/07/2008)	

2.4. Problem zdrowotny

Osteoporoza jest chorobą tkanki kostnej, charakteryzującą się obniżeniem jej masy i jakości, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej szkieletu i większej podatności na złamania. Najczęściej dochodzi do złamań kręgow, które są przyczyną obniżenia wzrostu i deformacji sylwetki związanych z pogłębieniem kifozy piersiowej, a także zmniejszenia pojemności płuc, utrudnienia odpływu żylnego z dolnej połowy ciała i wzrostu śmiertelności. Spośród złamań pozakręgowych, do których zalicza się te dotyczące piszczeli, kości promieniowej, ramieniowej, udowej, żeber i miednicy, **najgroźniejsze są złamania bliższego odcinka kości udowej** (Meunier 2003).

Podstawą rozpoznania osteoporozy wg WHO jest pomiar gęstości mineralnej kości (BMD) bliższego końca kości udowej (BKKU) za pomocą densytometrii. Często pomiaru BMD dokonuje się również w obrębie całej kości udowej lub dla odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Badanie to pozwala na określenie wskaźnika T-score, który stanowi liczbę odchyień standardowych od normy, czyli wartości średniej uzyskanej przez młodą, dorosłą kobietę. Kryteria rozpoznawania osteoporozy wg WHO umożliwiają następujące rozróżnienie:

- wartości prawidłowe: powyżej -1 SD,
- osteopenia: -1 do -2,5 SD,
- osteoporoza: poniżej -2,5 SD,
- osteoporoza zaawansowana: poniżej -2,5 SD oraz obecność złamań osteoporotycznych.

W diagnostyce osteoporozy wykorzystuje się również badania radiologiczne i laboratoryjne (m.in. poziom markerów obrotu kostnego), jednak najczęściej pierwszym objawem są złamania niskoenergetyczne (Lorenc 2011, Kanis 2008). Wystąpienie złamania osteoporotycznego kręgosłupa lub BKKU jest bezwzględnym wskazaniem do wdrożenia leczenia. U chorych bez udokumentowanych złamań niskoenergetycznych podstawę decyzji postępowania terapeutycznego stanowi ocena 10-letniego ryzyka złamań algorytmem FRAX (Lorenc 2011).

Dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10 M80.X (osteoporozy ze złamaniem patologicznym) powyżej 60 roku życia, na podstawie danych NFZ.

Rok	Liczba pacjentów w wieku powyżej 60 lat z rozpoznaniem M80
2012	68911
2013	67877

Osteoporoza może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Rozpoznanie osteoporozy wtórnej dotyczy wszystkich osób z osteoporozą, u których ustalono inną przyczynę choroby niż wiek i zaburzenia w gospodarce hormonów płciowych.

Populacja wnioskowana dotyczy kobiet cierpiących na osteoporozę pomenopauzalną, która jest jednym z rodzajów osteoporozy pierwotnej (inwolucyjnej). Osteoporoza pomenopauzalna związana jest z zaburzeniami gospodarki hormonów płciowych z następczym nadmiernym indukowaniem aktywności osteoklastów. W jej przebiegu dochodzi najczęściej do złamań kręgow i dalszego odcinka kości przedramienia (Meunier 2003, Reginster 2005).

Postępowanie terapeutyczne w przypadku osteoporozy obejmuje leczenie nefarmakologiczne, do którego zalicza się zwiększanie wytrzymałości kości poprzez odpowiednią dietę, ekspozycję na promieniowanie słoneczne lub suplementację witaminy D i wapnia, rehabilitację i zapobieganie upadkom oraz leczenie farmakologiczne. Farmakoterapia w osteoporozie uwzględnia stosowanie leków, których mechanizm działania ukierunkowany jest na hamowanie resorpcji, intensyfikację kościotworzenia lub stanowi kombinację

obu tych działań (AK). W pierwszej kolejności wykorzystuje się zazwyczaj doustne bifosfoniany. Bifosfoniany podawane doustnie ze względu na swoje właściwości mogą być źle tolerowane przez pacjentki, wówczas zaleca się podawanie postaci dożylnych (szczegóły odnośnie rekomendowanych sposobów leczenia osteoporozy przedstawione są w pkt. 3.1.1).

We wniosku refundacyjnym wskazano populację węższą niż cała populacja kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – mają to być kobiety, u których wykazano niepowodzenie leczenia bifosfonianami lub nietolerancję po podaniu doustnych bifosfonianów. Analitycy AOTM zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o sprecyzowanie terminu niepowodzenie terapii bifosfonianami. W odpowiedziach najczęściej wskazywano na pojawienie się nowych złamań, spadek BMD i pogorszenie obrazu markerów obrotu kostnego. Niekiedy eksperci odnosili się do działań niepożądanych bifosfonianów, które zmuszają do ich odstawienia.

Liczebność populacji wnioskowanej dla kolejnych lat po ewentualnym objęciu Proli refundacją szacowana jest w Analizie wpływu na budżet, a ocena tych szacowań przedstawiona jest w pkt. 5 niniejszej analizy.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, opakowanie, kod EAN	Prolia 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 5909990761647
Substancja czynna	Denosumab
Droga podania	Do podawania podskórnego.
Mechanizm działania	Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając aktywacji jego receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości beleczkowej.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26 maja 2010
Wnioskowane wskazanie	Osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania	Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra. Leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu Prolia wynosi 60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy w udo, brzuch lub ramię. Pacjenci muszą otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D.
Przeciwwskazania	Hipokalcemia. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek (dla dostosowania pH), sorbitol (E 420), woda do wstrzykiwań.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Denosumab (Prolia®) jest lekiem obecnie refundowanym w ramach wykazu leków refundowanych u kobiet w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone

metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. Proponowane zmiany w populacji docelowej obejmują wiek pacjentek (wiek graniczny wynoszący 60 lat) oraz typ przebytego w historii złamania (dowolne złamanie osteoporotyczne).

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: leczenie farmakologiczne osteoporozy pomenopauzalnej zalicza się bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, kwasy ibandronowy i zoledronowy), raloksyfen, parathormon i analogi parathormonu (teryparatyd) oraz ranelinian strontu oraz denosumab. Wykazano, że wszystkie ww. interwencje, stosowane łącznie z suplementacją wapnia i witaminy D zmniejszają ryzyko złamań kręgowych. Dodatkowo niektóre zmniejszają ryzyko złamań pozakręgowych.

Analizując wytyczne leczenia szczególną uwagę należy zwrócić na status rejestracyjny dwóch leków:

- wnioskowanego – denosumabu – dopuszczonego do obrotu:
 - w Unii Europejskiej – 26.05.2010r.
 - w USA – 02.06.2010r.
 - w Kanadzie – 06.08.2010r.
 - w Australii – 22.06.2010r.
- potencjalnego komparatora (pozytywna rekomendacja AOTM) – ranelinianu strontu – dopuszczonego do obrotu:
 - w Unii Europejskiej – 09.2004r.
 - w Australii – 2005r.
 - w USA i w Kanadzie: niedopuszczony do obrotu

Wobec powyższego należy szczególnie zwrócić uwagę na rekomendacje odnoszące się do stosowania denosumabu oraz ranelinianu strontu w osteoporozie pomenopauzalnej.

Zestawienie najważniejszych rekomendacji klinicznych (wyszukanych przez wnioskodawcę i dodatkowo analityków Agencji) przedstawiono w tabeli nr 6. Z kolei w tabeli nr 7 znajduje się przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych, a w tabeli nr 8 - przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 6. Przegląd rekomendacji klinicznych

Kraj/ region	Organizacja/ rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Wiele organizacji 2011 (aktualizacja w 2013) ¹	<p>Pacjentki w wieku >65 lat ze świeżym lub przebyłym złamaniem niskoenergetycznym kwalifikują się do podjęcia farmakoterapii niezależnie od oceny ryzyka złamania za pomocą algorytmu FRAX i wskaźnika T; pamiętać należy jedynie o wykluczeniu osteoporozy wtórnej.</p> <p>Na podstawie rekomendacji subpopulację pacjentek objętą wnioskiem refundacyjnym dzieli się w praktyce na dwie kategorie o następującym postępowaniu [w nawiasie kwadratowym - siła rekomendacji]:</p> <p>jeżeli leczenie bifosfonianami doustnymi jest przeciwwskazane lub nietolerowane, ale nie ma przeciwwskazań do stosowania bifosfonianów dożylnie, należy podawać preparaty dożylnie ibandronian [A] lub zoledronian [A]</p> <p>jeżeli są przeciwwskazania do stosowania wszystkich bifosfonianów lub leczenie bifosfonianami okazało się nieskuteczne, należy zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • denosumab [A] - zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek lub u chorych z niskim tempem metabolizmu kostnego • ranelinian strontu [B] - udokumentowana skuteczność w osteoporozie w szerokim przedziale wiekowym, może być leczeniem I linii po 80 r.ż. a w kolejnej linii leczenia: • raloksyfen [B] - do rozważenia przy mniejszym ryzyku złamania, nie zmniejsza ryzyka złamań pozakręgowych, można stosować w hiperlipidemii i w stanach zwiększonego ryzyka raka piersi, zwiększa ryzyko zakrzepicy i zatorowości • kalcytoninę (ma działanie przeciwbólowe - przydatne w pierwszych dniach po złamaniach kręgow (doraźnie) i w przypadkach bólów przewlekłych; zmniejsza częstość złamań kręgow, nie zmieniając ryzyka złamań pozakręgowych) • analogi parathormonu (teryparatyd i rhPTH1-84) [D] - skutecznie redukują ryzyko złamań wszelkich lokalizacji w przebiegu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie, ale ze względów bezpieczeństwa FDA i EMA zalecają odstawić po co najwyżej 24 m-cach, konieczne jest kontynuowanie leczenia lekiem antyresorpcyjnym • hormonalne leczenie zastępcze [B] - może zapobiegać osteoporozie i złamaniom, ale osteoporoza nie jest podstawowym wskazaniem do jego wdrożenia
Polska	Krajowy konsultant 2012 ²	<p>Poza leczeniem farmakologicznym, terapia osteoporozy powinna obejmować suplementację wapnia (dziennie dawki 800–1200 mg) i witaminy D (dziennie do 1000 IU).</p> <p>Do leków modyfikujących metabolizm kostny o skuteczności działania potwierdzonej w badaniach klinicznych zaliczono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bisfosfoniany – doustnie alendronian, ryzedronian, kwas ibandronowy, a także kwas zoledronowy stosowany dożylnie; bisfosfoniany są obecnie najczęściej stosowanymi lekami w terapii osteoporozy (w szczególności dawka tygodniowa alendronianu 70 mg lub ryzedronianu 35 mg); należy pamiętać o przestrzeganiu rygoru dawkowania przy zażywaniu tych leków doustnie, • ranelinian strontu – zażywany codziennie (doustnie); ma działanie antyresorpcyjne i kościotwórcze, • denosumab – podawany podskórnie, raz na 6 miesięcy, w porównaniu do bisfosfonianów ma silniejsze działanie antyresorpcyjne.; może być podawany również po bisfosfonianach, oraz u chorych leżących i z niewydolnością nerek, • teryparatyd/PTH – podawany podskórnie, jest zalecany w zaawansowanej osteoporozie; prowadząc do odbudowy kości wpływa na zmniejszenie ryzyka złamań zarówno kręgosłupa, jak i obwodowych, z wyłączeniem biodra, • kalcytonina – rzadko stosowana w leczeniu osteoporozy, ponieważ nie zapobiega złamaniom pozakręgowym; zaletą terapii jest możliwość podawania donosowego, u osób w których istnieją przeciwwskazania do terapii doustnej (np. bisfosfonianami); ma też udowodnione działanie przeciwbólowe, • raloksyfen – zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa; ma dodatkowe działanie pozaszkieletowe (kardioprotekcyjne, zmniejszenie ryzyka nowotworów gruczołu piersiowego, brak wpływu na śluzówkę żołądka), • HTZ – nie jest leczeniem typowo przeciwzłamaniowym, ma natomiast swoje zastosowanie w leczeniu powikłań menopauzy; oceny zasadności stosowania HTZ powinien dokonywać ginekolog.

¹ Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne, Polskie Kolegium Osteoporozy, Polskie Lekarskie Towarzystwo Radiologiczne (Sekcja Densytometryczna), Polskie Towarzystwo Andropauzy i Menopauzy, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej, Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Polskie Towarzystwo Gerontologiczne, Polskie Towarzystwo Medycyny Prewencyjnej i Przeciwstarzeniowej, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, Polskie Towarzystwo Ortopedii i Traumatologii, Polskie Towarzystwo Rehabilitacji, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stowarzyszenie Entuzjastów Zdrowej Kości z Konieczności (STENKO), Konsultanci Krajowi d/s chorób wewnętrznych, diabetologii, endokrynologii, gastroenterologii, geriatrici, medycyny rodzinnej, ortopedii i traumatologii, położnictwa i ginekologii, rehabilitacji medycznej, reumatologii, zdrowia publicznego.

² Wytyczne Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego. Opracowano na podstawie zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF), Europejskiej Federacji Towarzystw Ortopedycznych (EFORT), British Orthopaedic Association (BOA), Amerykańskiej Akademii Chirurgów Ortopedycznych (AAOS) oraz współczesnego piśmiennictwa.

Kraj/ region	Organizacja/ rok	Rekomendowane interwencje																																	
Europa	ESCEO/IOF 2012/2013	<p>Autorzy wytycznych podkreślają, że celowo używają określenia 'guidance', a nie 'guidelines', gdyż w zamierzeniu ma to być spis argumentów mogących być podstawą tworzenia zaleceń krajowych. Stąd też wytyczne te w ogóle nie mają formy algorytmu postępowania, a raczej tradycyjnego przeglądu.</p> <p>Za leki najczęściej stosowane w terapii osteoporozy pomenopauzalnej uznano:</p> <p>raloksyfen</p> <p>bisfosfoniany: kwas alendronowy, ibandronowy, ryzedronowy i zolendronowy</p> <p>parathormon i jego pochodne</p> <p>ranelinian strontu</p> <p>do niedawna także hormonalną terapię zastępczą</p> <p>Autorzy nie wskazują, które z nich powinny być preferowane w kolejnych liniach leczenia, lecz przedstawiają ich rozmaite cechy, w tym skuteczność w zapobieganiu różnym złamaniom:</p> <p>u kobiet z przebytymi złamaniami kręgowymi</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ częstość kolejnych takich złamań zmniejszają wszystkie w/w leki ◦ częstość kolejnych złamań pozakręgowych zmniejszają: alendronian, ryzedronian, (a wg analizy post-hoc także ibandronian) zolendronian, ranelinian strontu i teryparatyd, a być może denosumab <p>u kobiet nie mających złamań kręgowych</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ ryzyko złamań kręgowych ograniczają: alendronian, ryzedronian, zolendronian, raloksyfen, ranelinian strontu, denosumab ◦ ryzyko złamań pozakręgowych ograniczają tylko ranelinian strontu i denosumab <p>Można wnioskować, że w subpopulacji pacjentek wskazanej we wniosku zastosowanie będą mieć przede wszystkim się (bez preferencji):</p> <p>ranelinian strontu</p> <p>denosumab</p> <p>pochodne parathormonu (z ograniczeniem podawania do co najwyżej 2 lat)</p> <p>zolendronian lub ew. ibandronian</p>																																	
Wielka Brytania oraz USA	NOGG 2013 oraz ICSI 2013	<p>Brytyjskie rekomendacje NOGG oraz amerykańskie rekomendacje ICSI zostały przedstawione razem ze względu na zbieżność zawartych w nich zaleceń. Rekomendacje dotyczące głównych metod leczenia osteoporozy oparte są na wysokiej jakości dowodach naukowych bazujących na przeglądach systematycznych lub na wynkach randomizowanych badań klinicznych.</p> <table border="1" data-bbox="461 879 2130 1428"> <thead> <tr> <th data-bbox="461 879 779 1002" rowspan="2">Lek</th> <th colspan="3" data-bbox="786 879 1104 922">Zapobieganie złamaniom^a</th> <th data-bbox="1111 879 2130 1002" rowspan="2">Wskazania</th> </tr> <tr> <th data-bbox="786 927 880 1002">Kręgi</th> <th data-bbox="887 927 1003 1002">Inne niż kręgi</th> <th data-bbox="1010 927 1104 1002">Biodro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="461 1007 779 1074">Alendronian</td> <td data-bbox="786 1007 880 1074">+++</td> <td data-bbox="887 1007 1003 1074">++</td> <td data-bbox="1010 1007 1104 1074">+++</td> <td data-bbox="1111 1007 2130 1074">Leczenie i prewencja osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet oraz leczenie osteoporozy indukowanej przyjmowaniem gl kokortykoidów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1078 779 1145">Etydronian^b</td> <td colspan="3" data-bbox="786 1078 1104 1145">bd</td> <td data-bbox="1111 1078 2130 1145">Leczenie i prewencja osteoporozy pomenopauzalnej oraz osteoporozy indukowanej przyjmowaniem glikokortykoidów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1150 779 1233">Kwas ibandronowy</td> <td data-bbox="786 1150 880 1233">+++</td> <td data-bbox="887 1150 1003 1233">+</td> <td data-bbox="1010 1150 1104 1233">-</td> <td data-bbox="1111 1150 2130 1233">Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamania. Dwie postacie leku: doustna lub wlew dożylny.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1238 779 1329">Ryzedronian</td> <td data-bbox="786 1238 880 1329">+++</td> <td data-bbox="887 1238 1003 1329">++</td> <td data-bbox="1010 1238 1104 1329">+++</td> <td data-bbox="1111 1238 2130 1329">Prewencja i leczenie pomenopauzalnej osteoporozy celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgow oraz bioder. Jest także rekomendowany w prewencji osteoporozy indukowanej glikokortykoidami u kobiet po menopauzie.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1334 779 1428">Kwas zoledronowy</td> <td data-bbox="786 1334 880 1428">+++</td> <td data-bbox="887 1334 1003 1428">++</td> <td data-bbox="1010 1334 1104 1428">++</td> <td data-bbox="1111 1334 2130 1428">Leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania, oraz tych u których wystąpiło wcześniejsze złamanie. Zapobieganie osteoporozie indukowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykoidów.</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Zapobieganie złamaniom ^a			Wskazania	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro	Alendronian	+++	++	+++	Leczenie i prewencja osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet oraz leczenie osteoporozy indukowanej przyjmowaniem gl kokortykoidów	Etydronian ^b	bd			Leczenie i prewencja osteoporozy pomenopauzalnej oraz osteoporozy indukowanej przyjmowaniem glikokortykoidów	Kwas ibandronowy	+++	+	-	Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamania. Dwie postacie leku: doustna lub wlew dożylny.	Ryzedronian	+++	++	+++	Prewencja i leczenie pomenopauzalnej osteoporozy celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgow oraz bioder. Jest także rekomendowany w prewencji osteoporozy indukowanej glikokortykoidami u kobiet po menopauzie.	Kwas zoledronowy	+++	++	++	Leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania, oraz tych u których wystąpiło wcześniejsze złamanie. Zapobieganie osteoporozie indukowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykoidów.
Lek	Zapobieganie złamaniom ^a			Wskazania																															
	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro																																
Alendronian	+++	++	+++	Leczenie i prewencja osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet oraz leczenie osteoporozy indukowanej przyjmowaniem gl kokortykoidów																															
Etydronian ^b	bd			Leczenie i prewencja osteoporozy pomenopauzalnej oraz osteoporozy indukowanej przyjmowaniem glikokortykoidów																															
Kwas ibandronowy	+++	+	-	Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamania. Dwie postacie leku: doustna lub wlew dożylny.																															
Ryzedronian	+++	++	+++	Prewencja i leczenie pomenopauzalnej osteoporozy celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgow oraz bioder. Jest także rekomendowany w prewencji osteoporozy indukowanej glikokortykoidami u kobiet po menopauzie.																															
Kwas zoledronowy	+++	++	++	Leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania, oraz tych u których wystąpiło wcześniejsze złamanie. Zapobieganie osteoporozie indukowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykoidów.																															

Kraj/ region	Organizacja/ rok	Rekomendowane interwencje				
		Denosumab	+++	+	++	Leczenie osteoporozy u pacjentek po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania.
		Raloksyfen	+++/++ ^d	-	-	Prewencja i leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.
		Ranelinian strontu^b	Bd (lek niedostępny w USA ^e)			Leczenie osteoporozy u pacjentek po menopauzie celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i biodra. CHMP ^e rekomenduje ten lek do zastosowania ty ko w przypadku ciężkiej postaci osteoporozy z wysokim ryzykiem złamań.
		Teryparatyd	+++	+++	bd	Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamania, oraz osteoporozy wywołanej długotrwałym stosowaniem glikokortykoidów. Czas trwania leczenia jest ograniczony do 18 miesięcy.
		Parathormon	bd w rekomendacjach ICSI			Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamania. Lek ten może być stosowany w pierwszej linii u pacjentów z największym zagrożeniem wystąpienia złamania ^c .
		Hormonalna terapia zastępcza (Estrogen^c)	+++	++	+++	Niektóre spośród HTZ składających się z estrogenu lub estrogenu i progesteronu są rekomendowane w zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamania ^b . Nie jest rekomendowany w leczeniu i prewencji osteoporozy w pierwszej linii. Powinien być stosowany w prewencji osteoporozy ty ko u kobiet ze znacznym ryzykiem rozwinięcia tej choroby, nie mogących przyjmować innych terapii ^c .
		Kalcytonina	+	-	-	Leczenie osteoporozy u kobiet przynajmniej 5 lat po menopauzie i z niskim wskaźnikiem masy kości w stosunku do zdrowych kobiet przed menopauzą ^c .
		Kalcytriol	bd w rekomendacjach ICSI			Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej.



a) Ocena skuteczności wg ICSI: „+++” - >50% redukcji, „++” – 40–50% redukcji, „+” - <40% redukcji.
b) Dane z wytycznych NOGG.
c) Dane z wytycznych ICSI.
d) Kobiety bez wcześniejszych złamań/kobiety ze złamaniami.
e) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Kraj/ region	Organizacja/ rok	Rekomendowane interwencje
USA	NOF 2013	<p>NOF zaleca rozpoczęcie farmakologicznego leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie w wieku ≥ 50 lat, spełniających następujące kryteria: złamanie kręgosłupa (objawowe lub nieujawnione) lub złamanie biodra (prewencja wtórna), wynik badania DXA biodra lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa (wskaźnik $T \leq -2,5$), niska masa kości (osteopenia) i 10-letnie ryzyko złamania biodra $\geq 3\%$ lub 10-letnie ryzyko innych głównych złamań osteoporotycznych $\geq 20\%$; preferencje pacjenta mogą wskazywać na rozpoczęcie leczenia w przypadku wartości prawdopodobieństwa wystąpienia złamania w ciągu 10 lat niższych lub wyższych niż wymienione powyżej. Zapewnienie odpowiedniego spożycia wapnia i witaminy D jest rekomendowane dla wszystkich pacjentów z osteoporozą, celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań. Zastosowanie suplementów diety może zostać rozważone w przypadku niedoboru zawartości obu substancji w diecie (zalecana dzienna dawka wapnia: 1200 mg u kobiet powyżej 51 r.ż., zalecana dzienna dawka witaminy D to 800–1000 IU u osób powyżej 50 r.ż.).</p> <p><u>Wytyczne NOF zawierają wskazania do stosowania leków zatwierdzonych przez FDA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -bisfosfoniany (alendronian, alendronian w połączeniu z witaminą D, kwas ibandronowy (forma doustna i do wlewu dożylnego), ryzedronian, kwas zoledronowy), -denosumab, -kalcytonina, -estrogeny (estrogeny lub dwuskładnikowa terapia hormonalna), -raloksyfen, -teryparatyd. <p><u>NOF nie opowiada się za stosowaniem leków niezatwierdzonych przez FDA (kalcytriol, genisteina; PTH (1-84), fluorek sodu, ranelinian strontu, tibolon), w tym także niektórych bisfosfonianów (etydronian, pamidronian, tiludronian).</u></p>
Francja	HAS 2012	<p><u>W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku</u> wytyczne francuskie zalecają zróżnicowane postępowanie w poszczególnych podkategoriach [w nawiasie siła rekomendacji] :</p> <p>złamanie >1 kręgu - teryparatyd [A] złamanie 1 kręgu - jeden z poniższych leków, bez preferencji [A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ teryparatyd ◦ denosumab ◦ bandronian (tylko w przypadkach niskiego ryzyka złamań obwodowych) ◦ raloksyfen (tylko w przypadkach niskiego ryzyka złamań obwodowych) ◦ ranelinian strontu ◦ zolendronian <p>złamanie BKKU - zolendronian [A] (oczywiście o ile nie ma przeciwwskazań) pozostałe ciężkie złamanie pozakręgowo - jeden z poniższych leków, bez preferencji [A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ denosumab ◦ ranelinian strontu ◦ teryparatyd ◦ zolendronian <p>nieciężkie złamanie pozakręgowo - zaleca się określenie BMD [A] i jeśli $T \leq -3.0$ SD, zalecana jest farmakoterapia [A], a w pozostałych przypadkach i podjęciu farmakoterapii decyduje wynik FRAX, z granicą zależną od wieku [konsensus] - w farmakoterapii stosuje się (bez preferencji) [A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ denosumab ◦ raloksyfen (tylko w przypadkach niskiego ryzyka złamań obwodowych) ◦ bandronian (tylko w przypadkach niskiego ryzyka złamań obwodowych) ◦ ranelinian strontu ◦ teryparatyd, ◦ zolendronian ◦ i ew. hormonalną terapię zastępczą, jeśli inne opcje zawiodą (chyba że pacjentka ma 50-60 lat i objawy nasilonej menopauzy, wtedy HTZ stosuje się z innych wskazań)
Wielka Brytania	NICE 2011	<p><u>W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku</u> zastosowanie wg NICE mieć będzie III i IV linia leczenia:</p> <p>W razie nietolerancji lub przeciwwskazaniach do podania alendronianu oraz ryzedronianu lub etydronianu (I i II linia leczenia) zaleca się zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ ranelinianu strontu lub raloksyfenu - pod warunkiem, że wskaźnik T jest mniejszy niż wartość graniczna dla danego wieku i liczby czynników ryzyka (1 a bo 2 albo 3 i więcej) przedstawiona poniżej: <ul style="list-style-type: none"> - 65-69 lat: -4.0 albo -3.5 albo -3.0 - 70-74 lat: -3.0 albo -3.0 albo -2.5

Kraj/ region	Organizacja/ rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> - >75 lat: -3.0 albo -2.5 a bo -2.5 o denosumabu zamiast ranelinianu strontu lub raloksyfenu - wystarczającym wskazaniem do podania denosumabu jest zwiększone ryzyko złamania; za czynniki zwiększenia ryzyka uznaje się w tym przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - złamania BKKU w wywiadzie rodzinnym - spożycie alkoholu > 40g/24h - współistnienie reumatoidalnego zapalenia stawów o teryparatydu - w przypadku nietolerancji ranelinianu strontu lub raloksyfenu : <p>W razie nieskuteczności leczenia bifosfonianami (nowe złamanie niskoenergetyczne po 12 miesiącach terapii ORAZ obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach terapii) zaleca się podanie teryparatydu</p>
USA	AACE 2011	Wytyczne w niewielkim stopniu odnoszą się do osteoporozy i nie uwzględniają ani denosumabu, ani ranelinianu strontu . Rekomendowane jest rozważenie zastosowania: HTZ, wybiórczych modulatorów receptora estrogenowego (SERM; w tym raloksyfenu), bifosfonianów
Australia	RACPG 2010	Wytyczne dotyczą postępowania w osteoporozie u kobiet po menopauzie oraz u starszych mężczyzn. Zatwierdzono je w lutym 2010 r., a będące ich podstawą dowody zebrano w większości do maja 2009 roku. Dlatego nie objęły one stosowania denosumabu (ani ibandronianu). Farmakoterapię zaleca się głównie chorym z $T \leq -2.5$, ale nie przedstawiono algorytmu doboru leków, a jedynie zebrano argumenty za i przeciw stosowaniu każdego z nich. <u>W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku</u> rozważać należy [w nawiasie kwadratowym - siła rekomendacji]: zoledronian [A] - są mocne dowody na to, że zmniejsza ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych - terapia powinna trwać 5-10 lat [D], po czym należy ocenić stan kośćca i zdecydować o jej kontynuacji lub przerwaniu (jeśli $T > -2.5$ i nie ma nowych złamań) i rozpoczęciu systematycznego monitorowania HTZ [A] - zwiększają BMD i zmniejszają ryzyko złamań, ale równocześnie mają poważne działania niepożądane - trzeba starannie rozważyć bilans zysków i strat, a długotrwałe stosowanie nie jest zalecane raloksyfen [A] - dobre dowody na skuteczność w przypadkach, gdy głównym zagrożeniem są złamania kręgow, a inne leczenie jest źle tolerowane teryparatyd [A] - zmniejsza ryzyko złamań, zwiększa BMD, ale ze względu na wysoki koszt zastosowanie ograniczone do przypadków wysokiego ryzyka, nieskuteczności bifosfonianów lub przeciwwskazań do ich podania ranelinian strontu [A] - zmniejsza częstość kolejnych złamań u kobiet, które już doznały złamań osteoporotycznych
USA	NAMS 2010	Wytyczne nie uwzględniają ani denosumabu (jeszcze nie zarejestrowany), ani ranelinianu strontu (w ogóle nie zarejestrowany) <u>W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku refundacyjnym</u> zaleca się podawanie jednego z następujących leków: bisfosfonianów jako terapii I linii (zmniejszają ryzyko złamań kręgowych o 40-70% i pozakręgowych, w tym złamania w obrębie biodra o ok. połowę) - z następującymi zastrzeżeniami nie wynikającymi wprost z zaleceń: <ul style="list-style-type: none"> o w przypadkach nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania bifosfonianów doustnych stosować należy preparaty dożylnie (ibandronian, zoledronian) o w przypadkach ogólnych przeciwwskazań do stosowania bifosfonianów albo też niepowodzenia wcześniejszej terapii bifosfonianami należy zastosować inne leki innych leków: o teryparatydu - w terapii kobiet z bardzo dużym ryzykiem złamań (stosować <18 m-cy) o HTZ - u kobiet z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami menopauzy; u kobiet, u których objawy menopauzy są kontrolowane, można stosować HTZ w leczeniu utraty tkanki kostnej, jednak należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka jakie ze sobą niesie terapia o kalcytonina zalecana jest jako terapia kolejnej linii i opcja leczenia osteoporozy u kobiet, które są >5 lat po menopauzie; kalcytonina nie jest rekomendowana w leczeniu bólu kości z wyjątkiem bólu kości, który jest spowodowany ostrym złamaniem kompresyjnym kręgow <p>Terapie ranelinianem strontu, parathormonem 1-84 i denosumabu wzmiankowano jako technologie, których na razie nie można rekomendować ani odradzać ze względu na niedostateczną ilość danych.</p>

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. Paweł Małyk Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu</p>	<p>Brak alternatywy finansowanej ze środków publicznych, ponieważ chore te nie mogą być leczone bisfosfonianami ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję bądź nieskuteczność. Spośród leków nierefundowanych pewna alternatywę może stanowić teryparatyd, ranelinian strontu i raloksyfen.</p>	<p>Nierefundowane: teryparatyd, ranelinian strontu, raloksyfen.</p>	<p>Teryparatyd (Forsteo) – 28 dawek do iniekcji, koszt ok. 3 000 PLN. Ranelinian strontu (Protelos) – 28 saszetek, koszt ok. 160 PLN. Denosumab – 1 dawka na 6 mies. – 860 PLN.</p>	<p>Obecnie nie ma badań klinicznych, które porównują skuteczność przeciwwłamaniową leków stosowanych w osteoporozie. W tej kwestii można odwołać się do metaanaliz. Wg. Freemantle (2012 rok) – denosumab jest skuteczniejszy w zapobieganiu nowym złamaniom kręgow w porównaniu z ranelinianem strontu, raloksyfenem, alendronianem, ryzendronianem. W badaniu FREEDOM wykazano, że denosumab w sposób statystycznie istotny zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych kręgow, złamań pozakręgowych i złamań bliższego końca kości udowej. Denosumab redukuje w porównaniu z placebo o 68% ryzyko złamań kręgow, oraz o 40% złamań biodra w populacji ogólnej pacjentek z osteoporozą w okresie 36 miesięcy obserwacji. Wydaje się, że w oparciu o przeprowadzone metaanalizy wykazano przewagę skuteczności denosumabu nad innymi preparatami zapobiegającymi rozwojowi osteoporozy.</p>	<p>We wskazaniu podanym w formularzu zalecane jest stosowanie denosumabu, ranelinianu strontu (ostatnio ograniczone ze względu na działania niepożądane), teryparatydu lub raloksyfenu, co polecają poniżej zacytowane publikacje. 1/ Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013, wydanie specjalne, Reumatologia 2013; (1): 1-44. 2/ Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. Strony krajowego konsultanta w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu i prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2012; 1(6); Vol.14, 95-101. 3/ European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int DOI 10. 1007/s00198-012-2074-y.</p>
	<p>Brak jest alternatywy finansowanej ze środków publicznych, ponieważ pacjentki te nie mogą być leczone bisfosfonianami doustnymi ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub nieskuteczność. Spośród leków nierefundowanych alternatywę może stanowić teryparatyd, ranelinian strontu i raloksyfen lub formy pozajelitowe bisfosfonianów.</p>	<p>Nierefundowany teryparatyd, ranelinian strontu i raloksyfen lub formy pozajelitowe bisfosfonianów, których koszt leczenia jest wysoki.</p>	<p>Najtańszą terapią we wskazaniu podanym w formularzu jest leczenie denosumabem. Poniżej ocena porównawcza kosztów leczenia comiesięcznego: - teryparatyd (Forsteo), 28 dawek iniekcji, ok. 3 000 zł - ranelinian strontu (Protelos), 28 saszetek, ok. 160 zł - raloksyfen (Evista) 28 tabl. ok.</p>	<p>Nie ma badań bezpośrednio porównujących skuteczność przeciwwłamaniową leków stosowanych w osteoporozie. Skuteczność względem placebo została porównana w publikacji Reginster (Reginster J I wsp. Drugs 2011; 71(1); 66-78). W badaniu FREEDOM wykazano, że denosumab w sposób statystycznie istotny zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych kręgow, złamań pozakręgowych i złamań biodra. Denosumab redukuje w porównaniu z placebo o 68% ryzyko złamań kręgow</p>	<p>We wskazaniu podanym w formularzu zalecane jest stosowanie denosumabu, ranelinianu strontu (ostatnio bardzo ograniczone ze względu na działania niepożądane co zdecydowanie zawęziło możliwość stosowania), teryparatydu lub raloksyfenu, co określają wymienione niżej publikacje. 1. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
			190 zł - denosumab (Prolia), 1 dawka (iniekcja sc 1 x na 6 m-cy) – 860 zł – koszt leczenia ½ rocznego – średnia na m-c 143zł	oraz o 40% złamań biodra w populacji ogólnej pacjentek z osteoporozą w okresie 36 miesięcy obserwacji. Wszystkie wyniki osiągnęły istotność statystyczną (Cumings I wsp., The New England Journal of Medicine. 2009; 361(8):756–765). Można odwołać się do metaanaliz. Wg Freemantle (Osteoporos Int 2012; DOI 10.1007/s00198-012-2068-9) denosumab jest lekiem skuteczniejszym w zapobieganiu nowym złamaniom kręgow w porównaniu z ranelinianem strontu, raloksyfenem, alendronianem czy rizedronianem.	w osteoporozie. Aktualizacja 2013 wydanie specjalne reumatologia. 2013; (1):1–44. 2. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. Strony krajowego konsultanta w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu i prezesa polskiego towarzystwa ortopedycznego i traumatologicznego, Ortopedia, Traumatologia Rehabilitacja 2012; 1(6); Vol. 14, 95-101 3. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women Osteoporos Int DOI 10.1007/s00198-012-2074-y
	Leczenie bisfosfonianami, witaminą D + wapń, ranelinian strontu	Bisfosfoniany wobec potencjalnej akumulacji w tkance kostnej oraz wynikającego z niego przedłużonego efektu działania.	Generyczne bisfosfoniany oraz wapń+ witamina D	Wapń z witaminą D	Bisfosfoniany przy udokumentowanych niskich wartościach BMD
	Zdecydowana większość chorych jest leczona doustnymi bisfosfonianami, których efektywność kliniczna trudna jest do oceny albowiem są to leki generyczne różnego pochodzenia. W przypadku ich nieskuteczności lub przeciwwskazań można podawać renelinian strontu. Otrzymuje to leczenia aktualnie 1000 osób, bo lek nie jest refundowany. W przypadku braku skuteczności wymienionych leków stosuje się teryparatyd (lek obecnie ostatniej szansy), który z nie zrozumiałych dla ekspertów przyczyn nie jest w Polsce w jakiegokolwiek formie refundowany.	Czy jest sens podawania leków typu generyczny bisfosfonian jeśli ten lek nie działa?	Doustne bisfosfoniany generyczne + witamina D	Denosumab, renelinian strontu i teryparatyd przy braku skuteczności innych leków i ze wskazań w niektórych osteoporozach wtórnych.	Denosumab Lorenc R i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. Medycyna Praktyczna. 2013, Wyd. Spec. 1/2013.
Prof. Andrzej Lewiński Konsultant	Ze względu na kryterium nieskuteczności leczenia bisfosfonianami lub	Leczenie ranelinianem strontu, raloksyfenem lub teryparatydem.	Ranelinian strontu (Protelos) – 1 op. (28 saszetek) – 161,82 PLN	Mało jest badań typu „head to head” porównujących skuteczność leczenia poszczególnymi lekami. W metaanalizie	W wyżej wymienionym wskazaniu rekomendowane jest stosowanie denosumabu,

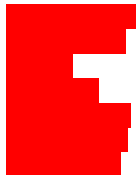
Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Krajowy w dziedzinie endokrynologii	przeciwwskazaniami do ich stosowania, alternatywną technologią medyczną do stosowania denosumabu (Prolia) może być zastosowanie ranelinianu strontu, raloksyfenu i teryparatydu. Żaden z tych leków nie znalazł się na liście leków refundowanych.		Raloksyfen (Evista) – 1 op. (28 tabletek) – 189,56 PLN Teryparatyd (Forsteo) – 1 wstrzykiwacz (28 dawek) – 2851,52 PLN Denosumab (Prolia) – 1 amp – 861,02 PLN (średnio na miesiąc – 143,50 PLN) Źródło: Indeks leków Medycyny Praktycznej	34 badań nad skutecznością leczenia różnymi lekami stwierdzono, że denosumabum (Prolia) był bardziej skuteczny niż ranelinian strontu, raloksyfen, alendronian i risedronian w zapobieganiu nowych złamań kręgowych. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2013;24(1):209-217.	ranelinianu strontu, raloksyfenu lub teryparatydu. Lorenc R, Głuszko P, Karczarewicz E, Misiorowski W, Księżopolska-Orłowska K, Franek E, Horst-Sikorska W, Jabłoński M, Jaworski M, Katra B, Męczałski B, Pluskiewicz W, Przedlacki J, Skalska A, Więcek A. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie – aktualizacja 2013. Medycyna Praktyczna, wyd. specj. Reumatologia 1/2013
	W farmakoterapii osteoporozy stosuje się obecnie w Polsce najczęściej bisfosfoniany, a poza tym raloksyfen, ranelinian strątu, kalcytoninę łososiowa oraz teryparatyd. Nie są mi znane szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentów leczonych ww. lekami w Polsce.	Objęcie refundacją Denosumabu najprawdopodobniej zastąpi całkowicie lub częściowo w zarejestrowanym wskazaniu terapię ranelinianem strontu i teryparatydem.	We wskazaniu tym najtańszą spośród dostępnych technologii terapeutycznych w Polsce jest Denosumab.	Technologią taką jest Denosumab ze względu na dobrze udokumentowaną efektywność w badaniach klinicznych (ogółem cztery RCT). Na realną skuteczność każdej terapii przewlekłej wpływa również przestrzeganie przez pacjentkę zaleceń lekarskich, które jest znacznie łatwiejsze w przypadku terapii o przedłużonym działaniu.	R. Lorenc i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011. Medycyna praktyczna: Reumatologia 2011, 1.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia

S. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Denosumab	Prolia, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1ml	1 amp.- strz.a 1 ml	5909990761647	231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne - denosumab	788,4	861,02	861,02	Osteoporoza u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe - 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami	30%	258,31

								lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów		
Alfacalcidolu m	Alfadiol, kaps. miękkie, 0,25 µg	100 kaps. (2 blist.po 50 szt.)	59099902968 28	18.1, Witamina D i jej analogi - alfakalcydol	8,53	10,44	4,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	8,84
Alfacalcidolu m	Alfadiol, kaps. miękkie, 1µg	100 kaps. (2 blist.po 50 szt.)	59099902969 27	18.1, Witamina D i jej analogi - alfakalcydol	14,05	19,20	19,20		ryczałt	10,67
Calcitoninu m*	Calcitonin 100 Jelfa, płyn do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 amp.a 1 ml	59099908084 10	86.0, Leki wpływające na gospodarkę wapniową - kalcytonina	20,52	27,28	27,28	Osteoporoza	30%	8,18

Źródło: Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (dostęp w dniu 15.04.2014)

*W przypadku preparatu zawierającego substancję czynną kalcytonina należy podkreślić, że „w dniu 19 lipca 2012 roku EMA dokonała ponownej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Działający przy EMA Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił zatwierdzenie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Według stanowiska CHMP, korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem kalcytonina nie powinna być dłużej stosowana w leczeniu tego schorzenia. Komisja Europejska wydała tę decyzję 13 lutego 2013 roku”.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146171.pdf

Dane dotyczące liczby pacjentów oraz kwoty refundacji związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Prolia, na podstawie danych NFZ.

Rok	Liczba pacjentów	Refundacja [pln]
2012	1 866	1 439 826,22
2013	3 896	3 613 227,23

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Placebo + suplementacja witaminy D oraz wapnia	<p>Ponieważ komparatory dla ocenianej interwencji powinny odpowiadać warunkom polskim, ze względu na brak refundacji w Polsce większości ocenianych substancji, jedynym potencjalnym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia w populacji docelowej wydaje się być kalcytonina dodana do suplementacji witaminy D i wapnia, a także sama suplementacja preparatami witaminy D oraz wapnia.</p> <p>W 2013 roku EMA wydała komunikat, w którym zaprezentowano wyniki ponownej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Zalecono zatwierdzenie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Uznano, że korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem leki te nie powinny być dłużej stosowane w leczeniu tego schorzenia. Producent kalcytoniny w postaci donosowej, zarejestrowanej ty ko w terapii osteoporozy, ze względu na fakt, że kalcytonina stosowana długotrwale zwiększa ryzyko nowotworów, wycofał lek z obrotu.</p> <p>Podsumowując, w kontekście obecnych, polskich warunków finansowania leczenia osteoporozy, jedynym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia, stosowanego w populacji pacjentek z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną z przeciwwskazaniami lub po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami jest placebo wraz z suplementacją witaminy D oraz wapnia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suplementacja witaminy D oraz wapnia jest stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce w leczeniu osteoporozy u kobiet (terapia standardowa), • Witamina D jest finansowana w Polsce ze środków publicznych <ul style="list-style-type: none"> ○ Preparat Alfadiol (0,25 µg i 1 µg), finansowany m.in. we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna – odpłatność ryczałtowa ○ Preparat Devisol-25, osteoporoza nie pojawia się w jego wskazaniach rejestracyjnych – odpłatność ryczałtowa <p><u>Dodatkowa uwaga AOTM</u> Ranelinian strontu, z uwagi na pozytywną rekomendację Prezesa AOTM (nr 41/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r.), mógłby zostać porównany z denosumabem w sposób pośredni w oparciu o badania RCT.</p>

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie systematycznym przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 11 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych, niewskazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające skuteczność / bezpieczeństwo denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej

Przegląd	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wnioski
Anastasilakis 2009	DENO, ALN, PLC	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa DENO	9 (3 w metaanalizie)	10 329 (360 w metaanalizie)	DENO wykazuje istotną przewagę nad PLC pod względem zmniejszania obrotu kostnego oraz zwiększania BMD. Pod względem redukcji ryzyka złamań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO a PLC i ALN. DENO istotnie zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych i ciężkich infekcji. Istnieje konieczność prowadzenia obszerniejszych badań oceniających DENO.
Bolland 2010	DENO, RYZ, RS ZLN, PLC	Ocena wpływu skutecznej terapii osteoporozy na śmiertelność	8 (10) ^c	33 090 (analiza I ^o) 39 549 (analiza II ^o) ^c	Poszczególne leki wykazują zbliżony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności (bisfosfoniany, SR, DENO). U starszych i słabych pacjentów z osteoporozą, u których występuje duże ryzyko złamań, redukcja ta wynosi około 10%.
Bridgeman 2011	DENO, PLC i ALN	Ocena farmakologii klinicznej, właściwości farmakokinetycznych, skuteczności i tolerancji na DENO w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	7 RCT (3 RCT fazy II i 4 RCT fazy III)	bd	DENO wykazuje znaczącą przewagę nad ALN pod względem zwiększania BMD w biodrze i kości promieniowej. Wykazuje też znaczącą przewagę nad PLC pod względem redukcji ilości złamań kręgowych i zwiększania BMD. DENO jest dobrze tolerowany.

Przegląd	Oceniane substancje	Cel przeglądu	Liczba badań	Liczba pacjentów	Wnioski
Freemantle 2013 ^{a,b}	DENO, ALN, TRD, RS, RLX, ZLN, IBAND (p.o.), RYZ, ETD, bisfosfoniany łącznie PLC	Porównanie skuteczności terapii stosowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej	33	bd	Wszystkie leki oprócz ETD znacząco obniżają ryzyko nowych złamań kręgowych w porównaniu z PLC. DENO, RYZ i ZLN znacząco obniżają ryzyko złamań pozakręgowych i złamań biodra, a ALN, RS i TRD znacząco zmniejszają ryzyko złamań pozakręgowych. Analiza MTC wskazała na istotną statystycznie przewagę DENO nad RS, RLX, ALN i RYZ odnośnie zapobiegania nowym złamaniom kręgowym.
Gallacher 2010	DENO, PTH (TRD), bisfosfoniany, RS, PLC	Ocena wpływu różnych terapii osteoporozy pomenopauzalnej na jakość kości	79	bd	DENO wykazuje wyraźny, szybki i utrzymujący się wpływ na resorpcję kości, który jest znacząco wyższy niż w przypadku doustnego ALN. Ponadto, w porównaniu z ALN, DENO warunkuje większy przyrost BMD i zmniejsza obrót kostny.
Gauthier 2012	DENO, ZLN, RLX, PLC	Ocena korzyści i szkód spowodowanych leczeniem pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną	6	bd	DENO oraz ZLN w porównaniu z PLC zmniejszają ryzyko wystąpienia złamań (kręgowych, pozakręgowych oraz biodra). RLX zmniejsza częstość występowania złamań kręgowych, ale może być nieskuteczny w zapobieganiu złamaniom biodra i pozakręgowym. Wszystkie leki powodują względny przyrost BMD. Brak różnic w śmiertelności oraz ogólnej częstości działań niepożądanych w stosunku do PLC.
Hopkins 2011 ^a	DENO, ALN, ETD, IBAND, RLX, RYZ, RS, TRD, ZLN, PLC	Ocena względnej skuteczności poszczególnych terapii w redukcji złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie	30	59 209	TRD, ZLN i DENO mają największe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznymi w obniżaniu ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych.
Lin 2012 ^a	DENO, ALN, PLC	Bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii DENO i ALN u kobiet po menopauzie z niską gęstością kości	4	1942	Wykazano przewagę DENO nad ALN pod względem zwiększania BMD.
Migliore 2013 ^b	DENO, ZLN, ALN, RYZ, IBAND, PLC	Ocena skuteczności w prewencji kręgowych złamań osteoporetycznych	9	31 393	Pod względem zmniejszania ilości nowych złamań, ZLN jest z największym prawdopodobieństwem najlepszą interwencją w porównaniu z PLC (52% prawdopodobieństwa), klasyfikując się tuż przed DENO (46% prawdopodobieństwa).
Silva Fernandez 2013 ^a	DENO, ALN, PLC	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa	25	bd	Terapia DENO powoduje zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych i pozakręgowych, oraz złamań biodra u kobiet z osteoporozą. DENO wykazuje przewagę odnośnie do większego i utrzymującego się wzrostu BMD i redukcji markerów obrotu kostnego w porównaniu do PLC i/lub ALN. Metaanaliza wskazała na podwyższone ryzyko infekcji układu moczowego oraz pojawienia się wyprysków w związku ze stosowaniem DENO.
von Keyserlingk 2011 ^a	DENO, PLC	Oszacowanie klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa DENO u kobiet po menopauzie z niską masą kości	4	8864	Stwierdzono przewagę DENO nad PLC pod względem znaczącej redukcji względnego ryzyka wystąpienia złamań. Brak istotnych statystycznie różnic w innych punktach końcowych. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu ryzyka poważnych działań niepożądanych.

ALN – alendronian, ETD - etydronian, IBAND – kwas ibandronowy, RLX – raloksyfen, RS – ranelinian strontu, RYZ – ryzedronian, TRD – teryparatyd, ZLN – kwas zoledronowy

a) Przegląd zawiera metaanalizę; b) Przegląd zawiera pośrednie porównanie interwencji poprzez analizę MTC (ang. Mixed treatment comparison); c) Analiza pierwszorzędowa obejmowała 8 badań, a analiza drugorzędowa 10. Do analizy pierwszorzędowej nie zostały włączone 2 badania, ze względu na zastosowaną w nich dawkę ALN na odmienną niż zatwierdzona.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) – z datą odcięcia 30 września 2013 r (PubMed, EMBASE, Cochrane Library) i 17 października 2013 r. (pozostałe bazy informacji medycznej).

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier),
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Trip Database,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- Rejestry badań klinicznych (clinicalTrials.gov, clinicaltrialsregister.eu),
- National Library of Medicine (NLM),
- WHO International Clinical Trials Registry Platform,
- Strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką leczenia osteoporozy:
 - Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada,
 - The North American Menopause Society,
 - National Osteoporosis Society,
 - International Osteoporosis Foundation,
 - American Association of Clinical Endocrinologists,
 - Osteoporosis Canada.
 - National Osteoporosis Foundation,
 - Polskie Towarzystwo Osteoartrologii,
 - European Union Geriatric Medicine Society,
 - European Calcified Tissue Society,
 - Research and Information Group on Osteoporosis,
 - The International Society for Clinical Densitometry.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) i Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia wnioskodawcy

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Interwencja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Komparatory	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Punkty końcowe	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Typ badań	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne kryteria	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Kryteria włączenia do analizy spełniło 13 publikacji, w tym: 4 RCT – DEFEND, FREEDOM, McClung 2006, Seeman 2010 (9 publikacji) porównujące denosumab (DENO) z placebo (PLC) w terapii dodanej do standardowego leczenia (suplementacja wapnia i witaminy D).

Podstawowa analiza kliniczna (4 RCT)

- DENO [60 mg] vs PLC (+ Ca + wit. D) – 1 RCT: DEFEND
- DENO [6, 14, 30, 60, 100, 210 mg] vs PLC – 1 RCT: McClung 2006
- DENO [60 mg] vs PLC (+ Ca + wit. D) / Alendronian (+ Ca + wit. D) – 1 RCT: Seeman 2010
- DENO [60 mg] vs PLC (+ Ca + wit. D) – 1 RCT: FREEDOM

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

Ponadto w ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa DENO przedstawiono wyniki pochodzące z przedłużenia badania FREEDOM i McClung 2006 (4 publikacje).

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania denosumabu (preparaty Prolia oraz Xgeva) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Populacja	Czas obserwacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Liczebność próby	Interwencje porównywane	Oceniane punkty końcowe	Metodyka i jakość badań
FREEDOM* Źródło finansowania: Amgen Inc.	Osteoporoza pomenopauzalna (populacja mieszana)	36 mies. 72 mies. [^]	Wiek 60-90 lat; BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze <-2,5; przeżyta menopauza; kobiety przyjmujące doustne bisfosfoniany przez < 3 lata mogły zostać włączone do badania po 12-mies. okresie washout.	<ul style="list-style-type: none"> • Współistniejące stany zdrowotne mogące zmieniać metabolizm kości; • stosowanie doustnych bisfosfonianów przez >3 lata; • stosowanie bisfosfonianów dożylnie, fluorku lub strontu w leczeniu osteoporozy w ciągu ostatnich 5 lat lub parathormonu lub jego pochodnych, kortykosteroidów, HTZ, SERM, tibalonu, kalcytoniny, kalcytriolu w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania; • BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze <-4 lub wcześniejsze poważne złamanie kręgowe (albo >2 umiarkowane złamania kręgowe); • poziom 25-hydroxywitaminy D <12 ng/ml. 	Grupa badana: n=3902 Grupa kontrolna: n=3906	DENO (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D vs. PLB + Ca+wit.D	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z nowymi złamaniami kręgowymi; • Drugorzędowe: • złamania pozakręgowe, • złamania szyjki kości udowej; <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowe kliniczne złamania kręgowe; • Wielokrotne morfometryczne złamania kręgowe. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>	Wieloośrodkowe RCT Podtyp: IIA
DEFEND** Źródło finansowania: Amgen Inc.	Osteoporoza pomenopauzalna (bez złamań)	24 mies.	Przeżyta menopauza; BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od -1,0 do -2,5; brak złamań w wywiadzie po 25 r.ż.; kobiety przyjmujące doustne bisfosfoniany przez >3 mies., ale <3 lata mogły zostać włączone do badania po 12-mies. okresie washout;	<ul style="list-style-type: none"> • obecna terapia lekami wpływającymi na metabolizm kości (z wyj. wapnia i suplementów wit. D); • współistniejące stany zdrowotne (z wyj. niskiej BMD) mogące zmieniać metabolizm kości; • wcześniejsza terapia doustnymi bisfosfonianami przez skumulowany okres ≥3 lat; • wcześniejsza terapia fluorkiem lub ranelinianem strontu w okresie 5 lat przed badaniem; • wcześniejsza terapia PTH lub pochodnymi PTH, steroidami, 	Grupa badana: n=166 Grupa kontrolna: n= 166	DENO (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D vs. PLB + Ca+wit.D	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana BMD w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa (met. DXA) po 24 m-cach; <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana objętościowego BMD w obrębie kości promieniowej (QCT); • procentowa zmiana BMD w obrębie biodra, szyjki kości udowej, krętarza, i całego ciała; • analiza strukturalna 	Wieloośrodkowe RCT Podtyp: IIA

Badanie	Populacja	Czas obserwacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Liczebność próby	Interwencje porównywane	Oceniane punkty końcowe	Metodyka i jakość badań
				HTZ, SERM, tibolonem, kalcytoniną lub kalcytriolem w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania.			biodra, • zmiana procentowa w BTMs; Ocena bezpieczeństwa.	
McClung 2006** Źródło finansowania: Amgen Inc.	Osteoporoza pomenopauzalna (bez złamań)	24 mies. (+ 24 mies. fazy extension) 96 mies.^	Wiek <80 lat; przeżyta menopauza; BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od -1,8 do -4,0 lub od -1,8 do -3,5 w biodrze lub szyjce kości udowej.	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza terapia bisfosfonianami w okresie 12 mies. przed bad.; • wcześniejsza terapia fluorkiem w okresie 24 mies. przed bad.; • wcześniejsza terapia tibolonem, parathormonem lub jego pochod. glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi, glikokortykosteroidami wziewnymi, sterydami anabolicznymi lub testosteronem w okresie 6 mies. przed bad.; • wcześniejsza terapia estrogenami, SERM, kalcytoniną lub kalcytriolem 3 mies. przed bad.; • nadczynność lub niedoczynność przytarczyc, nadczynność lub niedoczynność tarczycy; • hipokalcemia; 	<p>Grupa badana: DENO 60 mg Q6M: n=47</p> <p>Grupa kontrolna - PLC: n=46</p>	DENO (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D vs. PLC + Ca+wit.D	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po 12 m-cach. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana procentowa BMD wzgl. wart. początkowej w obrębie kości udowej, szyjki kości udowej, całego ciała (z wyjątkiem głowy), trzeciej dystalnej części k. promieniowej • stężenia C-telopeptydów; N-telopeptydów : wskaźnik kreatyniny; stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej; <p>Ocena bezpieczeństwa</p>	<p>Wieloośrodkowe RCT</p> <p>Podtyp: IIA</p>
Seeman 2010** Źródło finansowania: Amgen Inc.	Osteoporoza pomenopauzalna (bez złamań)	12 mies.	Wiek 50–70 lat; 2) BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze od -2,0 do -3,0; 3) możliwość wykonania badania HR-pQCT (XtremeCT) przynajmniej jednego nadgarstka.	<ul style="list-style-type: none"> • złamanie z powodu kruchości kości po 50 r.ż.; • deformacja kręgosłupa o charakterze od umiarkowanego do ciężkiego; • niedobór wit. D: [25(OH)D]<12 ng/mL (30 nmol/L); • stany modyfikujące metabolizm kostny; • przeciwwskazanie do stosowania alendronianu; • uprzednia terapia z użyciem bisfosfonianu podawanego 	<p>Grupa badana DENO 60 mg Q6M : n=83</p> <p>Grupa kontrolna ALN 70 mg QW: n=82 / PLC: n=82</p>	DENO 60 mg Q6M + Ca + wit. D vs. PLC + Ca+wit. D	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana wolumetrycznych i geometrycznych parametrów kości piszczelowej oraz kości promieniowej (BMD istoty zbitej oraz istoty gąbczastej, grubość istoty zbitej oraz istoty gąbczastej, liczba beleczek kostnych), zmiana poziomu markerów obrotu 	<p>Wieloośrodkowe RCT</p> <p>Podtyp: IIA</p>

Badanie	Populacja	Czas obserwacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Liczebność próby	Interwencje porównywane	Oceniane punkty końcowe	Metodyka i jakość badań
				dożylnie, fluoru (oprócz zabiegów stomatologicznych), ranelinianu strontu; <ul style="list-style-type: none"> • terapia z użyciem doustnych bisfosfonianów przez okres w sumie co najmniej 3 mies.; • terapia z użyciem doustnych bisfosfonianów przez okres co najmniej 1 mies., w ciągu ostatniego roku; • stosowanie bisfosfonianów w okresie 3 mies. po randomizacji; • stosowanie PTH lub pochodnej PTH w ciągu ostatniego roku; • stosowanie jakichkolwiek leków wpływających na odtwarzanie lub gęstość kości w ciągu 3 mies. po randomizacji. 			kostnego, AE	

*Populacja mieszana – kobiety w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną, bez wcześniejszych złamań lub ze złamaniami kręgowymi lub innymi osteoporotycznymi (badania, w których nie zawężano kryteriów włączenia w zależności od występowania wcześniejszych złamań, przedstawiono odsetek pacjentek z wcześniejszymi złamaniami (<100% populacji) albo w ogóle nie podano informacji odnośnie częstości złamań).

** Populacja bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych – kobiety w wieku pomenopauzalnym ze stwierdzoną osteoporozą pierwotną i bez wcześniejszych złamań kręgowych lub innych osteoporotycznych na podstawie charakterystyki wyjściowej populacji lub kryteriów włączenia / wykluczenia z badania (100% kobiet włączonych do badania).

^ Całkowity okres obserwacji włącznie z przedłużeniem badań klinicznych.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Podstawowa analiza kliniczna (4 RCT)

- McClung 2006 – wieloośrodkowe (USA) kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem. Hipoteza kliniczna: superiority (denosumab vs PLC). Badanie charakteryzowało się dość dobrą jakością, uzyskało liczbę 3-4/5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez Amgen Inc.
- DEFEND – wieloośrodkowe, międzynarodowe (Ameryka Północna), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem. Hipoteza kliniczna: superiority (denosumab vs PLC). Badanie charakteryzowało się dostateczną jakością, uzyskało liczbę 3/5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez Amgen Inc.
- FREEDOM – wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem. Hipoteza kliniczna: superiority (denosumab vs PLC). Badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, uzyskało liczbę 5/5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez Amgen Inc.
- Seeman 2010 – kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem. Hipoteza kliniczna: superiority (denosumab vs PLC / Aledronian). Badanie charakteryzowało się dość dobrą jakością, uzyskało liczbę 5/5 punktów wg skali Jadad. Badanie finansowane było przez Amgen Inc.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę

- Nie odnaleziono badań dla populacji, której charakterystyka dokładnie odpowiada populacji docelowej (kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami/nietolerancją do ich stosowania).
- Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci średniej i wartości p, błędu standardowego lub przedziału ufności, na podstawie których autorzy niniejszej analizy obliczyli wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości p / błędu standardowego / przedziału ufności i średniej, związane jest z ryzykiem błędu oszacowania.
- Dla niektórych punktów końcowych (głównie poziom BMD) w badaniach wyniki prezentowano jedynie w formie graficznej, bez podania wartości liczbowych. W takich przypadkach autorzy analizy odczytali wyniki z wykresów (w przypadku, gdy wykresy cechowały się niską jakością lub małą precyzją – rezygnowano z odczytywania wartości, gdyż wiązałoby się to ze zbyt dużym błędem odczytu).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk. Następnie wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez innego analityka, niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą.

Wyniki dla zmiennych ciągłych wyrażano w postaci średniej różnicy (MD). Wyniki metaanalizy dla punktów końcowych ciągłych przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (WMD, *weighted mean ratio*) lub standaryzowanej średniej różnicy (SMD, *standardized mean ratio*).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 13. Wyniki badań włączonych do analizy skuteczności dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	DENO*	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	DENO*	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
Występowanie złamań pozakręgowych								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	238/3902 (6%)	293/3906 (8%)	0,0106	0,81 [0,69; 0,96]	-0,01 [-0,03; -0,003]	NNT = 72 [40; 351]
DEFEND	24 mies.	bez złamań	2/164 (1%)	7/165 (4%)	bd	0,29 [0,06; 1,36]	-0,03 [-0,07; 0,005]	NS
Występowanie złamań biodra								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	26/3902 (<1%)	43/3906 (1%)	0,0362	0,61 [0,37; 0,98]	-0,004 [-0,01; 0,000]	231 [118; 5121]

* Dawka leku: 60 mg Q6M

[Redacted text block]

Odsetek pacjentek ze złamaniami pozakręgowymi

Kumulacja wyników 2 RCT FREEDOM i DEFEND dla 24-36 miesięcy okresu obserwacji wykazała, że DENO vs PLC IS zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań pozakręgowych (RR = 0,80 [0,68; 0,94]); NNT = 69 [40; 259], co oznacza, że stosując u 69 pacjentek DENO zamiast PLC przez okres 24-36 miesięcy, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia złamania pozakręgowego.

Odsetek pacjentek ze złamaniami biodra

W RCT FREEDOM wykazano, że DENO IS zmniejsza ryzyko złamań biodra vs PLC (RR = 0,61 [0,37; 0,98]); (NNT = 231 [118; 5121]), co oznacza, że stosując u 231 pacjentek DENO zamiast PLC przez 36 miesięcy, dodatkowo u jednej z nich można uniknąć wystąpienia złamania biodra.

Tabela 14. Wyniki badań włączonych do analizy skuteczności dla porównania DENO vs PLC – zmiana BMD

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	DENO		PLC		Wartość p	MD [95%CI]
			N	M (SD)	N	M (SD)		
Zmiana BMD w obrębie kości kręgosłupa								
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	43	1,3 (3,3)	39	-2,0 (3,1)	<0,001	3,30 [1,91; 4,69]
DEFEND	12 mies.	bez złamań	156	1,09 (2,96)	156	-0,81 (2,96)	<0,05	1,90 [1,24; 2,56]
	24 mies.		156	1,4 (3,19)	156	-2,1 (-3,19)	<0,0001	3,50 [2,79; 4,21]
Seeman 2010 ^a	12 mies.	bez złamań	78	1,12 (2,93) ^b	79	-2,10 (2,88) ^b	<0,001	3,22 [2,31; 4,13]
Zmiana BMD w obrębie kości promieniowej								
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	43	1,3 (3,3)	39	-2,0 (3,1)	<0,001	3,30 [1,91; 4,69]
DEFEND	12 mies.	bez złamań	156	1,09 (2,96)	156	-0,81 (2,96)	<0,05	1,90 [1,24; 2,56]
	24 mies.		156	1,4 (3,19)	156	-2,1 (-3,19)	<0,0001	3,50 [2,79; 4,21]
Seeman 2010 ^a	12 mies.	bez złamań	78	1,12 (2,93) ^b	79	-2,10 (2,88) ^b	<0,001	3,22 [2,31; 4,13]

* Dawka leku: 60 mg Q6M



Zmiana gęstości mineralnej kości w obrębie kości promieniowej

Kumulacja wyników dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z 3 RCT McClung 2006, FREEDOM i DEFEND (12-36 miesięcy) z 3 RCT McClung 2006, FREEDOM i DEFEND (12-36 miesięcy) wykazała IS różnice na korzyść DENO vs PLC w odniesieniu do zwiększenia BMD w obrębie kości promieniowej (WMD = 3,46% [2,83%; 4,09%]). Nie stwierdzono IS heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 15. Wyniki badań włączonych do analizy bezpieczeństwa dla porównania DENO vs PLC

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	DENO*	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
Występowanie działań niepożądanych								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	3605/3886 (93%)	3607/3876 (93%)	0,91	1,0 [0,98; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
McClung 2006	24 mies.	bez złamań	bd	43/46 (93%)	bd	nd	nd	nd
	12 mies.	bez złamań	39/47 (82%)	41/46 (89%)	NS	0,93 [0,79; 1,10]	-0,06 [-0,20; 0,08]	NS
DEFEND	24 mies.	bez złamań	156/164 (95%)	157/165 (95%)	1,00	1,00 [0,95; 1,05]	0,00 [-0,05; 0,05]	NS
Seeman 2010	12 mies.	bez złamań	76/83 (92%)	78/83 (94%)	bd	0,97 [0,89; 1,06]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NS
Występowanie działań niepożądanych związanych z leczeniem								
DEFEND	24 mies.	bez złamań	24/164 (15%)	20/165 (12%)	0,52	1,21 [0,69; 2,10]	0,03 [-0,05; 0,10]	NS
Seeman 2010	12 mies.	bez złamań	26/83 (31%)	32/83 (39%)	bd	0,81 [0,53; 1,23]	-0,07 [-0,22; 0,07]	NS
Występowanie ciężkich działań niepożądanych								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	1004/3886 (26%)	972/3876 (25%)	0,61	1,03 [0,95; 1,11]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
DEFEND	24 mies.	bez złamań	18/164 (11%)	9/165 (5%)	0,074	2,01 [0,93; 4,35]	0,06 [-0,004; 0,11]	NS
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	bd	2/46 (4%)	bd	nd	nd	nd
	24 mies.	bez złamań	bd	4/46 (9%)	bd	nd	nd	nd
Seeman 2010	12 mies.	bez złamań	2/83 (2%)	5/83 (6%)	bd	0,40 [0,08; 2,00]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NS

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	Populacja	DENO*	PLC	Wartość p	RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
			n/N (%)	n/N (%)				
Występowanie ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem								
DEFEND	24 mies.	bez złamań	0/164 (0%)	0/165 (0%)	nd	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
Występowanie odczynu miejscowego po iniekcji								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	33/3886 (<1%)	26/3876 (<1%)	bd	1,27 [0,76; 2,11]	0,00 [-0,002; 0,01]	NS
Występowanie infekcji								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	2055/3886 (53%)	2108/3876 (54%)	0,17	0,97 [0,93; 1,01]	-0,02 [-0,04; 0,01]	NS
DEFEND	24 mies.	bez złamań	8/164 (5%)	1/165 (<1%)	0,020	8,05 [1,02; 63,63]	0,04 [0,01; 0,08]	NNH = 24 [13; 131]
McClung 2006	12 mies.	bez złamań	bd	0/46 (<1%)	nd	nd	nd	nd
Seeman 2010	12 mies.	bez złamań	45/83 (54%)	46/83 (55%)	bd	0,98 [0,74; 1,29]	-0,01 [-0,16; 0,14]	NS
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	192/3886 (5%)	202/3876 (5%)	0,55	0,95 [0,78; 1,15]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych								
FREEDOM	36 mies.	mieszana	93/3886 (2%)	81/3876 (2%)	0,39	1,15 [0,85; 1,54]	0,00 [-0,004; 0,01]	NS
McClung 2006	24 mies.	bez złamań	1/47 (2%)	1/46 (2%)	bd	0,98 [0,06; 15,19]	0,00 [-0,06; 0,06]	NS
DEFEND	24 mies.	bez złamań	1/164 (<1%)	2/165 (1%)	1,00	0,50 [0,05; 5,49]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Seeman 2010	12 mies.	bez złamań	1/83 (1%)	1/83 (1%)	bd	1,00 [0,06; 15,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	NS

* Dawka leku: 60 mg Q6M

Odsetek pacjentek z działaniami niepożądanymi ogółem

W żadnym z 4 RCT FREEDOM, DEFEND, McClung 2006, Seeman 2010 nie stwierdzono IS różnic pod względem ryzyka występowania działań niepożądanych (DN) pomiędzy grupami. Kumulacja wyników dla 12-36 miesięcy obserwacji nie wykazała IS różnic pomiędzy DENO a PLC (RR = 1,00 [0,98; 1,01]).

Odsetek pacjentek z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem

W 2 RCT DEFEND i Seeman 2010 nie wykazano IS różnic pomiędzy DENO a PLC w odniesieniu do ryzyka występowania DN związanymi z leczeniem (RR = 0,96 [0,69; 1,35]).

Odsetek pacjentek z ciężkimi działaniami niepożądanymi

Kumulacja wyników 3 RCT FREEDOM, DEFEND i Seeman 2010 dla 12-36 miesięcy nie wykazała IS różnic pomiędzy DENO a PLC w odniesieniu do występowania ciężkich DN (RR = 1,04 [0,96; 1,12]).

Odsetek pacjentek z ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem

Występowanie ciężkich działań DN z leczeniem raportowano w RCT DEFEND. W okresie 24 miesięcy obserwacji nie odnotowano żadnego ciężkiego DN związanego z leczeniem w obu grupach.

Odsetek pacjentek z odczynem miejscowym po iniekcji

Występowanie odczynu miejscowego po iniekcji raportowano w RCT FREEDOM dla 36 miesięcy obserwacji. Nie wykazano IS różnic pomiędzy DENO i PLC (RR = 1,27 [0,76; 2,11]).

Odsetek pacjentek z infekcjami

Kumulacja wyników 2 RCT dla 12-36 miesięcy nie wykazała IS różnic pomiędzy DENO i PLC odnośnie do ryzyka infekcji (RR = 0,98 [0,94; 1,02]).

Odsetek pacjentek przerywających terapię z powodu działań niepożądanych

Przerwanie terapii z powodu DN raportowano w RCT FREEDOM dla 36 miesięcy obserwacji. Nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami (RR = 0,95 [0,78; 1,15]).

Odsetek pacjentek wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych

Kumulacja wyników dla 12-36 miesięcy obserwacji nie wykazała IS różnic pomiędzy DENO a PLC w odniesieniu do wycofania z badania z powodu DN (RR = 1,13 [0,84; 1,50]).

Porównanie denosumabu z ranelinianem strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej

Na prośbę zawartą w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2014 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012r., poz. 388) podmiot odpowiedzialny przeprowadził analizę uzupełniającą, porównującą efektywność kliniczną denosumabu z dodatkowym komparatorem (ranelinianem strontu).

Metodyka

- W ramach analizy przeszukano niesystematycznie bazy informacji medycznej (MEDLINE przez Pubmed, EMBASE) w celu identyfikacji najbardziej aktualnych opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz), w których dokonano porównania DENO vs RS w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (data przeszukania: wrzesień 2013; aktualizacja przeszukania: kwiecień 2014).

Populacja

- kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej: kobiety z osteoporozą pomenopauzalną w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Interwencja

- DENO dodany do terapii standardowej (wit. D + wapń).

Komparator/y

- RS dodany do terapii standardowej (wit. D + wapń).

Punkty końcowe

- Złamania kości.

W ramach analizy odnalezionych opracowań wtórnych podmiot odpowiedzialny uznał, że przegląd systematyczny Freemantle 2013 jest najbardziej wiarygodnym oraz najaktualniejszym dostępnym

opracowaniem wtórnym obejmującym porównanie DENO vs RS w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną.

Tabela. Wyniki porównań pośrednich dotyczących DENO vs RS – na podstawie przeglądu systematycznego Freemantle 2013

Typ złamania	Porównanie metodą Buchera RR [95% CI]	Porównanie metodą MTC RR [95% CI]
Nowe złamania kręgowo	0,45 [0,32; 0,63]	0,45 [0,29; 0,68]
Kliniczne złamanie kręgowo	0,49 [0,30; 0,80]	0,48 [0,02; 9,90]
Złamania pozakręgowo	0,93 [0,76; 1,14]	0,92 [0,61; 1,36]
Złamania biodra	0,68 [0,39; 1,19]	0,68 [0,23; 2,09]
Złamanie nadgarstka	0,86 [0,58; 1,29]	0,85 [0,09; 8,40]

MTC – mixed treatment comparison;

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało, że DENO w porównaniu z RS istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych (RR = 0,45 95%CI [0,32; 0,63]) oraz klinicznych złamań kręgowych (RR = 0,49 95%CI [0,30; 0,80]), natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie pozostałych rodzajów złamań tj. pozakręgowych, biodra oraz nadgarstka.

W ramach porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że zarówno DENO, jak i RS w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych, a jednocześnie w odniesieniu do tego punktu końcowego DENO wykazuje istotnie statystycznie silniejsze działanie niż RS (RR = 0,45 95%CI [0,29; 0,68]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy DENO i RS odnośnie wpływu na ryzyko wystąpienia klinicznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych, złamań biodra oraz złamań nadgarstka.

3.3.4. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej

Przedłużenie badania FREEDOM

Analiza występowania złamań

Tabela 16. Odsetek nowych i pogarszających się złamań (badanie Bone 2013)

Typ złamania	DENO		PLC*	
	Faza RCT (3 lata)	Faza przedłużenia (3 lata)	Faza RCT (3 lata)	Faza przedłużenia (3 lata)
Złamania kliniczne ogółem	281/3 902 (7,2%)	103/2 343 (4,4%)	398/3 906 (10,2%)	130/2 207 (5,9%)
Nowe złamania kręgowo	86/3 702 (2,3%)	82/2 343 (3,5%)	264/3 691 (7,2%)	62/2 207 (2,8%)
Nowe i pogarszające się złamania kręgowo	89/3 702 (2,4%)	87/2 343 (3,7%)	269/3 691 (7,3%)	66/2 207 (3,0%)
Kliniczne złamania kręgowo	31/3 902 (0,8%)	14/2 343 (0,6%)	102/3 906 (2,6%)	7/2 207 (0,3%)
Złamania pozakręgowo	241/3 702 (6,5%)	89/2 343 (3,8%)	295/3 691 (8,0%)	124/2 207 (5,6%)
Główne złamania pozakręgowo	203/3 902 (5,2%)	68/2 343 (2,9%)	250/3 906 (6,4%)	95/2 207 (4,3 %)
Złamania w obrębie biodra	27/3 902 (0,7%)	9/2 343 (0,4%)	47/3 906(1,2%)	15/2 207 (0,7%)

* PLC 3 lata, DENO 3 lata

Rozpoczęcie terapii DENO przez pacjentki z grupy PLC przyczyniło się do redukcji częstości występowania złamań klinicznych z 10,2% podczas 3-letniego okresu stosowania PLC, do 5,9% podczas analogicznego okresu leczenia DENO. Analogiczne zależności obserwowano w przypadku poszczególnych typów złamań (złamań kręgowych, nowych i pogarszających się złamań kręgowych, kręgowych złamań klinicznych oraz klinicznych złamań ogółem). W grupie kontynuującej terapię DENO częstość występowania złamań była podobna (lub nieco niższa) w porównaniu z tą, którą obserwowano podczas fazy RCT

Wpływ na gęstość mineralną kości

Tabela 17. Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze, szyjce kości udowej oraz kości promieniowej względem wartości początkowej rozpoczęcia stosowania DENO (RCT + przedłużenie)

Okres pomiaru		DENO 6 lat	PLC 3 lata, DENO 3 lata
N (badanie pierwotne)		3 902	3 906
N (przedłużenie badania)		2 343	2 207
Odcinek lędźwiowy kręgosłupa			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		-2,82 ^b	-2,84 ^b
Badanie pierwotne	36 mies.	10,3%	0,5%
	48 mies.	12,2%	5,7%
Przedłużenie badania	60 mies.	13,8%	8,2%
	72 mies.	15,2%	9,4%
Biodro			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		-1,85	-1,85
Badanie pierwotne	36 mies.	5,7%	-1,5%
	48 mies.	6,4%	1,6%
Przedłużenie badania	60 mies.	7,0%	2,5%
	72 mies.	7,5%	3,7%
Szyjka kości udowej			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		bd	bd
Badanie pierwotne	36 mies.	4,9%	-1,0%
	48 mies.	5,8%	1,4%
Przedłużenie badania	60 mies.	6,2%	2,3%
	72 mies.	6,7%	3,5%
Kość promieniowa			
Wskaźnik T (wartość początkowa badania FREEDOM)		bd	bd
Badanie pierwotne	36 mies.	2,2%	-1,3%
	72 mies.	2,7%	-0,2

Analiza zmienności w czasie wskaźnika BMD mierzonego w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej wskazuje, że u pacjentek z grupy DENO obserwowano systematyczny wzrost gęstości mineralnej zarówno w fazie randomizowanej, jak również w fazie kontynuacji badania. W przypadku pacjentek, które rozpoczęły leczenie DENO po wcześniejszym stosowaniu PLC, zaobserwowano szybki wzrost BMD w porównaniu do poziomu z zakończenia badania FREEDOM.

Analiza bezpieczeństwa

Tabela 18. Odsetek pacjentek (n/N (%)) z poszczególnymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w fazie RCT oraz w fazie kontynuacji RCT FREEDOM

Punkt końcowy	DENO		PLC	PLC/DENO
	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6	Faza RCT, lata 1–3	Przedłużenie, lata 4–6
AE ogółem	3 598/3 879 (93%)	2 067/2 343 (88%)	3 614/3 883 (93%)	1 944/2 206 (88%)
Infekcje	2 052/3 879 (53%)	1 070/2 343 (46%)	2 113/3 883 (54%)	1 054/2 206 (48%)
Nowotwory	187/3 879 (5%)	120/2 343 (5%)	167/3 883 (4%)	108/2 206 (5%) ^a
Zmiany skórne	119/3 879 (3%)	65/2 343 (3%)	67/3 883 (2%)	57/2 206 (3%)
Hipokalcemia	0/3 879 (0%)	1/2 343 (≤1%)	3/3 883 (≤1%)	6/2 206 (≤1%)
Zapalenie trzustki	7/3 879 (≤1%)	4/2 343 (≤1%)	3/3 883 (≤1%)	2/2 206 (≤1%)
SAE ogółem	1 002/3 879 (26%)	597/2 343 (25%)	974/3 883 (25%)	573/2 206 (26%)
SAE powodujące zgon	70/3 879 (2%)	45/2 343 (2%)	90/3 883 (2%)	41/2 206 (2%)
Infekcje (SAE)	160/3 879 (4%)	82/2 343 (3%)	134/3 883 (3%)	81/2 206 (4%)
Zapalenie tkanki podskórnej	12/3 879 (≤1%)	5/2 343 (≤1%)	1/3 883 (≤1%)	1/2 206 (≤1%)

Dane dotyczące DN wskazują, że liczba zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, ciężkich działań niepożądanych (SAE) oraz ciężkich zdarzeń powodujących zgon, które wystąpiły podczas 3 lat przedłużenia badania w grupie pacjentek kontynuujących stosowanie DENO była zbliżona lub niższa niż liczba zdarzeń niepożądanych raportowanych w fazie RCT. Zbliżone było również ryzyko nowotworów, zmian skórnych, hipokalcemii, zapalenia trzustki oraz ciężkich infekcji.

Przedłużenie badania McClung 2006

Analiza występowania złamań

Złamania raportowano tylko w ramach analizy bezpieczeństwa. U 9 (4,5%) uczestniczek badania wystąpiło złamanie osteoporotyczne.

Wpływ na gęstość mineralną kości

Tabela 19. Zmiany procentowe wskaźnika T dla BMD w kręgosłupie lędźwiowym, biodrze oraz kości promieniowej względem wartości początkowej badania pierwotnego (faza przedłużenia RCT)

Okres pomiaru		DENO	PLC/DENO
Odcinek lędźwiowy kręgosłupa			
Wartości początkowe (wskaźnik T)		-2,14 ^b	bd
N na początku badania		124	22
Badanie pierwotne	48 mies.	10,8%	-3,4%
N w 48 mies.		124	22
Przedłużenie badania	60 mies.	11,5%	3,6%
	72 mies.	13,4%	5%
	84 mies.	14,6%	7,6%
	96 mies.	16,5%	8,5%
N w 96 mies.		88	12
Biodro			
Wartości początkowe (wskaźnik T)		-1,42 ^b	bd

Okres pomiaru		DENO	PLC/DENO
N na początku badania		124	23
Badanie pierwotne	48 mies.	5,0%	-3,9%
N w 48 mies.		124	23
Przedłużenie badania	60 mies.	5,9%	-1,2%
	72 mies.	6,1%	-0,2%
	84 mies.	6,5%	-0,3%
	96 mies.	6,8%	1,6%
N w 96 mies.		87	12
Kość promieniowa			
Wartości początkowe (wskaźnik T)		-1,48 ^b	bd
N na początku badania		123	23
Badanie pierwotne	48 mies.	1,8%	-4,1%
N w 48 mies.		122	22
Przedłużenie badania	60 mies.	2,0%	-2,9%
	72 mies.	1,8%	-3,5%
	84 mies.	1,8%	-3,4%
	96 mies.	1,3%	-5,1%
N w 96 mies.		87	11

W grupie DENO w miarę trwania leczenia odnotowywano poprawę gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodra oraz kości ramieniowej. W grupie kontrolnej podczas stosowania PLC obserwowano zmniejszenie BMD, natomiast wdrożenie terapii DENO pozwoliło na poprawę gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa oraz biodra.

Analiza bezpieczeństwa

Tabela 20. Działania niepożądane odnotowywane w przedłużeniu badania McClung 2006 (5–8 rok badania)

Punkt końcowy	Pacjentki przyjmujące DENO n/N (%)
AE ogółem	184/200 (92,0%)
SAE ogółem	45/200 (22,5%)
Infekcje	121/200 (60,5%)
Nowotwory	24/200 (12,0%)
Infekcje wymagające hospitalizacji	7/200 (3,5%)
AE występujące u ≥10% pacjentek	
Infekcje górnych dróg oddechowych	45/200 (22,5%)
Bóle stawów	37/200 (18,5%)
Ból pleców	25/200 (12,5%)
Nadciśnienie	25/200 (12,5%)
Bóle kończyn	23/200 (11,5%)
Zapalenie zatok	23/200 (11,5%)
Zaćma	22/200 (11,0%)
Infekcje dróg moczowych	20/200 (10,0%)

Spośród wszystkich kobiet biorących udział w przedłużeniu badania McClung 2006, 92% raportowało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych, natomiast SAE wystąpiły u ponad 1/5 badanych kobiet (22,5%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały infekcje, w tym infekcje górnych dróg oddechowych oraz bóle stawów.

3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje przedstawione przez Wnioskodawcę

Prolia (denosumab)

Na stronie URPL odnaleziono komunikat dla pracowników ochrony zdrowia z 31 stycznia 2013 roku, wydany przez firmę Amgen. Dotyczy on rzadkich przypadków występowania atypowego złamania kości udowej podczas leczenia produktem Prolia (DENO). Komunikat ten został opublikowany również przez MHRA w lutym 2013 roku. W komunikacie wskazano na konieczność zgłaszania przez pacjentów wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. Pacjenci, u których występują tego typu bóle, powinni być zdiagnozowani pod kątem wystąpienia niecałkowitego złamania kości. U pacjentów stosujących DENO, którzy doświadczyli złamania trzonu kości udowej, powinna zostać zbadana również druga kość udowa. U osób leczonych DENO, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej, zaleca się rozważenie przerwania leczenia DENO podczas diagnozowania.

Odnaleziono komunikaty, w których CHMP (EMA) zaakceptował wprowadzenie zmiany do charakterystyki produktu leczniczego Prolia:

- z kwietnia 2013 roku, dotyczące wprowadzenia informacji o pojawiających się reakcjach anafilaktycznych,
- ze stycznia 2013 roku, dotyczące wprowadzenia ostrzeżenia o rzadkich przypadkach nietypowego złamania kości udowej,
- z listopada 2012 roku, dotyczące wprowadzenia informacji o przypadkach ciężkiej, objawowej hipokalcemii,
- z lutego 2012 roku dotyczące wpływu DENO na rozwój pre- i postnatalny (badania przeprowadzone na małpach).

Na stronie EMA odnaleziono także decyzję wydaną w 2013 roku o konieczności zbadania przypadków pojawiania się zapalenia naczyń u pacjentów stosujących produkt Prolia. Doniesienia mają zostać sprawdzone przez współpracujący z EMA komitet PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

Odnaleziono także informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej zaakceptowane przez FDA:

- z 2013 roku, które zawierały ostrzeżenia o możliwości wystąpienia klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej,
- z 2012 roku, które zawierały informacje o możliwym wystąpieniu działań niepożądanych u potomstwa kobiet stosujących w ciąży produkt leczniczy Prolia.

Na stronie internetowej producenta leku (Amgen) odnaleziono informacje o zmianach treści ostrzeżeń i środków ostrożności przy stosowaniu produktu leczniczego Prolia:

- z lipca 2013 roku, dotyczących występowania klinicznie istotnej nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej; objawy nadwrażliwości obejmują hipotensję, duszność, ucisk w gardle, obrzęk twarzy i górnych dróg oddechowych; w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej zaleca się rozpoczęcie odpowiedniego leczenia i przerwanie stosowania produktu Prolia,
- z września 2012 roku, w którym firma Amgen w związku ze stosowaniem preparatu Prolia, przypomina świadczeniodawcom o ryzyku wystąpienia:
 - opogarszającej się hipokalcemii,
 - o ciężkich infekcji, w tym ciężkich infekcji skóry, układu moczowego, ucha oraz zakażeń w obrębie jamy brzusznej,

- o osupresji obrotu kostnego, prowadzącej do martwicy kości szczęki (ONJ), powikłań w gojeniu złamań i atypowego złamania kości udowej,
- o oddziałań niepożądanych o charakterze dermatologicznym, w tym zapalenia skóry, wyprysków i wysypki.

Xgeva (denosumab)

Na stronach URPL i MHRA odnaleziono komunikat firmy Amgen, przypominający o ryzyku wystąpienia ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym także zakończonej zgonem) związanej ze stosowaniem DENO w postaci produktu leczniczego Xgeva. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia DENO i objawiać się podmiotowo i przedmiotowo poprzez zaburzenia świadomości, tężyczkę, drgawki i wydłużenie odstępu QTc.

Odnaleziono informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej dotyczącej produktu Xgeva, zaakceptowane przez FDA:

- z 2013 roku, które zawierały ostrzeżenia o możliwości wystąpienia klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznej,
- w tym samym roku opublikowano ostrzeżenia o doniesieniach dotyczących przypadków atypowego złamania szyjki kości udowej oraz ciężkiej objawowej hipokalcemii, mogącej prowadzić do śmierci; FDA podkreśla także, że Xgeva i Prolia zawierają ten sam składnik aktywny i nie powinny być przyjmowane jednocześnie,
- z 2012 roku, w których zawarto ostrzeżenia przed możliwym wystąpieniem martwicy kości szczęki (ONJ) u pacjentów z przerzutowym rakiem kości,
- dodatkowo odnaleziono informacje o zmianach dotyczących wprowadzenia ostrzeżenia przed uszkodzeniami płodu u kobiet przyjmujących produkt Xgeva w ciąży.

Informacje przedstawione przez AOTM

Denosumab

Na stronie EMA zidentyfikowano raport, w którym informuje się, że w lutym 2010 roku raportowano pojedynczy przypadek martwicy kości szczęki u 83-letniej pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną leczoną denosumabem w ramach fazy przedłużonej badania RCT. Z uwagi na przebieg i charakter powikłania oraz zbieżność raportowanego przypadku z czasem rozpoczęcia terapii denosumabem EMA uznała, że należy go uznać za najprawdopodobniej związany z leczeniem Prolią. W konsekwencji w swoim stanowisku agencja uznała, że pierwszy przypadek ONJ w trakcie terapii denosumabem potwierdza ryzyko martwicy szczęki przy stosowaniu leku Prolia, nakładając na podmiot odpowiedzialny konieczność umieszczenia właściwych informacji w ChPL (EMA Prolia).

Dodatkowo na stronie brytyjskiej agencji rejestracyjnej MHRA odnaleziono ostrzeżenia dotyczące przypadków wystąpienia ciężkiej hipokalcemii u pacjentów stosujących denosumab, zarówno w dawce 120 mg, jak i w dawce 60 mg. Trzy z tych przypadków u pacjentów stosujących lek w dawce 120 mg były śmiertelne. Największe ryzyko wystąpienia hipokalcemii dotyczy pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz chorych poddawanych dializom. Denosumab od 10 lipca 2010 roku znajduje się na listach leków będących pod nadzorem MHRA (MHRA 1, MHRA 2). Na stronie polskiego URPL ostrzeżenie przed potencjalnie śmiertelnością hipokalcemią ukazało się 21 sierpnia 2012 r. w odniesieniu do innego niż Prolia preparatu denosumabu – Xgevy. Stwierdza się w nim, że problem występuje najczęściej w ciągu pierwszych miesięcy leczenia, ale może się pojawić kiedykolwiek, z zastrzeżeniem jak w informacji MHRA – większe jest ryzyko dla pacjentów z niewydolnością nerek, w tym dializowanych.

Na stronie URPL 13 stycznia 2013 r. ogłoszono ostrzeżenie przed występowaniem atypowego złamania szyjki kości udowej w trakcie leczenia denosumabem. Dochodzi do niego najwcześniej po 2.5 roku stosowania leku, z częstością między 1:10000 a 1:1000. Wszyscy pacjenci powinni zgłaszać przypadki nietypowego bólu biodra, uda lub pachwiny (URPL 2013).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/metodyka	Populacja	Porównania	Wyniki
Storm 2013 <u>Finansowanie:</u> Amgen	UK Perspektywa płatka publ. Horyzont dożywni Analiza kosztów efektywności Analiza kosztów użyteczności Model Markova (kohortowy)	70 lat T-score $\leq -2,5$ SD lub mniej z wcześniejszymi złamaniami	Denosumab vs Brak leczenia	<u>Wyniki (ICUR):</u> 25,376 £
Chau 2012 <u>Finansowanie:</u> Amgen	Kanada Perspektywa płatka publ. Horyzont b.d. Analiza kosztów efektywności Analiza kosztów użyteczności Model Markova (kohortowy)	72 lata, BMD kości szyjki udowej T- score $-2,16$ SD, częstość występowania złamań kręgow 23,6% (na podstawie badania Freedom)	Denosumab vs Brak leczenia	<u>Wyniki (ICUR):</u> 60 266 \$
		Populacja z dużym ryzykiem złamań (wiek powyżej 70 lat, T-score $\leq -3,0$ SD)		<u>Wyniki (ICUR):</u> Dodatkowa jednostka QALY (denosumab) 0,004*
		Wiek powyżej 75 lat		<u>Wyniki (ICUR):</u> Denosumab terapią dominującą
		Wiek powyżej 75 lat oraz nietolerancja bisfosfonianów		<u>Wyniki (ICUR):</u> 41 822 \$
Jonsson 2011 <u>Finansowanie:</u> Amgen	Szwecja Perspektywa płatka publ. Horyzont dożywni (do 100 r.ż.) Analiza kosztów efektywności Analiza kosztów użyteczności Model Markova (kohortowy)	71 lat T-score $\leq -2,5$ SD 34% morfometrycznych złamań kręgow	Denosumab vs Brak leczenia	<u>Wyniki (ICUR):</u> 14 458 €
Hiligsmann 2010 <u>Finansowanie:</u> Servier	Belgia Perspektywa płatka publ. Horyzont dożywni Analiza kosztów użyteczności Model Markova (m krosymulacji)	60 lat lub starsze T-score $\leq -2,5$ SD lub wcześniejsze złamania kręgowe	Denosumab vs Brak leczenia	<u>Wyniki (ICUR):</u> 22 616 – 34 265 € <u>Wnioski:</u> Denosumab jest opłacalny w porównaniu z brakiem leczenia u kobiet po menopauzie z niską masą kostną włączonych do badania FREEDOM.

*Po przeliczeniu ICUR wynosi 161 750 \$

Komentarz analityka

Nie przedstawiono wyników analiz ekonomicznych opublikowanych w formie abstraktu konferencyjnego.

Z przedstawionych publikacji wynika, iż w analizach ekonomicznych dotyczących osteoporozy pomenopauzalnej stosowano głównie dwa podejścia do modelowania – model markowa kohortowy i model markowa mikrosymulacji.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności denosumabu (Prolia®) w porównaniu z brakiem leczenia (placebo) w prewencji złamań po rozszerzeniu populacji refundacyjnej preparatu Prolia®”

Technika analityczna

Analiza podstawowa - przeprowadzono analizę kosztów użyteczności dla porównania denosumab (Prolia) vs brak leczenia;

Analiza dodatkowa - przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania denosumab (Prolia) vs ranelinian strontu;

Porównywane interwencje

Analiza podstawowa - Denosumab (Prolia) vs brak leczenia

Analiza dodatkowa - Denosumab (Prolia) vs Ranelinian strontu

Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Denosumab (Prolia) vs brak leczenia oraz denosumab (Prolia) vs ranelinian strontu – dożywotni horyzont analizy

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

Koszty

W analizie ekonomicznej analizowano bezpośrednie koszty medyczne: wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, zaopatrzenie pacjenta w sprzęt ortopedyczny, rehabilitacja, leczenie ambulatoryjne, leki.

Koszty związane z leczeniem/ diagnostyką/ rehabilitacją złamań (biodrowych w pierwszym roku po złamaniu, kręgowych w pierwszym roku po złamaniu, nadgarstka w pierwszym roku po złamaniu, innych w pierwszym roku po złamaniu, biodrowych w drugim i kolejnych latach po złamaniu, kręgowych w drugim i kolejnych latach po złamaniu).

W analizie nie uwzględniono kosztów występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków osteoporotycznych.

Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano [redacted] sporządzony [redacted]

Opierano się na modelu Markowa z długością cyklu wynoszącą 6 miesięcy (uwzględniono korektę połowy cyklu). W modelu uwzględniono osiem stanów zdrowia, w których może znaleźć się pacjent: well, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture, other osteoporotic fracture, post hip fracture, post vertebral fracture oraz dead.

Pacjentkom, u których wystąpiło złamanie kręgowe ograniczany jest zestaw możliwych przyszłych złamań (które mogą wystąpić w kolejnych cyklach modelu) do złamań kręgu oraz złamań biodra, natomiast pacjentkom, u których wystąpiło złamanie biodra ograniczany jest zestaw możliwych przyszłych złamań jedynie do złamań biodra.

Schematy leczenia pacjentek z osteoporozą bez złamań oraz ze złamaniami ustalono w oparciu o retrospektywne badanie kosztowe (OSTEO 2009).

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Charakterystyka pacjentek		źródło
Wiek chorego (średni)	[redacted]	[redacted]
Odsetek osób z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi	[redacted]	[redacted]
T-score (SD) Graniczna wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej	[redacted]	[redacted]
Czas trwania leczenia	[redacted]	[redacted]
Horyzont modelu	[redacted]	[redacted]
Offset time – okres utrzymywania się efektu leczenia denosumabu	[redacted]	[redacted]
Skuteczność leczenia (RR (95%CI))		źródło

Punkt końcowy		DENO vs PLC		
Morfometryczne złamania kręgowce				
Złamania pozakręgowce				
Złamanie biodra				
Złamanie nadgarstka				
Użyteczności				źródło
Miejsce złamania	W roku 1	W roku 2 i dalszych		
Kość udowa				
Kręgi				
Nadgarstek				
Inne				
Koszty leków				
Lek	Cena detaliczna	Koszt roczny z perspektywy NFZ	Koszt roczny z perspektywy wspólnej	
DENO (Prolia)				
RS (ranelinian strontu)				
Koszty leczenia złamań				
Miejsce złamania				
Kość udowa				
Kręgi				
Nadgarstek				
Inne				

* W badaniu FREEDOM włączano pacjentki w przedziale wiekowym 60 – 90 lat;

** cena detaliczna/ koszt leczenia uwzględniający 5% marżę hurtową; Koszty leczenia złamań na podstawie badania OSTEOPRO 2009, zarządzenia Prezesa NFZ nr 71/2012/DSOZ z dnia 7 listopada 2012, zarządzenia Prezesa NFZ nr 45/2013/DSOZ z dnia 30 sierpnia 2013, zarządzenia Prezesa NFZ nr 9/2013/DSOZ z dnia 12 marca 2013, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 stycznia 2011, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r.

Ograniczenia według wnioskodawcy

1. „Odpowiednie wartości cech charakterystyki wyjściowej populacji ogólnej zostały ustalone na podstawie charakterystyk pacjentek włączanych do badania FREEDOM uwzględnionego w przeglądzie systematycznym [redacted]. W analizie wrażliwości uwzględniono również subpopulacje określone w badaniu FREEDOM, oraz charakterystyki populacji docelowej analizy”.

2. „Efekty leczenia ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [redacted], w którym odnotowano niejednorodność populacji włączanych do badań w zakresie występowania wcześniejszych złamań kręgowych. Skuteczność poszczególnych terapii może zależeć od stopnia zaawansowania osteoporozy, a zatem również od występowania wcześniejszych złamań”.

3. „Efektywności w zakresie złamań zostały wyznaczone jako metaanalizy wartości otrzymanych w badaniach FREEDOM oraz DEFEND. Badanie DEFEND obejmowało pacjentki bez wcześniejszych złamań. W badaniu FREEDOM uwzględniono pacjentki z i bez wcześniejszych złamań”.

4. „W celu określenia odsetka pacjentów kontynuujących terapię skorzystano z badania SA-RA opisującego stosowanie i przerywanie leczenia osteoporotycznego wśród szwedzkich pacjentów, gdyż polskie dane w tym zakresie nie były dostępne. Istnieje możliwość, że odsetek pacjentów kontynuujących leczenie osteoporotyczne w Polsce odbiega od wyników uzyskanych wśród pacjentów szwedzkich. Odsetek przerywających leczenie denosumabem został określony względem terapii alendronianem na podstawie danych z badania DAPS uwzględniającego te 2 terapie. W powyższym badaniu nie określono wprost odsetka kontynuujących terapię dla denosumabu”.

5. „Brak wiarygodnych danych w zakresie utrzymywania się efektu leczenia w odniesieniu do występowania złamań osteoporotycznych nie pozwolił na jednoznaczne określenie długości okresu offset time dla denosumabu, w związku, z czym zdecydowano się na ustalenie jednorocznego okresu offset time. Rzeczywisty okres utrzymywania się efektu może odbiegać od przyjętych wartości”.
6. „Wpływ poszczególnych stanów zdrowia związanych z występowaniem osteoporozy na jakość życia pacjentów oceniono w oparciu o wyniki wieloośrodkowego badania Borgstrom 2013 bazującego na doniesieniach zagranicznych. Nie udało się odnaleźć badań dotyczących użyteczności przeprowadzonych w populacji polskiej, w których określono współczynnik spadku użyteczności dla wszystkich rodzajów złamań. Jedyne odnalezione badanie przeprowadzone w warunkach polskich Golicki 2006 dotyczy spadku użyteczności w przypadku złamań biodra. Ze względu na formę publikacji (poster) oraz małą liczebność populacji badanej nie uwzględniono danych z w/w badania w analizie. Wobec powyższego procentowe wartości spadków użyteczności przyjęto na podstawie danych ocenionych na szwedzkiej populacji pacjentów. Wartości bazowe użyteczności oraz ocenione po złamaniach przyjęte do obliczeń mogą nieznacznie odbiegać od danych dotyczących wartości użyteczności w populacji Polskiej”.
7. „W analizie podstawowej jako wartość użyteczności wyznaczoną dla pierwszego roku od złamaniu przyjęto wartość z 4 miesiąca po złamaniu. Założono, że jest to wartość najbliższa wartości średniej ocenianej zaraz po złamaniu oraz pod koniec pierwszego roku od złamania. Wydaje się, że tak przyjęta wartość jest bliższa wartości średniej w pierwszym roku od złamania niż wartość wyznaczona pod koniec pierwszego roku od złamania”.
8. „W badaniach Borgstrom 2013, Roux 2012 oraz Siggeirsdottir 2012 wykorzystanych w analizie nie wyznaczono średniego spadku użyteczności, zatem wyznaczone wartości współczynników opierają się na użyteczności bazowej (bez złamań) wyznaczonej w badaniach oraz wartości po złamaniu dla badanej populacji”.
9. „Wartości współczynników spadku użyteczności dla złamań nadgarstka, innych złamań osteoporotycznych oraz dla kolejnych lat po złamaniu (dla złamań biodra i kręgu) zostały oparte na wartościach z różnych badań przeprowadzonych na różnych populacjach”.
10. „Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi uzyskano w oparciu o badanie OSTEO 2009, które było zaprojektowane w 2009 roku. W połowie 2011 r. zostały zmienione zasady rozliczania świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej co wiązało się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń w celu oszacowania kosztów wizyt ambulatoryjnych”.
11. „W analizie nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem denosumabu. Założenie takie jest uzasadnione ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem i placebo w odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem i ciężkimi działaniami niepożądanymi. W związku z tym nie ma ono znaczącego wpływu na wyniki analizy”.
12. „W analizie nie uwzględniano kosztów wizyt domowych związanych z prowadzonym leczeniem pacjentek postmenopauzalnych”.
13. „Kosztom „innych” złamań osteoporotycznych przypisano uśrednione koszty złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka, gdyż do badania kosztowego OSTEO 2009 nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamanie biodra, kręgu czy nadgarstka. Rzeczywiste koszty związane z wystąpieniem złamań innych niż biodrowe, kręgowe i nadgarstka mogą odbiegać od przyjętej średniej”.
14. „Złamaniom biodra i kręgow przypisano od drugiego roku po złamaniu do końca życia pacjenta te same koszty zdefiniowane jako koszty drugiego i kolejnych lat po złamaniu. Niewykluczone jest, że w rzeczywistości koszty te ulegają zmianie na przestrzeni kolejnych lat życia pacjenta”.
15. „W zaimplementowanym modelu ograniczono możliwość wystąpienia poszczególnych typów złamań u pacjenta, który doświadczył już złamanie biodra lub kręgu (w przypadku złamań biodra jedynie do kolejnego złamanie biodra, natomiast w przypadku złamanie kręgu do złamań kręgu i biodra), gdyż

konsekwencje wystąpienia złamań wielokrotnych wyrażone we wpływie na śmiertelność i jakość życia pacjenta są słabo zbadane i udokumentowane. Skutkiem takiego podejścia jest niedoszacowanie w modelu liczby złamań kręgowych, złamań kości nadgarstka oraz innych złamań osteoporotycznych. Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości zastosowano dodatkowe dostosowanie wskaźnika złamań w celu oceny wpływu możliwych niedoszacowań na wyniki niniejszej analizy”.

16. „Wszystkie zależności pomiędzy poszczególnymi ryzykami związanymi ze złamaniami oraz śmiertelnością modelowano w oparciu o dane z badań zagranicznych, ze względu na brak niezbędnych danych uzyskanych z badań tych zależności w populacji polskiej. Ze względu na różnorodność systemów zdrowotnych wpływającą na intensyfikację diagnostyki oraz dostęp do świadczeń zdrowotnych, istnieje możliwość, że szacowane na podstawie danych zagranicznych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń mogą odbiegać od rzeczywistego występowania tych zdarzeń w Polsce”.

17. „Współczynnik obniżenia wartości użyteczności został określony na podstawie badania, w którym ocenie poddano populację szerszą niż analizowana (kobiety i mężczyźni z osteoporozą)”.

18. „Wartości odchyłeń standardowych zastosowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) w zakresie użyteczności i kosztów przyjęto arbitralnie na poziomie 10%”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Na podstawie danych dot. skuteczności klinicznej nie było możliwe określenie skuteczności leczenia pacjentek odpowiadających kryterium „po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów” oraz „ze wcześniejszymi złamaniami osteoporotycznymi” „Z uwagi na brak badań przeprowadzonych w tak ściśle zdefiniowanej populacji, do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie próby randomizowane dla kobiet z osteoporozą pomenopauzalną bez względu na wiek, wcześniejsze leczenie oraz wcześniejsze złamania. Poszukiwano także wyników dla subpopulacji zgodnych z populacją docelową lub możliwie jak najbardziej do niej zbliżonych”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	DENO vs placebo dodane do terapii standardowej oraz denosumab vs ranelinian strontu w oparciu o porównanie pośrednie
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/NIE	TAK – w przypadku porównania DENO vs PL; Nie w przypadku porównania DENO vs RS, przedstawione dane (Freemantle 2013) upoważniają do przeprowadzenia analizy kosztów – użyteczności, należy jednak podkreślić, że porównanie jedynie kosztów, przy nie uwzględnieniu wykazanych lepszych efektów

		zdrowotnych denosumabu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowego oraz klinicznego złamania kręgowego jest podejściem konserwatywnym;
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/NIE	TAK – w przypadku porównania DENO vs PL; Nie w przypadku porównania DENO vs RS, w analizie klinicznej wykazano lepszy efekt zdrowotny denosumabu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowego oraz klinicznego złamania kręgowego, jednak nie uwzględniono tego efektu w analizie ekonomicznej
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	Brak

* - parametry jakości określono na podst. Kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Podczas weryfikacji przedłożonej analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Oszacowania kosztowe leczenia złamań oparte są na badaniu ankietowym OSTEOP 2009, które nie zostało dołączone do wniosku. W związku z powyższym nie jest możliwa ocena wiarygodności przedstawionych danych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania DENO i PL (perspektywa NFZ i wspólna) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Kategoria	Denosumab Średnia [CI 95%]	Placebo Średnia [CI 95%]	Różnica Średnia [CI 95%]
Perspektywa NFZ [PLN]			
Koszty leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty związane ze złamaniami			
Koszty całkowite			
QALY			
LYG (zdyskontowane)			
LYG (niezdyskontowane)			
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]			
Koszty leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty związane ze złamaniami			
Koszty całkowite			
QALY			
LYG (zdyskontowane)			
LYG (niezdyskontowane)			

Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - dla porównania DENO i RS (perspektywa NFZ i wspólna) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Kategoria	Denosumab	Ranelinian strontu	Różnica
Perspektywa NFZ [PLN]			
Koszty leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty związane ze złamaniami			

Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]			
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania terapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane ze złamaniami	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że różnica między kosztem stosowania denosumabu (Prolia) a ranelinian strontu

[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 26. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy dla porównania DENO i PL (perspektywa NFZ i wspólna) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Parametr	vs Placebo
Perspektywa NFZ	
Różnica kosztów [PLN]	[redacted]
ICUR [PLN/QALYG]	[redacted]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent	
Różnica kosztów [PLN]	[redacted]
ICUR [PLN/QALYG]	[redacted]

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania preparatu Prolia (denosumab) z brakiem leczenia w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą pierwotną.

W analizie kosztów-użyteczności efektywności w zakresie złamań, zostały wyznaczone na podstawie badań FREEDOM oraz DEFEND. Badanie DEFEND obejmowało pacjentki bez wcześniejszych złamań. W badaniu FREEDOM uwzględniono pacjentki z i bez wcześniejszych złamań. W badaniach FREEDOM i DEFEND nie zawężano populacji do pacjentek po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wyniku zastosowania preparatu Prolia (denosumab) w porównaniu z brakiem leczenia:

[redacted]
[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Cena progowa dla preparatu Prolia (denosumab).

Porównanie	Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych		Progowa cena zbytu netto	
	NFZ	NFZ+ pacjenci	NFZ	NFZ+ pacjenci
DENO vs PL				
DENO vs RS*				

* cena progowa skalkulowana w oparciu o wyniki analizy minimalizacji kosztu dla porównania DENO vs RS;

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy probabilistycznej

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia w populacji wnioskowanej.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią pacjentki w wieku powyżej 60 roku życia, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania. Wnioskowana populacja docelowa jest rozszerzeniem aktualnej populacji refundacyjnej obejmującej pacjentki po 65 roku życia ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej.

Tabela 28. Prognoza populacji docelowej i obecnej populacji refundacyjnej

Scenariusz	2013	2014	2015	2016
Obecna populacja refundacyjna				
Wnioskowana populacja docelowa				

Poniżej zestawiono prognozę sprzedaży opakowań preparatu Prolia na podstawie danych od maja 2012 do maja 2013

Tabela 29. Prognozowana sprzedaż preparatu Prolia (opakowania)

	2013	2014	2015	2016
Scenariusz aktualny				
Scenariusz prognozowany				

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent – w przypadku współpłacenia za leki).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2014-2016).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- Aktualny – wskazania refundacyjne dla preparatu Prolia pozostaną niezmienione.
- Prognozowany – w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych dla preparatu Prolia (zmiana wymaganego wieku pacjentek – z 65 roku życia na 60 rok życia, oraz typu przebytych złamań osteoporotycznych – ze złamania szyjki kości udowej lub złamania kręgowego na dowolne złamanie osteoporotyczne).

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

- odsetek złamań szyjki kości udowej i złamań kręgowych wśród złamań osteoporotycznych (aktualne wskazania refundacyjne),
- odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów,
- odsetek pacjentów wykazujących nietolerancję leczenia bisfosfonianami,
- średni roczny odsetek pacjentów kontynuujących leczenie bisfosfonianami (oszacowane w horyzoncie 5 lat od rozpoczęcia terapii),
- rozpowszechnienie leczenia preparatem Prolia® w populacji docelowej w scenariuszu prognozowanym w stosunku do aktualnego,
- koszty bezpośrednie złamań.

Koszty

W analizie wyróżniono następujące składowe kosztów bezpośrednich:

- Koszty preparatu Prolia,
- Koszty podania preparatu Prolia,
- Koszty leczenia złamań osteoporotycznych (nadgarstka, kręgu, biodra):
 - wizyty ambulatoryjne,
 - hospitalizacja,
 - sprzęt ortopedyczny,
 - rehabilitacja,
 - leczenie ambulatoryjne.

Tabela 30. Poziom odpłatności za preparat Prolia (lata 2014-2016)

Nazwa handlowa	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Refundacja NFZ	Odpłatność pacjenta

Tabela 31. Koszt podania preparatu Prolia*

Świadczenia specjalistyczne	Liczba punktów NFZ	Cena za punkt	Koszt NFZ
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,99 zł	31,47 zł

*przyjęto, że podanie leku Prolia wiąże się u każdego pacjenta z dwiema wizytami specjalistycznymi 1-go typu.

Tabela 32. Koszty leczenia złamań osteoporotycznych w podziale na rodzaj złamania

	Perspektywa (NFZ) [PLN]				Perspektywa NFZ + pacjent [PLN]			
	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgu	Złamanie biodra	Inne złamanie	Złamanie nadgarstka	Złamanie kręgu	Złamanie biodra	Inne złamanie
Łączny koszt złamania*								

* uwzględniono pierwsze dwa lata po złamaniu

Obliczenia kosztów leczenia pacjentek z osteoporozą (w tym również złamań osteoporotycznych) w Polsce oparto na wynikach retrospektywnego badania kosztowego (ankietowego – OSTEO) przeprowadzonego przez firmę [redacted] roku. W analizie szacowano koszty leczenia złamań osteoporotycznych nadgarstka, kręgu oraz biodra. Koszt leczenia złamań określonych jako inne otrzymano jako średnią arytmetyczną z ww. kosztów. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie aktualnych danych udostępnianych przez Ministerstwo Zdrowia oraz NFZ.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Populacja docelowa została oszacowana z wykorzystaniem danych z bardzo różnorodnych źródeł – zarówno danych sprzedażowych jak i badań epidemiologicznych, w tym polskich i zagranicznych. Kompilacja tak uzyskanych parametrów jest więc obciążona znaczną niepewnością.”
- „Wykorzystywane w kalkulacji populacji docelowej odsetki pacjentek z osteoporozą pierwotną, jak również z niskoenergetycznym złamaniem w historii oszacowano na podstawie charakterystyk chorych włączonych do polskiego badania Papierska 2010. Ograniczeniem badania jest fakt, że wszyscy analizowani pacjenci byli leczeni bisfosfonianami. Założono jednak, że powyższe parametry są niezależne wyboru sposobu leczenia, wobec czego nie będzie miał on wpływu na uzyskane wartości.”
- „W celu oszacowania liczby chorych z nietolerancją lub niepowodzeniem terapii bisfosfonianami wykorzystano dane o liczbie pełnych rocznych terapii bisfosfonianami, które przeliczono na liczbę pacjentów. Obliczenia oparto na średnim rocznym odsetku pacjentów kontynuujących leczenie oszacowanym na podstawie zagranicznych badań. Stosowanie się do zaleceń lekarza może jednak zależeć od wielu czynników, w tym m.in. świadomości społeczeństwa i wykazywać zmienność w zależności od kraju. Dane uzyskane w uwzględnionych badaniach mogą więc odbiegać od rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce, a oszacowania poczynione na ich podstawie być obciążone niepewnością.”
- „Liczbę złamań w analizowanej populacji i co za tym idzie wydatki ponoszone przez płatnika publicznego na ich leczenie zostały wyznaczone na podstawie oszacowanego w analizie ekonomicznej 10-letniego ryzyka złamań (osobno dla denosumabu i braku leczenia), które to przeliczono średnią liczbę złamań w okresie 1 roku. Wykorzystano również wyniki analizy BIA dotyczące całkowitej liczebności populacji refundacyjnej i liczby pełnorocznych pacjentów otrzymujących terapię denosumabem w danym roku analizy. Podejście takie obciążone jest ograniczeniami i stanowi jedynie przybliżenie wydatków płatnika poniesionych na leczenie złamań w populacji objętej refundacją.”
- „Prawdopodobne wydaje się pojawienie na rynku leków stosowanych w analizowanym (lub zbliżonym) wskazaniu innych substancji niż objęte niniejszą analizą. W przypadku uwzględnienia innej substancji w wykazie leków refundowanych wydatki płatnika publicznego będą, z dużym prawdopodobieństwem, kształtowały się inaczej niż oszacowano w niniejszej analizie.”
- „W analizie uwzględniono koszty związane z lekami stosowanymi w leczeniu osteoporozy oraz koszty bezpośrednio związane ze złamaniami osteoporotycznymi, nie uwzględniono kosztów leczenia ewentualnych działań niepożądanych oraz pozostałych kosztów medycznych i kosztów niemiedycznych związanych z leczeniem osteoporozy.”
- „W analizie pominięto koszty suplementacji wapnia i witaminy D, z uwagi na fakt, że nie stanowią one kosztów różniących i oszacowanie ich w żaden sposób nie wpłynęłoby na wyniki ani wnioskowanie w analizie.”
- „Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi uzyskano w oparciu o badanie kosztowe przeprowadzone wśród specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy i jej powikłań. Ze względu na odmienne praktyki związane z leczeniem poszczególnych złamań, często ustalane przez poszczególne placówki indywidualnie, istnieje możliwość, że zaproponowane przez specjalistów schematy leczenia nie będą zgodne ze stanem odpowiadającym ogólnopolskiej praktyce. Koszty leczenia złamań osteoporotycznych, oszacowane w oparciu o tak zdefiniowane schematy leczenia, mogą zatem odbiegać od kosztów rzeczywistych.”
- „W badaniu kosztowym, w przypadku złamań biodra lub kręgu, dane zbierano w podziale na pierwszy rok po złamaniu oraz lata kolejne. W niniejszej analizie przyjęto, że koszt złamania będzie równy sumie kosztów wyznaczonych dla dwóch pierwszych lat po zdarzeniu.”
- „Kosztom „innych” złamań osteoporotycznych przypisano uśrednione koszty złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka, gdyż do badania kosztowego OSTEO 2009 nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamania biodra, kręgu czy nadgarstka. Rzeczywiste koszty związane z wystąpieniem złamań innych niż biodrowe, kręgowe i nadgarstka mogą odbiegać od przyjętej średniej.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Populację docelową stanowią pacjentki w wieku powyżej 60 roku życia, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Trzyletni horyzont czasowy (lata 2014 – 2016), przyjmując, że rok 2014 będzie pierwszym rokiem refundacji przedmiotowego produktu leczniczego.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	W analizie wpływu na budżet jako źródło danych kosztowych wykorzystano Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2013 r. Po 1 stycznia 2014 roku zmianie – z 6% na 5% – uległ poziom marży hurtowej. W związku z tym zmianie uległa cena detaliczna preparatu Prolia. Wnioskodawca w analizie wpływu na budżet skorygował wartość ceny detalicznej w celu uwzględnienia zmiany – od 1 stycznia 2014 roku – wysokości marży hurtowej z 6% na 5%.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ze względu na fakt, że denosumab jest jedyną terapią refundowaną we wnioskowanej populacji nie uwzględniono zmian w analizowanym rynku leków (wypierania innych substancji czynnych). Założono, że poszerzenie populacji refundacyjnej denosumabu zwiększy jedynie liczbę leczonych pacjentów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Nie dotyczy	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Na podstawie dostępnych danych (komunikaty DGL) można przyjąć, iż prognozy sprzedaży denosumabu są zgodne z danymi DGL (5 711 sprzedanych opakowań DENO w roku 2013)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

W wynikach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjenta. Oprócz analizy podstawowej, dodatkowo przedstawiono wyniki analizy wrażliwości (w tym minimalne i maksymalne warianty analizy).



5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[redacted]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. Istniejący)	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. Nowy)	[redacted]

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ [PLN]			
Koszty preparatu Prolia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia złamań	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]			
Koszty preparatu Prolia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia złamań	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Przy zachowaniu obecnych wskaźników refundacyjnych preparatu Prolia (**scenariusz istniejący**), wydatki związane z finansowaniem analizowanej substancji uwzględniając dodatkowo koszty podania leku oraz leczenia złamań łącznie mogą wynieść:

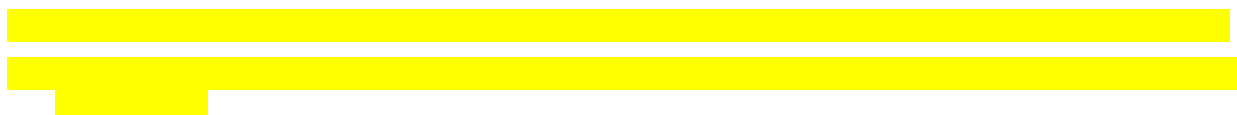


Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ [PLN]			
Koszty preparatu Prolia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia złamań	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]			
Koszty preparatu Prolia			
Koszty podania leku			
Koszt leczenia złamań			
ŁĄCZNIE			

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych preparatu Prolia (**scenariusz prognozowany**), wydatki związane z finansowaniem analizowanej substancji uwzględniając dodatkowo koszty podania leku oraz leczenia złamań łącznie mogą wynieść:

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ [PLN]			
	Koszty preparatu Prolia			
	Koszty podania leku			
	Koszt leczenia złamań			
	ŁĄCZNIE			
	Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]			
	Koszty preparatu Prolia			
	Koszty podania leku			
	Koszt leczenia złamań			
	ŁĄCZNIE			

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ [PLN]			
	Koszty preparatu Prolia			
	Koszty podania leku			
	Koszt leczenia złamań			
	ŁĄCZNIE			
	Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]			
	Koszty preparatu Prolia			
	Koszty podania leku			
	Koszt leczenia złamań			
	ŁĄCZNIE			
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ [PLN]			
	Koszty preparatu Prolia			
	Koszty podania leku			
	Koszt leczenia złamań			
	ŁĄCZNIE			
	Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]			
	Koszty preparatu Prolia			
	Koszty podania leku			
	Koszt leczenia złamań			
	ŁĄCZNIE			

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
	ŁĄCZNIE			

[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzano obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia (denosumab) we wskazaniu: pacjentki w wieku powyżej 60 roku życia, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku													
Wiele organizacji (Polska) 2011 / 2013	Pozytywna z ograniczeniami	Jeżeli są przeciwwskazania do stosowania wszystkich bifosfonianów lub leczenie bifosfonianami okazało się nieskuteczne, należy zastosować: denosumab - zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek lub u chorych z niskim tempem metabolizmu kostnego													
Konsultant krajowy (Polska) 2012	Pozytywna	Do leków modyfikujących metabolizm kostny o skuteczności działania potwierdzonej w badaniach klinicznych zaliczono (m.in) denosumab – podawany podskórnie, raz na 6 miesięcy, w porównaniu do bisfosfonianów ma silniejsze działanie antyresorpcyjne; może być podawany również po bisfosfonianach, oraz u chorych leżących i z niewydolnością nerek.													
ESCEO/IOF (Europa) 2012 / 2013	Pozytywna z ograniczeniami	Częstość kolejnych złamań pozakręgowych zmniejszają: alendronian, ryzedronian, (a wg analizy post-hoc także ibandronian) zolendronian, ranelinian strontu i teryparatyd, a być może denosumab . U kobiet niemających złamań kręgowych ryzyko złamań kręgowych ograniczają: alendronian, ryzedronian, zolendronian, raloksyfen, ranelinian strontu, denosumab . Ryzyko złamań pozakręgowych ograniczają tylko ranelinian strontu i denosumab .													
NOGG (Wielka Brytania) oraz ICSI (USA) 2013	Pozytywna z ograniczeniami	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Lek</th> <th colspan="3">Zapobieganie złamaniom^a</th> <th rowspan="2">Wskazania</th> </tr> <tr> <th>Kręgi</th> <th>Inne niż kręgi</th> <th>Biodro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Denosumab</td> <td>+++</td> <td>+</td> <td>++</td> <td>Leczenie osteoporozy u pacjentek po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ocena skuteczności wg ICSI: „+++” - >50% redukcji, „++” – 40–50% redukcji, „+” - <40% redukcji.</p>	Lek	Zapobieganie złamaniom ^a			Wskazania	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro	Denosumab	+++	+	++	Leczenie osteoporozy u pacjentek po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania.
Lek	Zapobieganie złamaniom ^a			Wskazania											
	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro												
Denosumab	+++	+	++	Leczenie osteoporozy u pacjentek po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania.											
NOF (USA) 2013	Pozytywna z ograniczeniami	NOF zaleca rozpoczęcie farmakologicznego leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie w wieku ≥50 lat. Wśród leków wymieniany jest denosumab .													
HAS (Francja) 2012	Pozytywna z ograniczeniami	W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku wytyczne francuskie zalecają zróżnicowane postępowanie w poszczególnych podkategoriach: <ul style="list-style-type: none"> • złamanie 1 kręgu – m.in: denosumab • pozostałe ciężkie złamania pozakręgowie – m.in: denosumab • nieciężkie złamania pozakręgowie - w farmakoterapii stosuje – m.in: denosumab. 													
NICE (Wielka Brytania) 2011	Pozytywna z ograniczeniami	W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku zastosowanie wg NICE mieć będzie III i IV linia leczenia: W razie nietolerancji lub przeciwwskazaniach do podania alendronianu oraz ryzedronianu lub etydronianu (I i II linia leczenia) zaleca się zastosowanie (m.in): denosumabu zamiast ranelinianu strontu lub raloksyfenu - wystarczającym wskazaniem do podania denosumabu jest zwiększone ryzyko złamania; za czynniki zwiększenia ryzyka uznaje się w tym przypadku: złamania BKKU w wywiadzie rodzinnym, spożycie alkoholu > 40g/24h, współistnienie reumatoidalnego zapalenia stawów.													

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji dotyczących wnioskowanego leku

Autorzy rekomendacji (kraj), rok	Ocena	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji dotyczących wnioskowanego leku
NICE (Wielka Brytania) 2010	Pozytywna z ograniczeniami	Profilaktyka pierwotna u pacjentek z osteoporozą, w okresie pomenopauzalnym ze zwiększonym ryzykiem złamań (poszczególne kombinacje wartości T-score, wieku oraz liczby dodatkowych czynników ryzyka: złamanie szyjki kości udowej u rodzica, konsumpcja alkoholu w ilości ≥ 4 jednostki/dzień, reumatoidalne zapalenie stawów, kwalifikujące do leczenia denosumabem, przestawione są w wytycznych NICE 2010), i u których niemożliwe jest zastosowanie alendronianu, ryzedronianu lub etydronianu, z powodu przeciwwskazania, nietolerancji, lub braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów. Profilaktyka wtórna złamań u pacjentek z osteoporozą, w okresie pomenopauzalnym ze zwiększonym ryzykiem złamań i u których niemożliwe jest zastosowanie alendronianu, ryzedronianu lub etydronianu, z powodu przeciwwskazania, nietolerancji, lub braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów.
SMC (Szkocja) 2010	Pozytywna z ograniczeniami	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, spełniających następujące warunki: T-score wynosi od $<2,5$ do $\geq 4,0$, brak możliwości stosowania doustnych bisfosfonianów z powodu: przeciwwskazania, nietolerancji lub niemożliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania doustnych bisfosfonianów.
HAS (Szkocja) 2011	Pozytywna z ograniczeniami	Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentek z podwyższonym ryzykiem złamań, jako druga linia leczenia po zastosowaniu terapii z użyciem bisfosfonianów, u których wystąpiło złamanie z powodu kruchości kości, lub obecne są inne czynniki ryzyka: znaczące obniżenie gęstości kości: T score <-3 , albo T score $\leq -2,5$ oraz ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej $\geq 7,5$ mg/dzień prednizonu, wiek >60 lat, BMI <19 kg/m ² , złamanie szyjki kości udowej u matki, wczesna menopauza (przed 40 rokiem życia).
CADTH (Kanada) 2011	Pozytywna z ograniczeniami	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i wskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami, które nie mogą przyjmować takiej terapii, ze względu na nadwrażliwość na bisfosfoniany, zaburzenia anatomiczne lub funkcjonalne przełyku (zwężenie przełyku, achalazja), jak również spełniają dwa spośród następujących trzech kryteriów: wiek >75 lat, uprzednie złamanie z powodu kruchości kości, T-score $\leq -2,5$.
PBAC (Australia) 2010, 2012	Pozytywna z ograniczeniami	Leczenie pacjentek z osteoporozą, w wieku ≥ 70 lat, z niską gęstością mineralną kości (T-score $\leq -2,5$), a także u pacjentek ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną i złamaniem kości z powodu niewielkiego urazu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Cena zbytu netto		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto			
Austria					
Belgia					
Bułgaria					
Cypr					


Państwo	Cena zbytu netto		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto			
Czechy					
Dania					
Estonia					
Finlandia					
Francja					
Grecja					
Hiszpania					
Holandia					
Irlandia					
Islandia					
Liechtenstein					
Litwa					
Luksemburg					
Łotwa					
Malta					
Niemcy					
Norwegia					
Portugalia					
Rumunia					
Słowacja					
Słowenia					
Szwajcaria					


Państwo	Cena zbytu netto		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto			
Szwecja	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wielka Brytania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]




11. Opinie ekspertów

Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Prolia ze środków publicznych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. Paweł Małyk Konsultant Krajowy w dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu</p>	<p>Prolia (denosumab), to nowy lek (tzw. biologiczny) będący przeciwciałem monoklonalnym ludzkim stosowanym w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Z obecnie znanych leków antyresorpcyjnych ma on najsilniejsze działanie. Wynika to z jego mechanizmu działania nie tylko na dojrzałe osteoklasty w miejscu nasilonej resorpcji ale również na ich prekursory krążące we krwi (działanie na kość gąbczastą i korową) Prolia w badaniach porównawczych z alendronianem, rezedronianem i ibandronianem wykazała wyższe przyrosty BMD w lokalizacjach pozakręgowych i w samym kręgosłupie. Działanie denosumabu jest odwracalne w przeciwieństwie do bisfosfonianów, które są kumulowane w kościach i mogą powodować strefy złamania przy długotrwałej terapii. Prolia nie wywiera wpływu na nerki i wątrobę w związku z czym może być stosowana u osób z chorobami tych organów. Wygodne dawkowanie raz na 6 miesięcy w formie podskórnej iniekcji daje lepszy compliance w porównaniu z doustnymi bisfosfonianami. Obecnie pacjenci z nietolerancją bisfosfoninów lub ich nieskutecznością nie mają innego dostępnego na rynku leku refundowanego.</p>	<p>Nie znajduję argumentów.</p>	<p>Osteoporoza stała się chorobą społeczną, liczba chorych wzrasta z wiekiem i starzeniem się społeczeństwa. Złamania osteoporotyczne stanowią duży i kosztowny problem społeczny. Wielu chorych po leczeniu złamania szyjki kości udowej nadal jest niepełnosprawnych, a 20 do 30% z nich umiera w ciągu roku. Każde złamanie osteoporotyczne niesie w sobie wielokrotnie ryzyko kolejnych złamań. Jednym z podstawowych celów leczenia osteoporozy jest zapobieganie pierwszym jak i kolejnym złamaniom. Leczenie osteoporozy jest wielokierunkowe. Jedną z najskuteczniejszych metod terapii jest profilaktyka i wczesne jej wykrywanie. Leczenie farmakologiczne jest jedną z metod leczenia osteoporozy ale nie jedyną. Niezwykle ważna jest profilaktyka złamań. Oczywiście w chwili jej wykrycia konieczne jest leczenie farmakologiczne skutecznymi lekami. Najskuteczniejszym z obecnie znanych leków p-osteoporotycznych jest denosumab. Lek ten w istotny sposób zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych w tym bliższego końca kości udowej. Wykazuje on wysoką skuteczność niezależnie od stopnia zaawansowania choroby działając zarówno na kość gąbczastą jak i korową. Obecne kryteria refundacji znacznie ograniczają dostępność leku dla dużej grupy osób z osteoporozą, dla których podanie denosumabu może zapobiec dalszym złamaniom i zapewnić im skuteczną terapię osteoporozy. Zwiększenie dostępności do denosumabu mogłoby obniżyć koszty poprzez zmniejszenie liczby złamań, a tym samym populacji osób niepełnosprawnych wymagających stałej opieki państwa.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Brak innej, refundowanej terapii w osteoporozie pomenopauzalnej w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji bisfosfonianów doustnych (lub przeciwwskazań). • Wysoka skuteczność przeciwzłamaniowa leku Prolia niezależna od lokalizacji złamania i stopnia zaawansowania choroby (biodro, kręgi, złamania pozakręgowe). • Wyższa skuteczność w porównaniu z doustnymi bisfosfonianami (alendronian, ibandronian, ryzedronian) w zakresie przyrostu gęstości masy kostnej we wszystkich lokalizacjach (zarówno w kości korowej i 	<p>Brak argumentów przemawiających na niekorzyść terapii prep. Prolia. Mając świadomość starzejącego się społeczeństwa, wydłużenia wieku emerytalnego spodziewamy się epidemii złamań osteoporotycznych, które znacząco obciążają budżet Państwa w znaczeniu kosztów bezpośrednich</p>	<p>Denosumab (Prolia) stanowi jedyną alternatywę dla pacjentek z przeciwwskazaniami, nietolerancją na doustne bisfosfoniany lub brakiem ich skuteczności.</p> <p>Obecne kryteria refundacyjne znacząco zawężają populację pacjentek, dlatego istnieje potrzeba obniżenia wieku oraz rozszerzenia rodzaju złamań gdyż zgodnie z wiedzą medyczną, każde złamanie osteoporotyczne znacząco zwiększa ryzyko kolejnych złamań, w tym złamań biodra, których konsekwencją jest zwiększenie ryzyka kalectwa i śmiertelności.</p> <p>Na podstawie moich doświadczeń dodatkowym ograniczeniem obecnej</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>gąbczastej).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyrost gęstości masy kostnej w przypadku długoterminowego leczenia lekiem Prolia przekłada się na utrzymanie niskiego ryzyka złamań kości (badanie FREEDOM Extension – dane 8 letnie – dane prezentowane na Konferencji ASBMR 2013 w Baltimore). • Lepszy compliance (wskaźnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich w zakresie systematyczności i ciągłości) w przypadku leczenia lekiem Prolia (dawkowanie - jedna iniekcja podskórnie raz na 6 miesięcy) w porównaniu do leczenia doustnym bisfosfonianem (alendronian 1 raz w tygodniu). • Korzystny profil bezpieczeństwa, wykazany w długoterminowej obserwacji (badanie FREEDOM Extension – obserwacja 8-letnia). • Leczenie całkowicie odwracalne w przeciwieństwie do terapii bisfosfonianami, które kumulują się w tkance kostnej, gdzie pozostają przez kilka lat. • Możliwość stosowania leczenia osteoporozy u pacjentek z chorobami współistniejącymi (np. wątroby czy nerek) lub stosującymi przewlekłe inne leki (brak lub niskie ryzyko interakcji) • Poprawa jakości życia u pacjentek leczonych lekiem Prolia w porównaniu z terapią alendronianem doustnym (badanie DAPS). 	<p>(leczenie złamań) ale także pośrednich (koszty społeczne). Powinniśmy więc poszukiwać skutecznej technologii medycznej, która będzie miała zastosowanie dla pacjentów, gdy obecnie dostępne formy leczenia nie znajdują zastosowania z powodu nieskuteczności lub nietolerancji czy przeciwwskazań.</p>	<p>refundacji dla niektórych pacjentek stanowi nawet odpłatność 30% (ok. 260zł), pacjentka musi zapłacić kwotę jednorazowo za 6 m-cy leczenia, dlatego byłaby wskazana weryfikacja poziomu finansowania - rozważenie zmiany na opłatę ryczałtową. Wiele pacjentek rezygnuje z tej terapii z powodu w/w ceny (1/3 pacjentek spełniających kryteria) i tym samym nie może być skutecznie leczona. Odpłatność ryczałtowa również miałaby wpływ na szerszy dostęp do skutecznej terapii lekiem Prolia, co pozwoliłoby uniknąć w wielu przypadkach kosztownego leczenia powikłań (złamania, hospitalizacje, fizjoterapia i zaopatrzenie medyczne).</p> <p>Denosumab (Prolia) jest lekiem skutecznym i bezpiecznym, posiada udokumentowaną skuteczność w redukcji ryzyka złamań w obrębie całego szkieletu. Ma odwracalny mechanizm działania. Niewątpliwie grupę pacjentek z wyboru stanowią kobiety z osteoporozą po resekcji żołądka, z czynną chorobą wrzodową i refluksową, z zaburzeniami połykania, niewydolnością nerek, dla których w/w/ preparat stanowi alternatywę w stosunku do preparatów doustnych.</p>
	<p>Powinna być stosowana ze względu na wysoką udokumentowaną efektywność przeciwzłamaniową przy znaczącym zagrożeniu osteoporozą (przed i po wystąpieniu złaman) w tym złamań kręgow kregostupa zwłaszcza w okresie okołomenopauzalnym.</p>	<p>Bez odpowiedniej dokumentacji dotyczącej prawidłowej selekcji pacjentów wytypowanych do leczenia.</p>	<p>Analiza rozszerzenia finansowania leku od 60 roku życia jest w pełni uzasadniona wobec danych epidemiologicznych wskazujących na wcześniejsze zagrożenie nietraumatycznymi złamaniami niż sądzono poprzednio oraz natychmiastowego wycofania się Prolii z działania na tkankę kostną po jej odstawieniu co ma kluczowe znaczenie w tej grupie wiekowej. Ze względu na powyższe, zasadne wydaje się także rozważenie ,w tej grupie wiekowej, stosowania denosumabu ,jako leku pierwszego rzutu.</p>
<p>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	<p>Denosumabum (Prolia) A. zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych, w tym: · złamań kręgow, · złamań pozakręgowych oraz · bliższego końca kości udowej co przekłada się na ograniczenie potencjalnych kosztów związanych ze złamaniami. Ponadto wiadomo, że wystąpienie osteoporotycznych złamań</p>	<p>Nie widzę przyczyn, dla których wnioskowana technologia nie miałaby być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Denosumabum (Prolia) to nowoczesny lek stosowany w leczeniu chorych z osteoporozą. Nowatorstwo wynika z mechanizmu działania. Cząsteczka denosumabu (Prolia) to ludzkie, monoklonalne przeciwciało, które naśladuje osteoprotegerynę (OPG) będącą naturalnym czynnikiem antyresorpcyjnym kości. Dotychczasowe 8-letnie obserwacje dowodzą, że lek jest bardzo skuteczny w redukcji złamań</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>kręgow oraz bliższego końca kości udowej zwiększa śmiertelność chorych.</p> <p>B. Ze względu na sposób podawania (iniekcje podskórne co 6 miesięcy) chorzy stosujący denosumabum (Prolia) w dużo większym stopniu dostosowują się do zaleceń lekarskich, niż pacjenci, którzy przyjmują leki 1 x w tygodniu (bisfosfoniany podawane doustnie). Duża wartość reżimu leczenia (adherence), przestrzegania zaleceń (compliance) oraz wytrwania w leczeniu (persistence) jest kluczowa dla efektywnego leczenia osteoporozy.</p> <p>C. Stosowanie denosumabu (Prolia) jest możliwe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w odróżnieniu od bisfosfonianów, które są przeciwwskazane, gdy GFR < 30-40 ml/min). Lek może być również stosowany u pacjentów z niewydolnością wątroby</p> <p>D. Leczenie jest odwracalne, w odróżnieniu do bisfosfonianów, które kumulują się w tkance kostnej.</p>		<p>osteoporotycznych (osteoporotyczne złamania kręgow, złamania pozakręgowe oraz biodra), przy jednoczesnej, bardzo dobrej tolerancji leczenia – badanie FREEDOM oraz Extension FREEDOM. Denosumabum (Prolia) przyczynia się do zwiększenia gęstości mineralnej kości (BMD – bone mineral density), hamując działanie osteoklastów.</p> <p>Denosumabum (Prolia) może być podawany chorym z niewydolnością nerek oraz wątroby. Ponadto działanie leku jest w pełni odwracalne – nie ulega kumulacji.</p> <p>Ta ostatnia kwestia powinna być szczególnie podnoszona, gdyż leczenie bisfosfonianami wiąże się z ich kumulacją w tkance kostnej, co długotrwale zmienia metabolizm kości. Zbyt duże zmniejszenie obrotu kostnego może u niektórych osób lub w niesprzyjających okolicznościach (np. adynamiczna choroba kości u osób z przewlekłą niewydolnością nerek) być niekorzystne i prowadzić do złamań „ze zmęczenia“. W przypadku stosowania denosumabu (Prolia), efekt działania leku obserwuje się tylko w czasie jego stosowania (do 6 miesięcy od podania leku).</p> <p>Ten fakt w istotny sposób wpływa na to, żeby bisfosfonianów nie traktować a priori jako leków I rzutu (uwzględniając argumenty merytoryczne, a nie tylko ekonomiczne), szczególnie u osób młodych, gdyż ich zastosowanie w nieodwracalny sposób może zmienić metabolizm tkanki kostnej. W kontekście tych informacji, to denosumabum (Prolia) powinien być rozważany jako lek I rzutu.</p> <p>Dotychczasowe kryteria refundacyjne leku [(1) kobiety > 65 rż (2) z osteoporozą pomenopauzalną (T-score ≤ -2,5 stwierdzone w badaniu DXA), (3) u których dokonano się osteoporotyczne złamanie kręgu lub/i złamanie bliższego końca kości udowej oraz stwierdzono (4) przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami lub stwierdzono niepowodzenie w leczeniu bisfosfonianami] sprawiło, że zbyt rygorystyczne ograniczenia liczby osób mogących skorzystać z refundacji była i jest stosunkowo niewielka.</p> <p>Rozszerzenie wiekowej grupy chorych oraz uogólnienie charakterystyki złamań osteoporotycznych (wcześniej były to złamania kręgow i/lub szyjki kości udowej) może poszerzyć grupę osób kwalifikującą się do przepisywania refundowanego leku, co wydaje się korzystne dla polepszenia stanu zdrowia, zagrożonej osteoporozą części populacji.</p>
	Technologia powinna być stosowana,	Brak argumentów	Popieram wniosek.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>albowiem niepowodzenia i/lub przeciwwskazania do leczenia doustnymi bisfosfonianami występują stosunkowo często. Denosumab stanowi cenną alternatywę, do tego podskórna forma podania omija przewód pokarmowy, zapewnia dostarczanie pełnej dawki leku. Dodatkowo denosumab może być stosowany u ludzi z niewydolnością nerek, co jest istotne zwłaszcza u starszych grup wiekowych</p>	<p>przeciw.</p>	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. grupa potencjalnych beneficjentek leczenia Denosumabem w zarejestrowanych wskazaniach jest liczna; 2. wtórna prewencja złamań u pacjentek niereagujących na leczenie bifosfonianami lub niemogących stosować leków z tej grupy z powodu objawów niepożądanych stanowi duże wyzwanie kliniczne. Powszechniejsze stosowanie u tych pacjentek leku wysoce skutecznego, wygodnego w stosowaniu i charakteryzującego się korzystnym profilem tolerancji i bezpieczeństwa pozwoliłoby uniknąć zagrażających życiu i radykalnie pogarszających jakość życia powikłań kolejnych złamań osteoprotycznych; 3. skuteczność kliniczna Denosumabu jest dobrze udokumentowana w badaniach klinicznych o wysokim poziomie wiarygodności danych; 4. możliwość podawania podskórnego raz na pół roku korzystnie przekłada się na compliance oraz profil tolerancji leku szczególnie wobec faktu, iż przyjmujące go pacjentki przyjmują na ogół znacząco mniejszą ilość leków doustnych w związku z chorobami dodatkowymi; 5. efektywność kosztowa leczenia Denosumabem wypada korzystnie w porównaniu z terapiami alternatywnymi 	<p>Nie znajduję tego typu argumentów</p>	<p>Bariera finansowa uniemożliwiająca sięgnięcie po leczenie Denosumabem skutkuje w wielu przypadkach zaniechaniem jakiegokolwiek farmakologicznej terapii wtórnych złamań osteoporotycznych lub sięgnięciem po terapie tańsze, mniej skuteczne, trudniejsze w stosowaniu i gorzej tolerowane. Łatwym do przewidzenia rezultatem końcowym jest wzrost liczby złamań ponownych, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu umieralności w tej grupie kobiet, a wśród tych co przeżyją do kalectwa znacznego stopnia wymagającego długotrwałej opieki medycznej-rehabilitacyjnej, której koszty ponoszone ze środków publicznych wielokrotnie przewyższają koszty refundacji leku, którego dotyczy niniejsze stanowisko.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Prolia (denosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml; we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Problem zdrowotny

Osteoporoza pomenopauzalna związana jest z zaburzeniami gospodarki hormonów płciowych z następczym nadmiernym indukowaniem aktywności osteoklastów. W jej przebiegu dochodzi najczęściej do złamań kręgow i dalszego odcinka kości przedramienia.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla Prolii wnioskodawca wskazał leczenie objawowe wit. D oraz wapniem. Wybór ten uznano za zasadny. W opinii analityków Agencji, komparatorem dla Prolii może być także produkt leczniczy Protelos (ranelinian strontu).

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania denosumabu dodanego do standardowego leczenia (wit. D oraz wapniem) w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w wieku >60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym oraz po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Na podstawie wyników 4 RCT (FREEDOM, DEFEND, Seeman 2010, McClung 2006) wykazano, że dodanie denosumabu do terapii standardowej przyczynia się do istotnej statystycznie (IS) redukcji ryzyka:

[REDACTED]

[REDACTED]

- złamań pozakręgowych: [RR = 0,80 (95%CI: 0,68; 0,94)]; [NNT = 69 (95%CI: 40; 259)],
- złamań biodra: [RR = 0,61 (95%CI: 0,37; 0,98)]; [NNT = 231 (95%CI: 118; 5121)],

Ponadto zaobserwowano wzrost gęstości mineralnej kości mierzony wartością wskaźnika BMD w obrębie:

[REDACTED]

- kości promieniowej: [WMD = 3,46 (95%CI: 2,83;4,09)]; [SMD = 1,09 (95%CI: 0,91;1,26)].

Na podstawie długoterminowych obserwacji pacjentek zakwalifikowanych do 2 RCT (FREEDOM, McClung 2006) wykazano, że u chorych kontynuujących terapię denosumabem utrzymywało się niskie ryzyko łamliwości kości (w tym odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej), ponadto obserwowano dalszy wzrost BMD o:

- 15,2% (72 mies. terapii denosumabem) i 16,5% (96 mies. terapii denosumabem) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- 7,5% (72 mies. terapii denosumabem) i 6,8% (96 mies. terapii denosumabem) w obrębie biodra,
- 6,7% (72 mies. terapii denosumabem) w szyjce kości udowej,
- 2,7% (72 mies. terapii denosumabem) i 1,3% (96 mies. terapii denosumabem) w kości promieniowej.

W przypadku kobiet zakwalifikowanych pierwotnie do grupy PLC, rozpoczęcie terapii denosumabem prowadziło do redukcji ryzyka załamań oraz wzrostu wartości BMD o:

- 9,4% (36 mies. terapii denosumabem) i 11,9% (48 mies. terapii denosumabem) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa,
- 4,8% (36 mies. terapii denosumabem) i 5,6% (48 mies. terapii denosumabem) w obrębie biodra,

- 4,0% (36 mies. terapii denosumabem) w szyjce kości udowej,
- 1,2% (36 mies. terapii denosumabem) w kości promieniowej.

W ramach dodatkowej analizy przedstawiono wyniki porównania DENO z RS w populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną w oparciu o przegląd systematyczny Freemantle 2013.

Porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało, że DENO w porównaniu z RS istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgowych oraz klinicznych złamań kręgowych, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie pozostałych rodzajów złamań.

W ramach porównania pośredniego metodą MTC wykazano, że DENO w porównaniu z RS istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nowych złamań kręgowych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic odnośnie wpływu na ryzyko wystąpienia klinicznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych, złamań biodra oraz złamań nadgarstka.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

[redacted]. Nie wykazano IS różnic pomiędzy denosumabem a PLC odnośnie ryzyka wystąpienia odczynu miejscowego po iniekcji, infekcji, wycofania z badania lub przerwania terapii z powodu działań niepożądanych, ryzyka wystąpienia działań niepożądanych zarówno ogółem oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem i ciężkich działań niepożądanych.

Analiza profilu bezpieczeństwa przedłużenia terapii denosumabem o 3 lata w porównaniu z analogicznym okresem fazy randomizowanej (łącznie 6-letnia terapia denosumabem, badanie FREEDOM) wykazała podobne lub niższe ryzyko działań niepożądanych ogółem (93% vs 88%), ciężkich działań niepożądanych (26% vs 5%) oraz ciężkich działań niepożądanych prowadzących do zgonu (2% vs 2%). Terapia denosumabem u pacjentek otrzymujących placebo w ramach badania RCT również nie powodowała wzrostu ryzyka działań niepożądanych ogółem (93% vs 88%), ciężkich działań niepożądanych (25% vs 26%) oraz ciężkich działań powodujących zgon (2% vs 2%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza podstawowa

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania preparatu Prolia (denosumab) z brakiem leczenia w populacji kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą pierwotną.

W analizie kosztów-użyteczności i efektywności w zakresie złamań, zostały wyznaczone na podstawie badań FREEDOM oraz DEFEND. Badanie DEFEND obejmowało pacjentki bez wcześniejszych złamań. W badaniu FREEDOM uwzględniono pacjentki z i bez wcześniejszych złamań. W badaniach FREEDOM i DEFEND nie zawężano populacji do pacjentek po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, w wyniku zastosowania preparatu Prolia (denosumab) w porównaniu z brakiem leczenia:

Analiza dodatkowa

W analizie minimalizacji kosztów wykazano, że różnica między kosztem stosowania denosumabu (Prolia) a ranelinian strontu

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia (denosumab) we wskazaniu: pacjentki w wieku powyżej 60 roku życia, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji, dotyczących zastosowania leku Prolia (denosumabu) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych i 5 rekomendacji refundacyjnych. Denosumab jest rekomendowany wraz z innymi lekami jako opcje terapeutyczne w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.

W 2012 roku PBAC, w 2011 roku HAS i CADTH oraz w 2010 roku NICE i SMC, wydały pozytywne decyzje z odniesieniem do objęcia refundacją leku Proliau w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, jednak zauważyć należy, że uściślone populacje docelowe różniły się w pewnych zakresach od populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym rozpatrywanym w niniejszej AWA.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
Kanis 2008	Kanis JA, Burtlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. <i>Osteoporosis International</i> . 2008; 19(4):399–428
Lorenc 2011	Lorenc R, Gluszek P, Karczmarewicz E. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie Aktualizacja 2011. <i>Medycyna Praktyczna</i> . 2011; (1):1–40
Meunier 2003	Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. <i>Osteoporosis International</i> . 2003; 14 Suppl 3:S66–76.
Reginster 2005	Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. <i>The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2005; 90(5):2816–2822
Stanowiska RK/RP	
Stanowisko o nr 34/2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 34/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r. w zakresie zakwalifikowania leku Prolia (denosumab), wskazanie: osteoporoza u pacjentek powyżej 65 roku życia ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T score \leq - 2,5 mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów, jako świadczenia gwarantowanego, http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=380
Stanowisko o nr 60/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2013 z dnia 8 kwietnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Protelos (ranelinian strontu) we wskazaniu: leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-Score mniejsze lub równe 2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.
Uchwała nr 46/12/2008	Uchwała nr 46/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych ranelinianu strontu (Protelos®) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 roku życia, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_46_12_2008_ranelinian_strontu_Protelos.pdf
Uchwała nr 24/07/2008	Uchwała nr 24/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania teryparatydu (Forsteo®) w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_24_07_2008_teryparatyd_Forsteo.pdf
Stanowisko o nr 60/18/2010	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 60/18/2010 z dnia 6 września 2010 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych parathormonu (Preatact®) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań, w ramach wykazu leków refundowanych http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_60_18_2010_parathormon_Preatact.pdf
Rekomendacje towarzystw naukowych i lekarskich	
AACE 2010	Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al.: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. <i>Endocr Pract</i> 2010; 16 Suppl 31–37
AACE 2011	Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. <i>Endocr Pract</i> 2011; 17(6 Suppl): 1–25
Briot 2012	Briot K, Cortet B, Thomas T, et al.: 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. <i>Joint Bone Spine</i> 2012; 79(3): 304–313
Kanis 2013	Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. <i>Osteoporos Int</i> 2013; 24(1): 23–57
Lorenc 2011	Lorenc L, Gluszek P, Karczmarewicz E, et al.: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011. <i>Al. Prakt</i> 2011; 2011(1):
NAMS 2010	NAMS: Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. <i>Menopause</i> 2010; 17(1): 25–54
NICE 2008-2011	NICE: Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). NICE 2008.10. (ostatnia aktualizacja 2011.01.) wytyczne nr 161 [www.nice.org.uk/guidance/TA161 ; Europa 2013.02.28.] ; Scotland G, Waugh N, Royle P, McNamee P, Henderson R, Hollick R: Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in post-menopausal women: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> 2011; 29(11): 951–961
NOGG 2010	NOGG: Osteoporosis: Clinical guideline for prevention and treatment. NOGG 2010 http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf ; dostęp 2013.02.21.
NOF 2010	NOF: Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. NOF 2010, http://www.nof.org/ ; dostęp 2013.02.21
RAGCP 2010	RAGCP: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men. RAGCP 2010, http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/musculoskeletal/osteoporosis/ ; dostęp 2013.02.21.
Krajowy konsultant 2012	Wytyczne Krajowego Konsultanta W Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego. http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665_Zasady_OTR_1_2012.pdf .
ICSI 2013	ICSI: (Edycja 8). Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. https://www.icsi.org/asset/vnw0c3/Osteo-Interactive0711.pdf .
NOF 2013	NOF: Clinician's Guide To Prevention And Treatment Of Osteoporosis http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf .
NOGG	NOGG: Osteoporosis Clinical guideline for prevention and treatment

2013	http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf .
Rekomendacje agencji HTA	
CADTH 2011	CADTH. Denozumab_Rekomendacje finansowe. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Prolia_April-1-11.pdf (18.04.2014).
HAS 2011	HAS. Denozumab_Rekomendacje finansowe. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/prolia_ct_10890.pdf (18.04.2014).
NICE 2010	NICE. Osteoporosis - Denosumab (TA204). http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13251/51293/51293.pdf . (18.04.2014).
PBAC 2010	PBAC. Denozumab_Rekomendacje finansowe. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2010-07/July-2010-PBAC-Outcomes-Positive-Recommendations.pdf (18.04.2014).
PBAC 2012	PBAC. Denozumab_Rekomendacje finansowe. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2012-03/march-2012-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf (18.04.2014).
SMC 2010	SMC. Denozumab_Rekomendacje finansowe. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Prolia_FINAL_November_2010_for_website.pdf (18.04.2014).
Analiza kliniczna	
DEFEND	Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, i in. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2008; 93(6):2149–2157.
FREEDOM	Cummings SR, San Martin J, McClung MR, i in. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2009; 361(8):756–765.
	Boonen S, Adachi JD, Man Z, i in. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. <i>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> . 2011; 96(6):1727–1736.
	McClung MR, Boonen S, Törring O, i in. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> . 2012; 27(1):211–218.
	Bone HG, Chapurlat R, Brandi M-L, i in. The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2013.
	Papapoulos S, Chapurlat R, Lbanati C, i in. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> . 2012; 27(3):694–701.
McClung 2006	McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, i in. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. <i>The New England journal of medicine</i> . 2006; 354(8):821–831.
	Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, i in. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. <i>Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research</i> . 2007; 22(12):1832–1841.
	Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, i in. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. <i>Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry</i> . 2008; 11(3):351–359.
	Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, i in. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. <i>Bone</i> . 2008; 43(2):222–229.
	Miller PD, Wagman RB, Peacock M, i in. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2011; 96(2):394–402.
	McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, i in. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. <i>Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA</i> . 2013; 24(1):227–235.
Seeman 2010	Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, i in. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. <i>Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research</i> . 2010; 25(8):1886–1894.
Komunikaty bezpieczeństwa	
EMA Prolia	EMA. CHMP Assessment report for Prolia, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf .
MHRA 1	Denosumab: fatal cases of severe symptomatic hypocalcaemia, and risk of hypocalcaemia at any time during treatment – monitoring recommended, http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199560
MHRA 2	New drug under intensive surveillance. MHRA. July 2010, http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websitesources/con088051.pdf
URPL 2013	http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezsp/prolia-komunikat-bezpieczenstwa-pdf http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezsp/komunikat-bezpieczenstwa-xgeva
EMA kalcytonia	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146171.pdf
Inne	
EMA Guidelines	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405.pdf
ChPL Prolia	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf

Freemantle 2013	Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, i in. Results of Indirect and Mixed Treatment Comparison of Fracture Efficacy for Osteoporosis Treatments: a Meta-Analysis. <i>Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.</i> 2013; 24(1):209–217.
Analiza ekonomiczna	
Chau 2012	Chau D, Becker DL, Coombes ME, et al. Cost-effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Canada. <i>Journal of medical economics.</i> 2012; 15 Suppl 1:3–14.
Jönsson 2011	Jönsson B, Ström O, Eisman JA, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. <i>Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.</i> 2011; 22(3):967–982
Hiligsmann 2010	Hiligsmann M, Reginster JY. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women. <i>Bone.</i> 2010; 47(1):34–40.
Ström 2013	Ström O, Jönsson B, Kanis JA. Intervention thresholds for denosumab in the UK using a FRAX®-based costeffectiveness analysis. <i>Osteoporosis International.</i> 2013; 24(4):1491–1502.
Briot 2007	Briot K, Trémollières F, Thomas T, et al. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? <i>Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme.</i> 2007; 74(1):24–31
Miller 2008	Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. <i>Bone.</i> 2008; 43(2):222–229.

14. Załączniki

Zal. 1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Wersja 1.00. [REDACTED]

Zal. 2. [REDACTED] Analiza kliniczna. Analiza kliniczna denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Wersja 1.00. [REDACTED]

Zal. 3. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Wersja 1.00. [REDACTED]

Zal. 4. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet. Analiza wpływu na budżet płatnika denosumabu w leczeniu pierwotnej osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 1.00. [REDACTED]

Zal. 5. [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Wersja 1.00. [REDACTED]

Zal. 6. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [REDACTED]

Zal. 7. [REDACTED] Porównanie denosumabu z ranelinianem strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [REDACTED]

Zal. 8. [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. [REDACTED]

Zal. 9. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet. Analiza wpływu na budżet płatnika denosumabu w leczeniu pierwotnej osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym. [REDACTED]