



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-2/2013

Data ukończenia: 28.03.2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ – weryfikacja wymagań minimalnych, problem decyzyjny, ocena analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet, analizy racjonalizacyjnej
2. ██████████ – weryfikacja wymagań minimalnych
3. ██████████ – problem decyzyjny i zdrowotny, ocena analizy klinicznej, przegląd systematyczny, nadzór i koordynacja
4. ██████████ – opracowanie rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, ocena analizy klinicznej, opracowanie strategii wyszukiwania i przegląd systematyczny

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK (21.02.2013)	NIE	TAK
██████████	TAK (2013.02.19)	NIE	TAK
██████████	TAK (25.02.2013)	TAK	TAK
██████████	TAK (27.02.2013)	TAK	TAK
██████████	TAK (25.03.2013)	TAK	TAK
██████████	TAK (18.03.2013)	TAK	TAK
██████████	NIE	nd	nd

Uwagi

██████████ w swojej opinii, w szacowaniu populacji, powołuje się na dane identyczne z tymi przedstawionymi w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

n/d

Wykaz skrótów

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AE – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy

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

AK – Analiza Kliniczna wnioskodawcy

AW – Analiza Wnioskodawcy

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy

BL – Brak Leczenia

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CZN – Cena Zbytu Netto

DEN – Denosumab

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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

PK – Punkt Końcowy

PLC – Placebo

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)

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

SR – ranelinian strontu

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

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

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.....	8
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	10
2.5.1. Charakterystyka.....	10
2.5.2. Status rejestracyjny	10
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3. Ocena analizy klinicznej	10
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	10
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	10
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	19
3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	19
3.2.2. Kryteria włączenia/wykluczenia wnioskodawcy	20
3.2.2.1. Strategia wyszukiwania	21
3.2.2.2. Opis badań wtórnych.....	21
3.2.2.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2.2.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.2.2.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.2.3. Wyniki analizy skuteczności	28
3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
3.2.5. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej	35
3.2.6. Jakość życia	38
3.2.7. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	38
4. Ocena analizy ekonomicznej	39
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	39
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	40
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	43
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	44
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	46
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	46
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	47
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	47
5. Ocena analizy wpływu na budżet	48
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	50
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	50
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	52
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	52
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	52
9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii	53
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	54
11. Opinie ekspertów.....	55
12. Kluczowe informacje i wnioski	58
13. Źródła.....	62
14. Załączniki	64

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 18.01.2013 r., znak MZ-PLA-460-17723-1/KB/13, 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 Protelos (ranelinian strontu) 2 g, 28 saszetek, kod EAN 5909990002085 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 szyjki udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA. Pismem z dnia 13.02.2013 znak: MZ-PLA-460-17723-2/KB/13 Ministerstwo Zdrowia zmieniło nazwę z w/w wskazania na: „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 biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań, pismem z dnia 19.02.2013 r., znak AOTM-OT-4350-2(14)/GN/2013 poinformowano o tym Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 20.02.2013 r., znak MZ-PLR-460-17723-3/KB/13, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 14.03.2013, znak MZ-PLR-460-17723-4/KB/13, przekazano do Agencji uzupełnione analizy, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji:

1. Analiza kliniczna. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 2.00. [redacted]. Kraków – marzec 2013.
2. Aneks. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 2.00. [redacted]. Kraków – marzec 2013.
3. Analiza ekonomiczna. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 1.20 [redacted] – grudzień 2012.
4. Analiza wpływu na budżet. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 1.10. [redacted]. Kraków – marzec 2013.
5. Analiza racjonalizacyjna. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 1.10. [redacted]. Kraków – marzec 2013.

Pomimo uzupełnień, przedłożone analizy HTA w dalszym ciągu nie spełniają części wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań. Szczegółowe informacje na ten temat znajdują się poniżej, w odpowiednich fragmentach niniejszej analizy. Odniesienia wnioskodawcy do niespełniania wymagań minimalnych znajdują się w załączniku do pisma MZ-PLR-460-17723-4/KB/13.

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

W 2008 roku w Agencji rozpatrywany był wniosek o umieszczenie w wykazach leków refundowanych wnioskowanego produktu leczniczego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej u pacjentek powyżej 80 roku życia. We wrześniu 2008 roku Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie Protelosu w w/w wskazaniu. W uzasadnieniu podano, że ranelinian strontu jest lekiem o udowodnionym działaniu zmniejszającym częstość złamań u kobiet z osteoporozą, a jego efektywność jest podobna do bisfosfonianów, ale badania jego skuteczności i bezpieczeństwa były prowadzone przez względnie krótki okres (5 lat). Wskazano, że lek jest mniej efektywny kosztowo niż stosowane obecnie w Polsce doustne bisfosfoniany (Uchwała nr 46/12/2008).

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

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 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 denosumab w zapobieganiu złamaniom jest dobrze udokumentowana. Pozytywne wyniki przedstawionych badań naukowych są dodatkowo uwiarygodnione dobrze wyjaśnionym mechanizmem działania leku, obejmującym wpływ na kość bełeczkową 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 denosumab 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
Forsteo (teryparatyd) w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej		
Uchwała nr 24/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r.	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych teryparatydu w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej, w ramach wnioskowanego programu terapeutycznego NFZ.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskodawca zaproponował objęcie terapeutycznym programem lekowym leczenia teryparatydem pacjentów, którzy wcześniej byli nieskutecznie leczeni bisfosfonianami. Dostępne dane oraz opinie ekspertów wskazują, że stosowanie bisfosfonianu przed zastosowaniem teryparatydu istotnie osłabia efekty terapeutyczne tego ostatniego. Jednocześnie brak jest dostatecznie dużego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie teryparatydu ze stosowaniem bisfosfonianu, które dowodziłoby znamienych statystycznie różnic w zapobieganiu złamaniom kości. Biorąc to pod uwagę nie ma podstaw do finansowania teryparatydu ze środków publicznych (Uchwała nr 24/07/2008)</p>	brak
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.	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych leku Preotact (parathormon) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań.</p> <p>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)</p>	brak

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

młoda, dorosła 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 złamaniaiskoenergetyczne (Lorenc 2011, Kanis 2008). Wystąpienie złamania osteoporotycznego kręgosłupa lub BKKU jest bezwzględnym wskazaniem do wdrożenia leczenia. U chorych bez udokumentowanych złamańiskoenergetycznych podstawę decyzji postępowania terapeutycznego stanowi ocena 10-letniego ryzyka złamań algorytmem FRAX (Lorenc 2011).

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 kręgów i dalszego odcinka kości przedramienia (Meunier 2003, Reginster 2005).

Postępowanie terapeutyczne w przypadku osteoporozy obejmuje leczenie niefarmakologiczne, 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 (szczegółowo 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. W związku z tym analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o sprecyzowanie, co w praktyce klinicznej oznacza 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 Protelosu refundacją szacowana jest w AWB i ocena tych szacowań przedstawiona jest w pkt. 5 niniejszej analizy.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, opakowanie, kod EAN	Protelos, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 28 saszetek, 5909990002085
Substancja czynna	ranelinian strontu
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	In vivo ranelinian strontu: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zwiększa odbudowę kości w hodowlach komórek tkanki kostnej ◦ zwiększa replikację prekursorów osteoblastów oraz syntezę kolagenu w hodowlach komórek kostnych; ◦ zmniejsza resorpcję kości przez zmniejszenie różnicowania się osteoklastów i zmniejszenie ich aktywności resorpcyjnej. Powoduje to przywrócenie równowagi obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości (ChPL Protelos).



2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21 września 2004
Zarejestrowane wskazanie, którego dotyczy wniosek	Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania	Leczenie osteoporozy u dorosłych mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecaną dawką jest jedna saszетка 2 g raz na dobę doustnie.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (aspartam, maltodekstryna, mannitol), aktualna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna, tymczasowe lub stałe unieruchomienie pacjenta spowodowane np. rekonwalescencją po przebytym zabiegu chirurgicznym lub długotrwałe pozostawanie pacjenta w pozycji leżącej.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nie podano
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej w ostatnich latach zaszły istotne zmiany. Analizując wytyczne leczenia szczególną uwagę należy zwrócić na status rejestracyjny dwóch leków:

- wnioskowanego ranelinianu strontu dopuszczonego do obrotu:

- w Unii Europejskiej – 09.2004r.
- w Australii – 2005r.
- w USA i w Kanadzie: niedopuszczony do obrotu
- komparatora proponowanego przez wnioskodawcę – 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.

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

Zestawienie najważniejszych rekomendacji klinicznych (wyszukanych przez wnioskodawcę i dodatkowo analityków Agencji) przedstawiono w tabeli nr 5. Z kolei w tabeli nr 6 znajduje się przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych, a w tabeli nr 7 - przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 5. Przegląd rekomendacji klinicznych

Kraj/ region	Organizacja / rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Wiele organizacji 2011 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> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli leczenie bifosfonianami doustnymi jest przeciwwskazane lub nietolerowane, ale nie ma przeciwwskazań do stosowania bifosfonianów dożylnie, należy podawać preparaty dożylnie ibandronian [A] lub zolendronian [A] • jeżeli są przeciwwskazania do stosowania wszystkich bifosfonianów lub leczenie bifosfonianami okazało się nieskuteczne, należy zastosować: <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: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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
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> <ul style="list-style-type: none"> • raloksyfen • bisfosfoniany: kwas alendronowy, ibandronowy, ryzedronowy i zolendronowy • parathormon i jego pochodne • ranelinian strontu • do niedawna także hormonalną terapię zastępczą <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> <ul style="list-style-type: none"> • u kobiet z przebytymi złamaniami kręgowymi <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 • u kobiet nie mających złamań kręgowych <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> <ul style="list-style-type: none"> • ranelinian strontu • denosumab • pochodne parathormonu (z ograniczeniem podawania do co najwyżej 2 lat) • zolendronian lub ew. ibandronian

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, geriatry, medycyny rodzinnej, ortopedii i traumatologii, położnictwa i ginekologii, rehabilitacji medycznej, reumatologii, zdrowia publicznego

Kraj / region	Organizacja / rok	Rekomendowane interwencje
Francja	HAS 2012	<p>W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku wytyczne francuskie zalecają zróżnicowane postępowanie w poszczególnych podkategoriach [w nawiasie siła rekomendacji] :</p> <ul style="list-style-type: none"> • złamania >1 kręgu - teryparatyd [A] • złamanie 1 kręgu - jeden z poniższych leków, bez preferencji [A]: <ul style="list-style-type: none"> ◦ teryparatyd ◦ denosumab ◦ ibandronian (tylko w przypadkach niskiego ryzyka złamań obwodowych) ◦ raloksyfen (tylko w przypadkach niskiego ryzyka złamań obwodowych) ◦ ranelinian strontu ◦ zolendronian • złamanie BKKU - zolendronian [A] (oczywiście o ile nie ma przeciwwskazań) • pozostałe ciężkie złamania pozakręgowo - jeden z poniższych leków, bez preferencji [A]: <ul style="list-style-type: none"> ◦ denosumab ◦ ranelinian strontu ◦ teryparatyd ◦ zolendronian • nieciężkie złamania 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]: <ul style="list-style-type: none"> ◦ denosumab ◦ raloksyfen (tylko w przypadkach niskiego ryzyka złamań obwodowych) ◦ ibandronian (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>W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku zastosowanie wg NICE mieć będzie III i IV linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W razie nietolerancji lub przeciwwskazaniach do podania alendronianu oraz ryzedronianu lub etydronianu (I i II linia leczenia) zaleca się zastosowanie: <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 a bo 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 - >75 la t: -3.0 a bo -2.5 albo -2.5 ◦ 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 ◦ teryparatydu - w przypadku nietolerancji ranelinianu strontu lub raloksyfenu : • W razie nieskuteczności leczenia bifosfonianami (nowe złamanieiskoenergetyczne po 12 miesiącach terapii ORAZ obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach terapii) zaleca się podanie teryparatydu
Wielka Brytania	NOGG 2010	<p>W rekomendacji opisane są podstawowe leki, ich wskazania i dawkowanie (zgodnie z danymi rejestracyjnymi w W k. Brytanii), potwierdzone badaniami skutki działania oraz działania niepożądane. Autorzy nie proponują konkretnych algorytmów postępowania, w tym selekcji leków innej, niż wynika z zaakceptowanych wskazań rejestracyjnych i z rozważenia przeciwwskazań wynikających z indywidualnej sytuacji pacjenta.</p> <p>W odniesieniu do subpopulacji określonej we wniosku istotne będą następujące zapisy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ ranelinian strontu jest dopuszczony do leczenia osteoporozy (zapobiega złamaniom kręgowym i pozakręgowym, a złamaniom BKKU w podgrupie kobiet >74 r.ż. z $T < -2.4$ wg analizy post-hoc) ◦ denosumab jest dopuszczony do leczenia osteoporozy u kobiet z podwyższonym ryzykiem złamań ◦ zolendronian jest dopuszczony do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Zmniejsza częstość złamań kręgowych, pozakręgowych i BKKU, a podany wkrótce po pierwszym

Kraj / region	Organizacja / rok	Rekomendowane interwencje
		złamaniu BKKU zmniejsza śmiertelność.
Australia	RACPG 2010	<p>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).</p> <p>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.</p> <p><u>W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku rozważać należy</u> [w nawiasie kwadratowym - siła rekomendacji]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zolendronian [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	<p>Wytyczne nie uwzględniają ani denosumabu (jeszcze nie zarejestrowany), ani ranelinianu strontu (w ogóle nie zarejestrowany)</p> <p><u>W odniesieniu do subpopulacji wskazanej we wniosku refundacyjnym zaleca się</u> podawanie jednego z następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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"> ◦ w przypadkach nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania bifosfonianów doustnych stosować należy preparaty dożylnie (ibandronian, zolendronian) ◦ w przypadkach ogólnych przeciwwskazań do stosowania bifosfonianów a bo też niepowodzenia wcześniejszej terapii bifosfonianami należy zastosować inne leki • innych leków: <ul style="list-style-type: none"> ◦ teryparatydu - w terapii kobiet z bardzo dużym ryzykiem złamań (stosować <18 m-cy) ◦ 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 ◦ 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 ranalinianem strontu, parathormonem 1-84 i denosumabu wzmiankowano jako technologie, których na razie nie można rekomendować ani odradzać ze względu na niedostateczną ilość danych.</p>
USA	NOF 2010	<p>W wytycznych nie ma nawet wzmianki o denosumabu, zaś ranelinian strontu jest wspomniany (obok m.in. rhPTH1-84 i etydronianu) w tabeli o związkach nie zarejestrowanych przez FDA, a dopuszczonych do leczenia osteoporozy w innych krajach.</p> <p>Subpopulacja wskazana we wniosku refundacyjnym nie jest osobno rozpatrywana, lecz objęta wskazaniem dla szerszej grupy chorych. Zaleca się m.in. farmakoterapię, ale nie prezentuje algorytmu postępowania, a jedynie wylicza możliwe do zastosowania leki, uwzględnia ich wskazania rejestracyjne, zalety i wady:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w podgrupie nietolerującej doustnych bifosfonianów lub mającej przeciwwskazania do ich stosowania wybór leczenia jest ograniczony do: <ul style="list-style-type: none"> ◦ bifosfonianów podawanych dożylnie: bandronianu lub zoledronianu ◦ kalcytoniny (jeśli minęło >5 lat od menopauzy) ◦ estrogenów i innych form hormonalnej terapii zastępczej ◦ SERM (raloksyfenu - ogranicza częstość złamań kręgowych, zwłaszcza kolejnych, a poza tym zmniejsza ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi) ◦ teryparatydu • w podgrupie, w której nie można stosować żadnych bifosfonianów ze względu na ogólne przeciwwskazania, nietolerancję albo niepowodzenie wcześniejszej terapii, w leczeniu rozważyć należy pozostałe z powyższych leków
USA	AACE 2011	<p>Wytyczne w niewie kim 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</p>

Tabela 6. 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
[REDACTED]	Bisfosfoniary per os – 10-20% pacjentów poradni osteoporotycznej Bisfosfoniary i.v. – <1% pacjentów poradni osteoporotycznej Denosumab – <1% pacjentów poradni osteoporotycznej Wartości te mają charakter szacunkowy i dotyczą następujących kryteriów (a/ kobieta, b/ wiek > 65 rż, c/ T-score<-2.5, d/ przebyte złamanie osteoporotyczne, e/ niepowodzenie leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów per os w grupie wszystkich pacjentów poradni leczenia osteoporozy.	Nawet gdyby ranelinian strontu był refundowany (30%), to koszt leku dla pacjenta nadal będzie istotny i z tego powodu nie obawiałbym się, że jego stosowanie istotnie się rozszerzy i że „zastąpi” on bisfosfoniary.	Generyczne preparaty alendronianu stosowane per os (najczęściej 1 x w tygodniu)	Nie znam takich danych z Polski, które są dostępne w formie opublikowanych badań.	Nie chciałbym się wypowiadać w tej sprawie, ponieważ nie uczestniczyłem w przygotowaniu polskich wytycznych. Jest mi tylko wiadomo, że takie wytyczne są obecnie w przygotowaniu.
[REDACTED]	Występują dwa leki o działaniu anabolicznym na tkankę kostną, należą do nich : parathormon i sole strontu. Leki te o silnym działaniu anabolicznym mogą wpływać na odbudowę struktury szkieletu i mają wpływ na ograniczenie częstości złamań u osób z zaawansowaną osteoporozą. Są zalecane przy nietolerancji bisfosfonianów. Bisfosfoniary stosuje ok. 80% chorych leczonych na osteoporozę.	Proponowana technologia – sole strontu są uzupełnieniem terapii, która może być stosowana w ciężkiej osteoporozie ze złamaniami w obrębie kręgosłupa i bliższego końca kości udowej. Zastąpi ona terapie bisfosfonianami.	Najtańsze są bisfosfoniary.	Celem leczenia farmakologicznego osteoporozy jest zapobieganie złamaniami. Cel ten można osiągnąć stosując leki wpływające na przebudowę tkanki kostnej. Stosujemy grupy leków: antyresorpcyjne, anaboliczne i anaboliczno-resorpcyjne. Skuteczność leków antyresorpcyjnych wynika z wpływu na remodeling kości, gdzie resorpcja jest wolniejsza od jej tworzenia. Aktywność leków antyresorpcyjnych wynosi 30-50% po 3 latach stosowania.	W pierwszym rzucie rekomendowane są leki antyresorpcyjne: Hormonalna Terapia Zastępcza, Wybiórcze modulatory receptora estrogenowego, Bisfosfoniary. Literatura jak wyżej.
[REDACTED]	Lekami najczęściej stosowanymi w leczeniu osteoporozy ze złamaniami lub bez są w Polsce bisfosfoniary doustne (95%), (najczęściej leki generyczne). Nietolerancja, przeciwwskazania lub brak skuteczności bisfosfonianów kreuje szczególne trudności terapeutyczne, albowiem jedynym lekiem refundowanym w podobnym wskazaniu jest Prolia, którą w ramach refundacji NFZ otrzymuje obecnie ok. 1200-1500 osób. Z	Wnioskowana technologia (terapia) medyczna jest podobna do zasad prowadzenia leczenia refundowanego denosumabem (Prolia). Chorzy, którzy nie mogą otrzymywać bisfosfonianów lub leczenie tymi lekami okazało się nieskuteczne, są zwykle leczeni tylko witaminą D i solami wapnia ze względu na wysoki koszt innych leków,. Można więc mówić o zastąpieniu nieleczenia leczeniem.	bisfosfoniary doustne jeśli dobrze tolerowane i skuteczne + witamina D i suplementacja wapnia	1) Teryparatyd - niestety nie stosowany ze względu na wysoki koszt. Częsteczką parathormonu o kościotwórczym działaniu. 2) od chwili refundacji denosumabu (Prolia) taka forma terapii jest rekomendowana (Głuszko, Lorenc R Osteoporoza pierwotna i wtórna. Wskazówki postępowania Brak natomiast badań porównawczych "head-to-head" leków stosowanych w osteoporozie	Rekomendowane są leki, które mają w Polsce rejestrację:

w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej

	niezrozumiałych względów teryparatyd i dożylnie bisfosfoniany do tej pory nie uzyskały w Polsce jakiegokolwiek formy refundacji.				
	We wskazaniu wymienionym we wniosku stosowane mogą być realoksyfen, kalcitonina, oraz witamina D ₃ . Nie dysponuję danymi co do odsetka pacjentów, u których w tak zdefiniowanym wskazaniu używane są powyższe metody leczenia.	Ze względu na bardzo dobrze udokumentowaną skuteczność ranelinianu strontu w prewencji złamań oraz dobrą tolerancję leczenia można sądzić, że wszystkie wymienione w punkcie 4 opcje terapeutyczne mogą być zastąpione całkowicie lub częściowo przez wnioskowaną technologię jeżeli zostanie ona objęta refundacją.	Najtańszą z wymienionych w punkcie 4 technologii stanowi suplementacja witaminą D ₃ .	Renalinian strontu powoduje zmniejszenie względnego ryzyka nowych złamań kręgow u kobiet po menopauzie o 30-49% oraz ryzyko złamań szyki udowej o 36%. Są to wskaźniki skuteczności prewencyjnej relatywnie bardzo wysokie, które czynią z tego preparatu najskuteczniejszy wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu stosowania podanym na początku formularza (badanie SOTI i TROPOS).	Nie są mi znane rekomendacje/wytyczne jednoznacznie wskazujące na jeden preparat w tej sytuacji klinicznej.
	(95%) bisfosfoniany, denosumab od niedawna jest refundowany w podobnym wskazaniu jak omawiany lek. Lekami najczęściej stosowanymi w leczeniu osteoporozy ze złamaniami lub bez są w Polsce bisfosfoniany doustne (95%) (najczęściej leki generyczne). Nietolerancja, przeciwwskazania lub brak skuteczności bisfosfonianów kreuje szczególne trudności terapeutyczne, albowiem jedynym lekiem refundowanym w podobnym wskazaniu jest Prolia, którą w ramach refundacji NFZ otrzymuje obecnie ok. 1200-1500 os. Z niezrozumiałych względów teryparatyd i dożylnie bisfosfoniany do tej pory nie uzyskały w Polsce jakiegokolwiek formy refundacji ² .	Refundowane leczenie denosumabem, czyli Prolią	Bisfosfoniany generyczne są lekiem stosowanym najczęściej (95%) przy leczeniu osteoporozy ze złamaniami i bez złamań	Teraparatyd, dożylny bisfosfonian leki nie refundowane w Polsce	Teraparatyd, dożylny bisfosfoniany, Prolia, ranelinian strontu - Protelos

² Jak widać, opinia [REDAKTOWANE] w zakresie technologii medycznych stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu jest powtórzeniem opinii na ten temat [REDAKTOWANE]. Analitykom Agencji nie jest znana przyczyna tej zbieżności

	<p>W obecnej chwili jedynym lekiem refundowanych do podawania pozajelitowego jest denosumab. Mimo wskazań do refundacji i oszacowania liczby pacjentów w praktyce klinicznej liczba stosowanych ampulek leku jest mniejsza niż planowana. Nawet cena 263 zł dla pacjentki, często w starszym wieku i samotnej, jest nie do udźwignięcia. Wprowadzenie refundacji dla prep. Strontu dałoby pacjentkom jeszcze jedną możliwość wyboru.</p>	<p>Refundacja powyższa obejmie podobną grupę pacjentek, jak w przypadku prep. Prolia. Czyli zastąpi leczenie standardowe prep. bisfosfonianów w przypadku braku tolerancji lub braku efektywności leczenia. Po zdefiniowaniu populacji docelowej, jako kobiety w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (Tsc mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA w kręgosłupie lub biodrze), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu stosowania doustnych bisfosfonianów. Na podstawie danych szacunkowych z 2010r. ustalono, iż liczba kobiet z przeciwwskazaniami do leczenia rocznie wynosi ok. 705, liczb kobiet z niepowodzeniem leczenia rocznie to ok. 2688, liczba kobiet z nietolerancją leczenia rocznie to 498. W sumie w 2010r. oszacowano liczbę pacjentek kwalifikujących się do leczenia na ok. 3892. W związku ze starzeniem się populacja będzie ulegała zwiększeniu z roku na rok. Wykazano, iż stosowanie ranelinianu strontu wiąże się z niższymi rocznymi kosztami leku w porównaniu do denosumabu, a z niższym kosztem uzyskania 1 QALY, czyli jest lekiem opłacalnym (tańszym). Wprowadzenie Protelosu na listę refundacyjną będzie docelowo wiązało się w wygenerowaniem oszczędności dla płatnika³</p>	<p>Najtańszą metodą terapii osteoporozy jest stosowanie prep. doustnych bisfosfonianów, podawanych codziennie, co tydzień, co miesiąc. Jedynym problemem przy stosowaniu doustnym jest niedoskonały compliance i adherence (systematyczność i ciągłość terapii), co może być jednym z powodów braku efektu leczenia. Wykazano, iż po roku leczenia mniej niż 50% pacjentów kontynuuje leczenie prep. raz na tydzień. Dodatkowo, zwłaszcza u starszych ludzi biorących wiele leków, występuje nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego. Przeciwwskazaniem do stosowania doustnych bisfosfonianów jest zwężenie przełyku, czynna choroba wrzodowa, choroba refluksowa, stan po resekcji żołądka. Należy także pamiętać, iż doustne bisfosfoniany wchłaniają się w ok. 0,60% co przy współistniejących chorobach i stosowanych lekach (zwłaszcza inhibitorach pompy protonowej) może ulec jeszcze obniżeniu. Leki te wymagają specjalnego reżimu przyjmowania w pozycji stojącej, na czczo, należy popić jedną szklanką przegotowanej wody, a następnie przez ½ do 1 godziny nie należy się kłaść ani schylać. Dla ludzi w starszym wieku utrzymanie tak wymuszonej pozycji przez godzinę jest utrudnione.</p>	<p>Dla bisfosfonianów, denosumabu i prep. strontu wykazano efekt przecizłamaniowy zarówno w zakresie złamań kręgowych, jak i pozakręgowych i biodra (poza ibandronianem). W przeciwieństwie do bisfosfonianów i denosumabu, ranelinian strontu ma podwójny mechanizm działania: 1. Antyresorpcyjny; 2. Proanaboliczny. Dzięki podwójnemu działaniu odtwarza fizjologiczne procesy w kościach utrzymując prawidłowy bilans pomiędzy kościotworzeniem i resorpcją kostną. Wykazano, iż poprawia: aktywność kościotwórczą osteoblastów (Chavassieux 2011), m kroarchitekturę kości (Rizzoli 2010), indukuje wzrost parametrów histomorfometrycznych (Busse 2010). Bezpieczeństwo tego leku potwierdzono w 10-letniej obserwacji. W sumie objęto ponad 3 mln pacjento-lat terapii. W badaniach klinicznych stwierdzono, iż denosumab lepiej od alendronianu poprawia gęstość mineralną kości i hamuje markery obrotu kostnego. Jeśli porównamy populacje w badaniu rejestracyjnym denosumabu (FREEDOM) i badaniu rejestracyjnym ranelinianu strontu (TROPOS) to należy zwrócić uwagę, iż populacja objęta badaniem TROPOS charakteryzowała się gorszą jakością kości (niższe wartości T score), starszym wiekiem i większą ilością istniejących złamań w trakcie wdrożenia terapii (Reginster Drugs 2011; 71(1); 66-78; Antifracture Efficacy of Currently Available for Postmenopausal Osteoporosis). Mimo tego, bezwzględne ryzyko złamań obu leków było porównywalne, a NNT wyniósł 47 dla ranelinianu strontu i 231 dla denosumabu. Także porównano parametry kliniczne ranelinianu strontu i denosumabu. Mimo niewielkich różnic nie uzyskano znamienności statystycznej.</p>	<p>W zaleceniach polskich dotyczących leczenia osteoporozy z 2011r. Pierwszą linię stanowią doustne bisfosfoniany do podawania 1 x dziennie; 1 x w tygodniu czy 1 x w miesiącu. W przypadku ich nietolerancji należy rozważyć stosowanie prep. SERM, ranelinianu strontu, czy denosumab. Istnieje też możliwość podania dożylnych bisfosfonianów 1 x na 3 miesiące, czy 1 x na rok. W ostatnim czasie podkreśla się zmiany w kościach korowych i gąbczastych w zależności od wieku i dostosowywanie terapii indywidualnie dla pacjentki czy pacjenta (z przestrzeganiem rejestracji dla mężczyzn) w zależności od ryzyka złamania biodra czy kręgosłupa. Pomocne w określeniu 10-letniego ryzyka jest korzystanie z kalkulatora FRAX. Należy także zwracać uwagę na ubytek kości korowej czy gąbczastej. Porównywano wpływ leków na kość korową i gąbczastą stwierdzając, iż risedronian, ranelinian strontu i denosumab poprawiają jakość kości w stosunku do placebo. Ponadto, ranelinian strontu i denosumab lepiej niż alendronian wpływają na parametry jakościowe kości. Wdrażanie terapii jest uzależnione od obecności densytometrycznych cech osteoporozy lub prognozy 10-letniego ryzyka złamań w populacji polskiej wg metody FRAX</p>
--	--	---	---	--	---

³ Jak wskazano wcześniej, dane zaprezentowane przez [redacted] są identyczne z tymi podanymi w AWB

Tabela 7. 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	869,1	869,1	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 lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów	30%	260,73

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Denosumab (Prolia)	Najtańszą opcją spośród potencjalnych komparatorów dla ranelinianu strontu wskazanych przez wytyczne po niepowodzeniu doustnych bisfosfonianów jest denosumab. Jest on jednocześnie jedyną aktualnie refundowaną w Polsce w tym wskazaniu opcją terapeutyczną.	Wybór uzasadniony wobec rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów oraz sytuacji refundacyjnej

Rozpatrując zapisy rekomendacji klinicznych, wypowiedzi ekspertów oraz sytuację refundacyjną w Polsce przyjąć można, że w rozważanym wskazaniu pacjenci mogą stosować także samą **witaminę D oraz wapń**. Zatem, zdaniem analityków Agencji taka technologia też powinna być uwzględniona **jako komparator dla Protelosu**.

Jak wynika z zapisów wnioskowanego wskazania, w leczeniu rozpatrywanej grupy chorych możliwe jest stosowanie dożylnych bifosfonianów po nietolerancji stosowania ich postaci doustnych. Takie postępowanie zalecają m.in. wytyczne polskie przywołane w tabeli nr 5, a na stosowanie dożylnych bifosfonianów w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej pozwala status rejestracyjny np. produktu leczniczego Bonviva (kwas ibandronowy)⁴.

W aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych brak jest dożylnych bifosfonianów refundowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Wydaje się jednak, że jakaś część pacjentek cierpiących na tę chorobę jest nimi leczona (patrz np. opinia [REDACTED]), najprawdopodobniej w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w tzw. lecznictwie szpitalnym.

Jednakże, trudno wskazać dożylny bifosfonian jako komparatory pierwszego wyboru dla Protelosu – nie jest znana skala ich stosowania. Ponadto, podawanie przedmiotowych leków wymaga hospitalizacji pacjenta ze wszystkimi tego konsekwencjami, zatem jest to inny sposób leczenia niż w przypadku leku na receptę otrzymywanego w aptece i aplikowanego samodzielnie.

3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

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

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000501/WC500052652.pdf

3.2.2. Kryteria włączenia/wykluczenia wnioskodawcy

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjentki w wieku powyżej 65 lat po niepowodzeniu, z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do stosowania doustnych bisfosfonianów, ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej. Wg wnioskodawcy, wstępne przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzone na potrzeby analizy problemu decyzyjnego wskazało na brak wiarygodnych doniesień naukowych poświęconych ściśle sprecyzowanej populacji wnioskowanej. Wobec powyższego kryteria włączenia do AK zostały zdefiniowane szerzej i obejmują populację kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, niezależnie od: wcześniejszego leczenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów, a także niezależnie od stwierdzonych w wywiadzie uprzednich złamań osteoporotycznych	pacjentki z innymi jednostkami chorobowymi niż osteoporoza pomenopauzalna, takimi jak osteopenia, reumatoidalne zapalenie stawów lub utrata tkanki kostnej związana z leczeniem przeciwnowotworowym, jak również prace dotyczące leczenia osteoporozy wtórnej (z innych przyczyn niż pomenopauzalna)	Ze względu na rozszerzenie kryteriów włączenia dotyczących populacji, reprezentatywność wyników w wyszukanych badaniach na populację wnioskowaną może nie być pewna. Patrz dokładna ocena charakterystyki ostatecznie włączonych badań w pkt. 3.3.1.3.
Interwencja	SR w dawce 2 g/dz.	brak	brak
Komparatory	DEN w dawce 60 mg x 1/6 mies. W celu przeprowadzenia wnioskowania pośredniego do AK kwalif kowano badania porównujące SR oraz DEN ze wspólnym komparatorem (placebo, kwas alendronowy), przeprowadzone na populacji możliwie zbliżonej do populacji docelowej	brak	Brak uwzględnienia wit. D i wapnia jako komparatora dla SR. Wykluczenie innych niż PLC oraz kwas alendronowy wspólnych komparatorów dla SR i DEN mogło prowadzić do braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.
Punkty końcowe	- Skuteczność: nowe złamania kręgowo, kliniczne złamania kręgowo (w tym ciężkie), wielokrotne złamania kręgowo, dowolne złamania osteoporotyczne (w tym poważne), złamania pozakręgowo, złamania szyjki kości udowej, złamania nadgarstka, złamania kości ramiennej, złamania obojczyka, złamania żebra/mostka, złamania miednicy/kości krzyżowej, gęstość mineralna kości (BMD), jakość życia (w tym m.in. funkcjonowanie ogólne, fizyczne, emocjonalne oraz ból pleców) - Bezpieczeństwo: działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem, wycofanie z badania ogółem, wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wycofanie z badania z powodu wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych, poszczególne działania niepożądane (z uwzględnieniem ich rodzaju), zgon.	brak	brak
Typ badań	randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia, przeprowadzone w grupach równoległych, okres obserwacji ≥ 12 mies., metaanalizy i przeglądy systematyczne. Uwzględniono również wyniki analiz <i>post-hoc</i> do badań włączonych, o ile prezentowano w nich wyniki punktów końcowych ocenianych w AK	- badania skrzyżowane, nieraportujące wyników przed pierwszym przejściem krzyżowego i/lub uniemożliwiające porównanie ocenianych interwencji na podstawie zdefiniowanych w kryteriach włączenia punktów końcowych, - badania o okresach obserwacji krótszych niż 12 miesięcy	- ustalone przez wnioskodawcę kryteria włączenia nie obejmują badań obserwacyjnych (z definicji nierandomizowanych) - minimalny czas obserwacji pacjentów z osteoporozą pierwotną w badaniach nad lekami musi wynosić 2 lata. Patrz także uwagi w pkt. 3.3.1.3.
Inne kryteria	badania opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim (oraz w innych językach, pod warunkiem, że wyniki tych badań uwzględniono w wiarygodnych anglojęzycznych opracowaniach wtórnych), badania opublikowane w postaci pełnych tekstów (wykluczone zostały badania dostępne wyłącznie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych)	brak	brak

3.2.2.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd elektronicznych baz informacji medycznej – Medline, Embase oraz The Cochrane Collaboration – z zastosowaniem strategii zawierającej słowa kluczowe dotyczących populacji oraz interwencji, bez wskazywania na konkretne punkty końcowe czy metodykę badań. Przeszukiwanie to zostało przeprowadzone 14 listopada 2012 roku. Dodatkowo, przeszukano strony internetowe agencji HTA i towarzystw naukowych zajmujących się problematyką osteoporozy.

Analitycy Agencji przeprowadzili własny uproszczony przegląd systematyczny. Po weryfikacji strategii wnioskodawcy, wprowadzeniu odpowiednich korekt i implementacji dnia 15 lutego 2013 przeszukano bazę Embase (via Ovid), 19 lutego 2013 bazę Medline (via PubMed) oraz 20 lutego 2013 bazę Cochrane (via Wiley). Ze względu na ograniczenia czasowe wprowadzono filtry typu publikacji, aby wyodrębnić tylko te odnoszące się do badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych oraz metaanaliz.

Po odpowiednich modyfikacjach zgodnie z uwagami w tabeli 9 (kolumna 4) przyjęto kryteria włączenia i wykluczenia analogiczne do tych wnioskodawcy, przy czym w przeciwieństwie do niego, odrzucano publikacje opisujące badania tylko nad surogatami (m.in. BMD, markery obrotu kostnego), a nie złamaniami.

Po usunięciu duplikatów tytuły i abstrakty niezależnie przejrzało dwoje analityków Agencji (■ oraz ■), a następnie porównało wyniki i w przypadku różnic w drodze dyskusji ustaliło jednolitą wersję wykazu wytypowanego do analizy pełnotekstowej. Po uzyskaniu wersji pełnotekstowych jeden analityk (■) przeprowadził podział publikacji na te dotyczące badań klinicznych oraz te odnoszące się do przeglądów systematycznych i metaanaliz. Następnie dwóch w/w analityków niezależnie przejrzało w wersji pełnotekstowej publikacje dotyczące badań klinicznych i na drodze konsensusu wybrało te, które powinny być uwzględnione w analizie efektywności klinicznej SR oraz DEN.

Ostatecznie, analitycy Agencji zidentyfikowali te same publikacje dotyczące tych samych badań klinicznych trwających powyżej 2 lat i nakierowanych na ocenę złamań (lub ich przedłużeń), co wnioskodawca. Jedyna różnica polegała na niewyszukaniu kilku publikacji wskazanych przez wnioskodawcę, a będących w rzeczywistości pracami poglądowymi lub opisującymi analizy podgrup nieistotne dla rozpatrywanego wniosku refundacyjnego.

3.2.2.2. Opis badań wtórnych

Wnioskodawca w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikował łącznie 10 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy, a dotyczących SR oraz DEN w terapii kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Większość z nich nakierowana była na ocenę SR lub DEN vs PLC, jakkolwiek odnaleziono jedną publikację – Freemantle 2012 – która przedstawia wyniki **porównania pośredniego SR vs DEN poprzez PLC** jako wspólny komparator. Porównanie to przeprowadzono na podstawie wyników RCT trwających powyżej 12 miesięcy, przeszukano bazy Medline, Embase, Central oraz Cinhal z datą odcięcia 2009 r. Ocenie poddano uzyskane w badaniach nad obiema substancjami odsetki kobiet ze złamaniami kręgowymi, pozakręgowymi, klinicznymi, biodra i nadgarstka. Wykazano, że DEN w porównaniu z SR wykazuje istotną statystycznie wyższą skuteczność w zapobieganiu powstawania nowych złamań kręgowych.

Jak wskazano powyżej, analitycy Agencji ze względu na ograniczenia czasowe ostatecznie skupili się na publikacjach opisujących badania pierwotne. Szczegóły dotyczące opracowań wtórnych wyszukanych przez wnioskodawcę znajdują się w AK.

3.2.2.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego nie wyszukano badań bezpośrednio porównujących SR z DEN u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Wnioskodawca wyszukał m.in. badania, które porównywały bezpośrednio ranelinian strontu vs placebo oraz denosumab vs placebo.

W odniesieniu do badań porównujących SR vs PLC wnioskodawca wyszukał 5 badań typu RCT: Hwang 2008, Liu 2009 oraz STRATOS, SOTI i TROPOS.

Z kolei dla porównania DEN vs PLC wnioskodawca wyszukał 4 badania typu RCT: McClung 2006, Nakamura 2012, Seeman 2010 oraz FREEDOM.

Jak zauważył sam wnioskodawca, charakterystyki pacjentek włączanych do odnalezionych badań oraz tych z populacji wnioskowanej różnią się, a mianowicie:

- żadne z badań nie zostało przeprowadzone w populacji po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów. W rzeczywistości:

- protokoły badania SOTI i TROPOS, największe populacyjnie badania dla SR, wymagały wykluczenia pacjentek, które w ciągu roku przed ich rozpoczęciem zażywały bisfosfoniany dłużej niż 2 tygodnie. Z kolei z mniejszego badania STRATOS wykluczane były kobiety, które stosowały etydronian i pamidronian dłużej niż 30 dni (lub jakkolwiek inny bifosfonian, ale publikacja nie precyzuje maksymalnego czasu ich stosowania).
- z badania FREEDOM, największego populacyjnie badania dla DEN, wykluczano kobiety przyjmujące bifosfoniany doustne kiedykolwiek przez >3 lata oraz kobiety, którym podano bifosfoniany dożylnie w ciągu ostatnich 5 lat. W badaniu tym dopuszczano udział kobiet zażywających doustne bifosfoniany przez <3 lata, o ile zakończyły się to >1 rok przed badaniem.

- protokoły badań SOTI i STRATOS wymagały kwalifikowania wyłącznie chorych z potwierdzonymi w wywiadzie złamaniami (kręgowymi), nie dotyczyło to jednakże badań TROPOS oraz FREEDOM – ich protokoły nie wymagały udokumentowania wcześniejszych złamań. Ostatecznie w badaniu SOTI kobiet po wcześniejszych złamaniach była większość, bo 88%, brak jest danych dla badania STRATOS, natomiast w badaniu TROPOS i FREEDOM analogiczne odsetki wynosiły odpowiednio 54,8% i 48%⁵.

Zatem reprezentatywność wyników uzyskanych w wyszukanych badaniach na populację wnioskowaną nie jest pewna.

Zauważyć także należy, że zgodnie z wytycznymi „Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis” opracowanymi przez Europejską Agencję ds. Leków, a dotyczącymi wymogów stawianych produktom leczniczym przeznaczonym do leczenia osteoporozy, minimalny czas obserwacji pacjentów w badaniach nad takimi lekami musi wynosić 2 lata (EMA Guidelines). Jest to istotne z uwagi na przewlekły charakter choroby i wynikającą z tego konieczność udokumentowania efektów terapeutycznych (i ich trwałości) w dłuższym czasie. Z tego powodu zdaniem analityków Agencji nie znajduje uzasadnienia włączanie do analizy dwóch badań nad SR: Hwang 2008 i Liu 2009 oraz dwóch badań nad DEN: Seeman 2010 i Nakamura 2012, w których okres obserwacji wynosił 1 rok. Dodatkowo, przedmiotowe badania charakteryzowały się stosunkowo niewielkimi liczebnościami populacji, o wiele mniejszymi od liczebności populacji włączonych do największych badań SOTI, TROPOS i FREEDOM. Pewnym problemem interpretacyjnym mógłby być także fakt, że badania Hwang 2008, Liu 2009 oraz Nakamura 2012 prowadzone były na populacjach azjatyckich.

Z kolei badanie McClung 2006, dotyczące optymalizacji dawki DEN, zdaniem analityków Agencji należy wyłączyć z analizy skuteczności klinicznej DEN przede wszystkim ze względu na planowe kwalifikowanie kobiet z osteopenią, co skutkuje wysokimi średnimi wskaźnikami T-score (-2.2, -1.9) w zestawieniu z założeniami wniosku i wskaźnikami z badań FREEDOM (-2.8, -2.2) oraz TROPOS i SOTI (w których kryterium włączenia było odpowiednio $T < -2.5$ i $T < -2.4$), a także wykluczanie pacjentek ze złamaniami. Trudności interpretacyjne sprawiałoby także włączanie wyników tego badania do analizy bezpieczeństwa ze względu na fakt, że podane są rozłączne wyniki dla różnych badanych dawek DEN (w tym tej zarejestrowanej i ocenianej w niniejszej analizie) tylko po 1 roku obserwacji, a w kolejnych latach publikacje przedstawiają dane łączne dla wszystkich pacjentów otrzymujących wszystkie dawki DEN. Ponadto, w zestawieniu z badaniem FREEDOM, populację badania McClung 2006 (łącznie ok. 350 w grupach DEN i ok. 50 w grupie PLC) można uznać za pomijalną.

Ponadto, przez wnioskodawcę jako uzupełniające zostało do analizy efektywności klinicznej włączone jedno badanie bezpośrednio porównujące ranelinian strontu z kwasem alendronowy oraz jedno badanie bezpośrednio porównujące donesumab z kwasem alendronowy – odpowiednio Rizolli 2010 oraz STAND. Zdaniem analityków Agencji badanie Rizolli 2010 nie powinno być uwzględnione ze względu na fakt, że zrekrutowało mało pacjentek (po 44 w każdym ramieniu), nie znany był czas od menopauzy, nie wiadome było czy pacjentki doznały wcześniejszych złamań, nieznana była hipoteza badawcza, a badanie było nakierowane na pomiary surogatów (m.in. BMD, markery obrotu kostnego). Badanie STAND również nie powinno być brane pod uwagę przede wszystkim ze względu na za krótki okres obserwacji (1 rok). Ewentualne przeprowadzenie porównania pośredniego SR vs DEN poprzez kwas alendronowy tym bardziej nie znajduje uzasadnienia, co słusznie zauważył wnioskodawca.

Poniżej przedstawiona jest skrócona charakterystyka badań STRATOS, SOTI, TROPOS i FREEDOM, które zdaniem analityków Agencji powinny być włączone do analizy efektywności klinicznej SR oraz DEN. Ich pełne charakterystyki znajdują się w analizie wnioskodawcy.

⁵ Na podstawie Silverman 2012. Wnioskodawca wskazuje, że w badaniu FREEDOM tylko ok. 23% pacjentów przed jego rozpoczęciem doznało złamań, aczkolwiek publikacja Cummings 2009 przedstawiająca ten odsetek wskazuje, że dotyczył on pacjentów ze złamaniami kręgowymi, a nie złamaniami w ogóle.

Badania SR vs PLC

Badania **STRATOS**, **SOTI** i **TROPOS** były badaniami rejestracyjnymi na terenie Unii Europejskiej. Badanie STRATOS było badaniem II fazy nad optymalną dawką SR i skupiało się przede wszystkim na pomiarze BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Prowadzone było przez 24 miesiące u łącznie 353 kobiet z min. 1 złamaniem niskoenergetycznym kręgow T4-L5 i T-score < -2,4 dla kręgów lędźwiowych, przy czym dawkę SR ostatecznie wybraną do dalszych prób klinicznych i zarejestrowaną stosowano u 87 osób (PLC u 91). W badaniu tym oceniano dodatkowo odsetki złamań zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach i ze względu na dostępność wyników dla ostatniego okresu obserwacji zasadne jest włączenie tego badania do niniejszej analizy. Jednak ze względu na niewielką populację badanie STRATOS należy uznać jako badanie dodatkowe, a nie główne.

Z kolei badania **SOTI** i **TROPOS** były badaniami typu *pivotal*. Fazy podwójnie zaślepione z układem równoległym trwały w nich odpowiednio 4 lata i 5 lat i przeprowadzone zostały na łącznie kilkudziesięciu populacjach kaukaskich – do badania SOTI włączono 1649 kobiet, a do badania TROPOS 5091. W fazach równoległych w każdym badaniu prowadzone były dwie grupy – otrzymujące SR jedna oraz PLC druga – w proporcjach prawie jak 1:1. Badania były typu *superiority* (testowanie w kierunku przewagi SR nad PLC). Oba poprzedzone były otwartym badaniem FIRST, którego celem było zrekutowanie odpowiedniej liczby kobiet spełniających następujące kryteria: ciężka osteoporoza z wysokim ryzykiem złamania, rasa kaukaska, z przynajmniej 5-letnim okresem pomenopauzalnym oraz z ponad 4-letnim oczekiwanym przeżyciem. W badaniu tym we krwi włączonych kobiet normalizowano również poziom witaminy D i wapnia za pomocą odpowiedniej suplementacji. Badanie FIRST trwało od 15 dni do 6 miesięcy, w zależności od wejściowych wartości obu w/w substancji. Następnie, po jego ukończeniu kobiety włączano albo do badania SOTI albo TROPOS, w których oprócz SR lub PLC otrzymywały w dalszym ciągu suplementację witaminy D i wapnia.

Do badania SOTI kwalifikowały się pacjentki w wieku powyżej 50 lat z przynajmniej jednym udokumentowanym złamaniem kręgowym z powodu osteoporozy (w stopniu przynajmniej 1 zgodnie z klasyfikacją Genanta), z lędźwiowym BMD $\leq 0,840$ g/cm², co odpowiada BMD T-score < -2,4 u kobiet po menopauzie.

Do badania TROPOS kwalifikowały się kobiety w wieku powyżej 74 lat, jakkolwiek możliwe było włączanie kobiet w wieku 70-74 lata, jeśli wykazywały przynajmniej jeden czynnik ryzyka taki jak: złamanie osteoporotyczne po menopauzie, przebywanie w domu opieki lub złamanie osteoporotyczne u matki. Dodatkowo kobiety musiały wykazywać w szyjce kości udowej BMD $\leq 0,600$ g/cm², co odpowiada BMD T-score < -2,5 u kobiet po menopauzie.

Głównymi kryteriami wykluczenia w obu badaniach były inne ciężkie schorzenia, choroby kości inne niż osteoporoza, osteoporoza wtórna lub poprzednie terapie mogące wpływać na metabolizm kostny chorej (protokoły obu badań wykluczały pacjentki, które brały jakiegokolwiek istotniejsze (ang. *significant*) leczenie przeciw osteoporozie w ciągu roku przed wejściem do badania).

Cechy demograficzne między grupami SR i PLC w obu badaniach rozłożone były równomiernie. W badaniu SOTI średnia wieku chorych oscylowała na poziomie 69 lat, a średni czas od menopauzy wynosił 22 lata, do badania TROPOS zrekutowano starsze pacjentki i z dłuższym stażem pomenopauzalnym – analogiczne wartości wynosiły 77 i 28 lat.

W obu badaniach pacjentki miały odbywać wizyty na początku badania (tzw. baseline), po 3 i 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy do roku 5.

W badaniu SOTI I-rzędowym PK było wystąpienie nowych złamań kręgowych (a jednym z II-rzędowych PK – nowych złamań pozakręgowych). W badaniu tym co roku począwszy od wizyty wejściowej wykonywano RTG kręgosłupa. Prześwietlenia oceniane były przez badaczy oraz niezależny komitet radiologiczny. Złamanie kręgowe zdefiniowane było jako złamanie w stopniu przynajmniej 1 zgodnie z klasyfikacją Genanta, a kliniczne złamanie kręgowe (jeden z II-rzędowych PK) – jako złamanie zdiagnozowane w RTG przez niezależny komitet radiologiczny z towarzyszącymi objawami (ból pleców i utrata wzrostu o min. 1 cm) w ocenie badaczy.

W badaniu TROPOS I-rzędowym PK było wystąpienie złamań pozakręgowych (a jednym z II-rzędowych PK – nowych złamań kręgowych). Wszystkie złamania pozakręgowe musiały być udokumentowane w RTG i/lub opisie hospitalizacji/ostrego dyżuru i/lub opisie choroby w wykonaniu badacza. Nie było konieczności oceny RTG przez niezależny komitet radiologiczny, do analizy statystycznej używano wyników uzyskanych na podstawie RTG ocenianych przez badaczy. Pozakręgowe złamanie osteoporotyczne określone było jako złamanie pojawiające się w wyniku zadziałania niewielkiej siły. Złamania czaszki, kości twarzy, ogonowej,

kolana i paliczków nie były określane jako z powodu osteoporozy. W badaniu tym nie prowadzono obowiązkowych przesiewań kręgosłupa, aczkolwiek starano się uzyskać je u jak największej grupy chorych.

W obu badaniach II-rzędowymi PK były m.in. ocena bezpieczeństwa stosowania SR względem PLC oraz ocena jakości życia. Tą ostatnią wykonywano za pomocą wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy SF-36 (oraz QUALIOST w badaniu SOTI) wejściowo oraz co 6 miesięcy do końca trwania badań.

W obu badaniach **główna ocena statystyczna** punktów końcowych wykonywana była **po 3 latach**. W ocenie skuteczności zastosowano analizę mITT polegającą na tym, że oceniane były wyniki pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku oraz dla których dostępne były przynajmniej dwa zestawy danych koniecznych do oceny złamań (*baseline* i *post-baseline*, przy czym w badaniu SOTI wymagane w tym celu były RTG kręgosłupa). W ocenie bezpieczeństwa zastosowano również analizę mITT, która z kolei polegała na wykluczeniu pacjentów, którzy nie przyjęli min. 1 dawki leku. W ocenie jakości życia brano pod uwagę pacjentów, którzy dostarczyli ocenialne kwestionariusze SF-36 (oraz QUALIOST w badaniu SOTI) wejściowe oraz przynajmniej jedno wypełnione w późniejszym czasie (>12 miesiąca).

W badaniu TROPOS, ze względu na niewykazanie istotności statystycznej w analizie mITT dla I-rzędowego PK w głównej ocenie statystycznej, przeprowadzono analizę *post-hoc* na subpopulacji pacjentek o zwiększonym ryzyku złamań biodra (pacjentki w wieku powyżej 74 r. ż., dla których BMD T-score w okolicach szyjki kości udowej wynosił poniżej -2,4).

W badaniu SOTI po 2 i 4 latach, a w badaniu TROPOS po 3 i 5 latach nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami SR a PLC w odsetku osób wycofanych z badania, bez względu na przyczynę.

Po zakończeniu trwającej 5 lat fazy podwójnie zaślepionej badania SOTI i TROPOS, pacjentki mogły wejść w przedłużoną fazę odślepioną trwającą maksymalnie kolejne 5 lat, w czasie której wszystkie otrzymywały miały SR (oraz dalszą suplementację witaminą D i wapniem). Literatura donosi o wynikach obserwacji po łącznie 8 i 10 latach od pierwszego zastosowania SR i tylko w odniesieniu do tych pacjentek, które otrzymywały SR w sposób ciągły od początku badań SOTI lub TROPOS do końca 8 lub 10 roku fazy przedłużonej.

Badania DEN vs PLC

Badanie **FREEDOM** było **badaniem rejestracyjnym** na terenie Unii Europejskiej, **typu *pivotal***, którego podwójnie zaślepiena faza dwuramienna typu *superiority* (testowanie w kierunku przewagi DEN nad PLC) trwała 3 lata. Badanie to objęło 7868 kobiet w wieku 60-90 lat (średnia wyniosła 72.3±5.2 lat), czasu od menopauzy nie przedstawiono, z T-score od -4.0 do -2.5 (kręgi lędźwiowe lub BKKU). Wykluczano kobiety mające ≥1 ciężkie lub ≥2 umiarkowane złamania kręgu, ze znacznym niedoborem witaminy D (<30 nmol/l surowicy) i innymi stanami wpływającymi na metabolizm kości. Protokół badania wykluczał także kobiety przyjmujące bifosfoniany doustne kiedykolwiek przez >3 lata oraz kobiety, którym podano bifosfoniany dożylnie w ciągu ostatnich 5 lat. W badaniu tym dopuszczano udział kobiet zażywających doustne bifosfoniany przez <3 lata, o ile zakończyły się to >1 rok przed badaniem.

3902 kobiet otrzymało DEN, a 3906 – PLC. Wszystkim podawano ponadto witaminę D i wapń. Fazę podwójnie zaślepioną ukończyło 6478 (82%) włączonych, a 76% otrzymało wszystkie dawki DEN lub PLC.

I-rzędowym PK były nowe złamania kręgowe, II-rzędowymi – czas do nowego złamania BKKU i czas do nowego złamania pozakręgowego (wyłączając żuchwę, kości twarzy, czaszki, śródreńca, paliczki rąk i nóg oraz złamania wysokoenergetyczne). Złamania potwierdzano radiologicznie. Boczne RTG kręgosłupa było wykonywane obowiązkowo w 0, 12, 24 i 36 m-cu, zdjęcia oceniano w sposób zaślepiony w centralnym ośrodku (za złamanie uznawano pogorszenie oceny w skali Genanta o min. 1 stopień). Dodatkowo oceniano jawne kliniczne złamania kręgów, złamania wielokrotne kręgów (≥2) oraz zdarzenia niepożądane. Badano także jakość życia w 0, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 m-cu za pomocą ankiety OPAQ-SV.

Główną ocenę statystyczną wykonano po 3 latach. Skuteczność oceniano z zastosowaniem analizy mITT, czyli uwzględniano wyniki pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. W ocenie bezpieczeństwa zastosowano również analizę mITT, która z kolei polegała na wykluczeniu pacjentów, którzy nie przyjęli żadnej dawki leku.

Po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej tym pacjentkom, które przez cały czas jej trwania przyjęły wszystkie dawki leku oprócz maksymalnie jednej, zaproponowano udział w fazie odślepionej, w której wszystkie kobiety miały przyjmować DEN przez 7 dodatkowych lat. Do tej fazy weszło 2343 pacjentek z grupy DEN i 2207 z grupy PLC. Jak dotąd opublikowano wyniki z pierwszych 2 lat obserwacji.

3.2.2.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wg wnioskodawcy **głównym ograniczeniem analizy**, biorąc pod uwagę jej cel, **jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośredniego porównujących SR z DEN w populacji wnioskowanej**. Natomiast do pozostałych ograniczeń związanych z jakością dowodów naukowych wg wnioskodawcy należy zaliczyć:

„i. brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ze sobą RS z DENO (przyp. autora) również w populacji wcześniej nieleczonych bisfosfonianami, z czym wiązała się konieczność wnioskowania pośredniego o względną efektywność leków przez wspólną grupę referencyjną PLC.

ii. w części badań (SOTI, STARTOS, STAND, McClung 2006, Seeman 2010), kryteria kwalifikacji do badań zakładały możliwość udziału pacjentek z wyjściowym T-score wyższym niż -2,5. W dwóch badaniach (SOTI oraz STRATOS) u 100% uczestniczek stwierdzono wcześniejsze złamania przed rekrutacją, co potwierdza, że wszystkie chore miały osteoporozę pomenopauzalną. W przypadku pozostałych prac określenie dokładnego odsetka chorych z osteoporozą pomenopauzalną nie było możliwe w oparciu o dane prezentowane w publikacji.

iii. prawdopodobne ryzyko błędu raportowania odnośnie drugorzędowych punktów końcowych w badaniach dla ranelinianu strontu (SOTI, TROPOS). W pierwszym z nich głównym punktem końcowym były złamania kręgowo, natomiast w drugim badaniu – złamania pozakręgowo. W każdym z tych badań raportowano również dane na temat pozostałych rodzajów złamań, jednakże sami autorzy prac zaznaczają, iż zasady ich raportowania nie były jasno sprecyzowane, co może wiązać się z błędem niedoszacowania.

iv. część danych dotyczących porównania ranelinianu strontu (np. wyniki dotyczące zgonów) została zaczerpnięta z przeglądu systematycznego O'Donnell 2006.

v. głównym celem prób klinicznych Liu 2009, Hwang 2008 oraz STRATOS, Seeman 2010, McClung 2006 oraz Nakamura 2012 była ocena zmian gęstości mineralnej kości. W tego typu badaniach dane dotyczące wystąpienia złamań oceniane są głównie w ramach analizy bezpieczeństwa, a sposób ich raportowania może wiązać się z ryzykiem błędu raportowania. W badaniu STAND złamania raportowano jako wystąpienie działań niepożądanych, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia błędu niedoszacowania.

vi. w badaniu FREEDOM pomiaru BMD dokonano tylko u części pacjentek (przy czym nie podano kryteriów doboru podgrupy), dlatego też wyniki dla niniejszego punktu końcowego są wynikami o niższej wiarygodności.

vii. trzy badania (dwa dla porównania ranelinianu strontu z placebo oraz jedno porównujące denosumab z placebo) przeprowadzono w populacji azjatyckiej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

viii. różnorodność w zakresie sposobu definiowania złamań pomiędzy badaniami, co jednak nie miało istotnego wpływu na wnioskowanie, gdyż nie przeprowadzono porównania pośredniego w sposób ilościowy za wyjątkiem złamań szyjki kości udowej, co do których nie stwierdzono różnic w definicji.

ix. część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci średniej i wartości p lub błędu standardowego, na podstawie których obliczono wartość odchylenia standardowego. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości p / błędu standardowego i średniej związane jest z ryzykiem błędu oszacowania, tym niemniej dotyczy to punktów końcowych ciągłych (np. BMD), które mają charakter surogatów, i co za tym idzie w niewielkim stopniu wpływają na wnioski końcowe z analizy”.

Komentarz analityków Agencji do ograniczeń wnioskodawcy:

- ad. pkt ii. – pomimo wymogu włączania tylko pacjentek po wcześniejszych złamaniach kręgowych, do badania SOTI zrekrutowano 88% takich kobiet. W odniesieniu do badania STRATOS, gdzie wymóg był identyczny, nie jest wiadome, jaki był ostateczny odsetek kobiet ze złamaniem kręgowym.

- ad. iii. – wnioskodawca słusznie wskazał na ograniczenie. Szczególnie w badaniu TROPOS zwraca uwagę fakt, że nie było wymogu dokumentowania złamań pozakręgowych tylko za pomocą w RTG, które wydaje się najwiarygodniejszym badaniem w tym zakresie. Możliwe było wykazanie złamania na podstawie opisu hospitalizacji/ostrego dyżuru lub w opisie choroby w wykonaniu badacza. Podobnie było w badaniu FREEDOM – złamania pozakręgowo rozpoznawano na podstawie objawów klinicznych potwierdzonych za pomocą RTG ocenianego lokalnie, możliwe było również wykorzystanie samego raportu radiologicznego z takiego badania.

Oprócz ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę, analitycy Agencji zauważyli, że:

- w badaniu TROPOS w przypadku złamań pozakręgowych, po ocenie badacza, nie było konieczności oceny RTG przez niezależny komitet radiologiczny, jak w badaniu SOTI w przypadku złamań kręgowych.

- w badaniu SOTI i TROPOS w ocenie skuteczności nie zastosowano analizy ITT, tylko mITT polegającą na tym, że oceniane były wyniki pacjentów, dla których dostępne były przynajmniej dwa RTG (wejściowe i kolejne). W badaniu SOTI nie przeanalizowano w związku z tym 198, czyli prawie 14% kobiet (SR – 107, PLC – 91), co mogło w jakiś sposób wpłynąć na wyniki (w badaniu TROPOS wykluczono w ten sposób 97, czyli prawie 2% kobiet na oba ramiona, a w badaniu FREEDOM, gdzie zastosowano również analizę mITT o takich samych zasadach – ok. 2,5% na ramię, zatem w obu tych badaniach wykluczenia takie nie wpływały istotnie na ostateczne wyniki).
- w badaniu TROPOS ze względu na niewykazanie istotności statystycznej dla I-rzędowego PK, przeprowadzono analizę *post-hoc* na subpopulacji pacjentek o zwiększonym ryzyku złamań biodra. Nie jest to więc analiza z najwyższej kategorii wiarygodności. Analogiczną analizę wykonano również w badaniu FREEDOM.
- jak wskazano powyżej, w badaniu SOTI, pomimo wymogu doznania złamań kręgowych przed wejściem do badania, ok. 12% kobiet włączonych nie miało takich złamań. Może mieć to jakiś wpływ na wyniki tego badania. Co do badania STRATOS, do którego również miały być włączane pacjentki po złamaniach kręgowych, nie jest znana ostateczna liczba kobiet spełniających ten wymóg, jakkolwiek badanie to nie było populacyjnie duże, więc i niepewność co do niego nie wnosi wiele do całościowej oceny efektywności klinicznej SR.
- w badaniach nad SR RTG kręgosłupa wykonywane było co rok w badaniu SOTI u wszystkich pacjentek i u części kobiet w badaniu TROPOS. Mógł to być czas za długi na ocenę skuteczności SR w odniesieniu do dokładnego momentu wystąpienia złamań nieklinicznych.
- w badaniu FREEDOM wprowadzono dodatkowe ograniczenia rekrutacyjne nie stosowane w badaniach SR: górną granicę dopuszczalnego wieku pacjentki (≤ 90 r.ż.) oraz dolną granicę dopuszczalnego wskaźnika T (≥ -4.0 SD). Eliminacja chorych >90 r.ż. oznacza w populacji polskiej odrzucenie $\sim 2.5\%$ populacji docelowej (w rozumieniu wniosku), na co wskazują dane GUS, na które powołuje się wnioskodawca w analizie ekonomicznej. Wskaźnik T < -4.0 SD ma natomiast nie więcej niż $\sim 0.5\%$ populacji docelowej, przy założeniu, że rozkład cechy jest normalny. Pacjentki wykluczone mają znacznie podwyższone ryzyko złamań, nie wiadomo natomiast, czy odniosłyby największą, czy przeciwnie – najmniejszą korzyść z leczenia.
- z badania FREEDOM wykluczano osoby z ≥ 1 ciężkim lub ≥ 2 umiarkowanymi złamaniami kręgu; w analizie *post-hoc* na 7868 uczestniczek badania zidentyfikowano 58 (0.7%) mających złamanie ciężkie, a ponadto 701 kobiet mających ≥ 1 złamanie kręgu z umiarkowaną lub znaczną deformacją lub ≥ 2 złamania kręgow [Boonen 2011]; brak dokładniejszych danych nie pozwala wyliczyć, ile z nich nie spełniało warunków włączenia do badania.
- w badaniu FREEDOM ocena złamań kręgowych polegała na wykonywaniu RTG kręgosłupa z częstością co rok – czyli podobnie jak w badaniach SR nie pozwala to precyzyjnie ustalić czasu zajścia złamania nie manifestującego się klinicznie.
- w badaniach nad SR we wszystkich pracach poddanych analizie raportowano zdarzenia niepożądane, jednak ogólnie bezpieczeństwu SR nie poświęcano większej uwagi, a jakość danych liczbowych nie jest zadowalająca – autorzy publikacji ograniczali się do podawania odsetków najczęściej występujących zdarzeń i nie zawsze było jasne, jaka była wyjściowa liczba ocenianych chorych, stąd trudności w weryfikowaniu obliczeń. Dodatkowo, nie wszystkie kategorie zdarzeń niepożądanych były raportowane we wszystkich okresach obserwacji danego badania i w związku z tym trudno analizować trendy w czasie.
- w badaniach nad SR poszczególne badania raportują mało kategorii zdarzeń – są to tylko zakrzepy i zatory, nadciśnienie, wyprysk i zapalenie skóry, ból głowy, nudności, biegunka. Rozpatrując cechy populacji włączanej do badań można przypuszczać, że zdarzeń tych mogło być więcej. Ponadto, dla badania SOTI dane odnośnie wycofania z badania z powodów bezpieczeństwa, SAE oraz zgonów pochodzą z analizy wnioskodawcy, nie zostały zidentyfikowane w publikacjach.

3.2.2.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

1. W AK wnioskodawca zaprezentował wyniki badań w postaci ryzyka (R) oraz ryzyka względnego (RR). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku wykazania istotności statystycznej, dodatkowo wnioskodawca przedstawiał wartości NNT lub NNH, w pozostałych przypadkach prezentowano wartość RD. Analitycy Agencji zweryfikowali poprawność ekstrakcji danych (poprzez porównanie z wynikami przedstawionymi w publikacjach) i wykonanych na ich podstawie przeliczeń

(wykonując przeliczenia własne) i nie stwierdzili większych błędów. Wyniki liczbowe zostały przedstawione poniżej po odpowiednich korektach.

2. Wnioskodawca, po ocenie homogeniczności badań na podstawie ich wyników, wykonywał metaanalizy dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z każdego z badań i dotyczyło to głównie badań nad SR.

Ocena zasadności prowadzenia metaanaliz tylko na podstawie oceny homogeniczności wyników zdaniem analityków Agencji nie jest właściwa. W rzeczywistości badania nad SR charakteryzowały się raportowaniem wyników dla tych samych PK z różnych, często znacznie od siebie oddalonych okresów obserwacji. Jak wiadomo, efektywność długotrwałego leczenia osteoporozy, choroby z definicji przewlekłej, zmienia się w czasie i zazwyczaj się pogarsza. Wnioskodawca wykonał natomiast metaanalizy dla danego PK raportowanego nawet po roku i po 5 latach (przy czym jak wskazano powyżej, wyniki po rocznej obserwacji nie są wystarczające do oceny efektywności leku stosowanego w leczeniu osteoporozy). Z drugiej strony nie metaanalizował, co byłoby zasadniejsze, wyników dla tego samego okresu obserwacji, m.in. po 3 latach.

Wobec powyższego, wiarygodność powyższych kumulacji wykonanych przez wnioskodawcę nie jest zdaniem analityków Agencji zadawalająca i z tego powodu nie przedstawili ich w AWA.

3. Jak wskazano w pkt. 3.2.1.4. powyżej, zdaniem analityków Agencji nie znajduje uzasadnienia włączanie badań trwających krócej niż 2 lata. Jakkolwiek, wyniki po roku trwania badań SOTI, TROPOS czy STRATOS zostały przedstawione w AWA w celu zobrazowania trendów w czasie na tej samej populacji.

4. Wnioskodawca w AK prezentował wyniki pomiaru BMD. W AWA parametr ten nie został oceniony ze względu na fakt, że jest surogatem.

5. W ramach uzupełnień analiz zgodnie z Rozporządzeniem w spr. wymagań minimalnych, wnioskodawca proszony był o przeprowadzenie porównania pośredniego SR vs DEN poprzez PLC. W odpowiedzi wskazał na brak możliwości przeprowadzenia takiego porównania ze względu na liczne różnice między badaniami nad SR i DEN.

Faktem jest, że każde porównanie pośrednie obciążone jest pewnym ryzykiem błędu (m.in. większym niż porównanie bezpośrednie), jednakże zdaniem analityków Agencji różnice między badaniami nad SR i DEN nie są tak duże i tak istotne, jak wskazuje na to wnioskodawca i nie uniemożliwiają przeprowadzenia porównania pośredniego SR vs DEN. Nie jest także wiadome, z jakich powodów wnioskodawca uznał, że fakt braku badań nad SR czy DEN przeprowadzonych na populacji wnioskowanej zaważa na możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z zastosowaniem badań dostępnych.

Przede wszystkim, ze względu na bardzo podobną metodologię (badania RCT, podwójnie zaślepione, równoległe, *superiority*), cele (ocena tych samych istotnych klinicznie PK w tych samych okresach obserwacji), wielkość populacji (kilka tysięcy kobiet) oraz rasę (kaukaska) pod rozważenie należałoby wziąć badanie TROPOS dla SR i FREEDOM dla DEN. Wbrew twierdzeniom wnioskodawcy, średni wiek włączonych kobiet nie różnił się znacznie między tymi badaniami (SR vs PL – 76,7 vs 76,8; DEN vs PLC – 72,3 vs 72,3), odsetki kobiet z wcześniejszymi złamaniami były bardzo zbliżone (TROPOS – ok. 55%, FREEDOM – 48%), a najistotniejsze klinicznie punkty końcowe – złamania kręgowo, pozakręgowo, BKKU – w obu badaniach oceniane były po tym samym okresie obserwacji, czyli po 3 latach. W odniesieniu do tego ostatniego warta uwagi jest pewna niekonsekwencja wnioskodawcy – na podstawie badań nad SR przeprowadził metaanalizy wyników z często bardzo różnych okresów obserwacji, ale w odniesieniu do możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego te same różnice wskazał jako przeszkodę.

Kolejno, wnioskodawca argumentuje, że z badania FREEDOM wykluczane miały być pacjentki ze wskaźnikiem T-score < -4, wobec czego populacja badania FREEDOM była mniej obciążona chorobą niż populacja badania TROPOS. Nie jest to jednak właściwy argument, ponieważ w rzeczywistości, gdy weźmie się pod uwagę średni T-score z jakiegokolwiek okolicy (kręgosłup lędźwiowy, biodra czy szyjki kości udowej) w badaniu FREEDOM żadna wartość nie była mniejsza niż -2,84 i przy tej liczbie SD nie przekraczało 0,69. Faktem natomiast jest, że oprócz T-score z okolic kręgosłupa lędźwiowego, gdzie wartości były praktycznie identyczne między badaniami FREEDOM i TROPOS, w badaniu FREEDOM wartości T-score okolic biodra i szyjki kości udowej były wyższe niż w badaniu TROPOS o kilka dziesiątych. Mogłoby to być pewne ograniczenie ewentualnego porównania pośredniego SR vs DEN, jednak pamiętać należy, że BMD nie jest jednoznacznym wyznacznikiem osteoporozy.

Wnioskodawca wskazał, że populacja badania FREEDOM była mniej obciążona chorobą niż populacja badania TROPOS również dlatego, że do badania FREEDOM miały nie być kwalifikowane kobiety z ≥ 1 ciężkim złamaniem kręgowym lub ≥ 2 złamaniami kręgowymi w stopniu umiarkowanym. Badanie TROPOS nie miało takich wymogów w kryteriach włączenia, jednak nie jest to równoznaczne z tym, że obejmowało populację bardziej obciążoną chorobą niż badanie FREEDOM – brak jest dokładnych danych, aby to ocenić.

Dodatkowo, wnioskodawca wskazuje na bardzo duże dysproporcje w ryzykach grup PLC badań nad SR i DEN – 26% vs 7%. Rzeczywiście, ryzyko nowych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych ogółem oraz BKKU po 3 latach w badaniu TROPOS w grupie PLC jest większe niż analogiczne ryzyka w grupie PLC po 3 latach w badaniu FREEDOM i mogłoby to być pewne ograniczenie ewentualnego porównania pośredniego, ale nigdzie nie jest to różnica prawie 4-krotna – wynosi odpowiednio 14% vs 7%, 13% vs 7,5% i 3% vs 1,1%.

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego na prospektywnych danych całej populacji badań nad SR i PLC. Jednakże przeprowadził takie porównanie dla jednego PK (złamania w obrębie szyjki kości udowej po 3 latach) na wyodrębnionych na potrzeby analiz *post-hoc* subpopulacjach badań TROPOS i FREEDOM (pacjentki o podwyższonym ryzyku złamań kości udowej), dysponując do tego mniejszą ilością danych potrzebnych do oceny homogeniczności badań niż w przypadku wcześniej omawianego porównania. Wskazuje to na kolejną niekonsekwencję wnioskodawcy. Wyniki tej analizy, jak wskazuje sam wnioskodawca, mogą być obciążone dużym błędem, dlatego nie zostały zaprezentowane w AWA.

3.2.3. Wyniki analizy skuteczności

Badania SR vs PLC

Jak wskazano wcześniej, do badania TROPOS kwalifikowano populacje z lub bez wcześniej przebytych złamań osteoporotycznych o różnej lokalizacji. Natomiast do badania SOTI miały być włączane kobiety, które musiały wcześniej doznać przynajmniej jednego udokumentowanego złamania kręgosłupa z powodu osteoporozy – ostatecznie kryterium to spełnione było prawie u 88% pacjentek. Wyniki analizy skuteczności zostały w związku z tym przedstawione dla populacji mieszanej, czyli z i bez wcześniejszych jakichkolwiek złamań z badania TROPOS, jak i tej, która wykazywała wcześniejsze złamania: subpopulacja z badania TROPOS oraz całe populacje badań SOTI i STRATOS, o ile dostępne były dane. Ze względu na charakterystykę populacji wnioskowanej, istotniejsze są wyniki dla pacjentek z tej drugiej grupy.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania SR vs PLC, istotne statystycznie pogrubiono.

Złamania kręgowe

Nowe złamania kręgowe

W badaniu TROPOS, gdzie RTG kręgosłupa nie było obowiązkowe, przeanalizowano wyniki tylko tych pacjentek, które przeszły takie prześwietlenie – było ich 3640 w 3 roku i 3646 w 5 roku. W populacji mieszanej tego badania zarówno po 3, jak i po 5 latach odsetek pacjentek z nowymi złamaniami kręgowymi w grupie SR był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie PLC. Widać przy tym, że z czasem przewaga SR nad PLC malała – RR po 3 latach wyniósł 0,55, a po 5 latach 0,80, zwiększały się również wartości NNT i wynosiły odpowiednio 16 i 25.

W populacji z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi w badaniu SOTI po 1, 3 oraz 4 roku istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek doznał nowych złamań kręgowych w grupie SR w porównaniu do grupy PLC. W wyodrębnionej z badania TROPOS subpopulacji pacjentek z co najmniej jednym wcześniejszym złamaniem kręgowym po 3 latach również wykazano przewagę SR nad PLC i różnica ta była istotna statystycznie.

W badaniu STRATOS w omawianym zakresie zarówno po 1, jak i po 2 roku obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie, aczkolwiek mniejszy był odsetek pacjentek z nowymi złamaniami w każdym okresie w grupie SR niż w grupie PLC.

Szczegółowe wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności SR vs PLC – nowe złamania kręgosłupa

Badanie	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		SR	PLC		
Populacja mieszana					
TROPOS	3	140/1817 (8%)	255/1823 (14%)	0,55 [0,45; 0,67]	16 [13; 24]
	5	307/1819 (17%)	384/1827 (21%)	0,80 [0,70; 0,92]	25 [15; 63]
Populacja z wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa					
SOTI	1	44/686 (6%)	85/699 (12%)	0,53 [0,37; 0,75]	18 [12; 37]
	3	150/719 (21%)	237/723 (33%)	0,64 [0,53; 0,76]	9 [7; 14]
	4	194/719 (27%)	262/726 (36%)	0,75 [0,64; 0,87]	11 [8; 24]
TROPOS*	3	133/587 (23%)	201/637 (32%)	0,72 [0,59; 0,87]	12 [8; 26]
STRATOS	1	25/85 (30%)	29/87 (33%)	0,88 [0,57; 1,37]	-
	2	36/85 (42%)	48/87 (55%)	0,77 [0,56; 1,05]	-

* wyniki dla podgrupy pacjentek z co najmniej 1 wcześniejszym złamaniem kręgowym

Źródło: Meunier 2002, Meunier 2004, Meunier 2009, Reginster 2002, Reginster 2005, Reginster 2008

Kliniczne złamania kręgosłupa

Kliniczne, a zatem objawowe złamania kręgosłupa, analizowane były tylko w badaniu SOTI. Zarówno po 1, jak i po 3 i 4 roku istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek doznawał klinicznych złamań kręgosłupa w grupie SR w porównaniu do grupy PLC. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności SR vs PLC – kliniczne złamania kręgosłupa

Badanie	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		SR	PLC		
Populacja z wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa					
SOTI	1	21/686 (3%)	45/699 (6%)	0,48 [0,29; 0,79]	30 [18; 88]
	3	81/719 (11%)	126/723 (17%)	0,65 [0,50; 0,84]	17 [11; 40]
	4	104/719 (14%)	154/726 (21%)	0,68 [0,54; 0,86]	15 [10; 36]

Źródło: Meunier 2004, Meunier 2009

Wielokrotne złamanie kręgosłupa

W badaniu SOTI po 3 roku w grupie SR istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentek doznał wielokrotnych złamań kręgowych w porównaniu do grupy PLC (6% vs 10%), RR=0,65 (95% CI: 0,46; 0,93), NNT=30 (95% CI: 17; 164) (Meunier 2004). Parametru tego nie analizowano w innych badaniach.

Złamania pozakręgosłupowe

Złamania pozakręgosłupowe analizowane były głównie w badaniu TROPOS, z badań SOTI i STRATOS wyniki są dostępne dla pojedynczych okresów obserwacji i tylko dla złamań pozakręgosłupowych ogółem.

Złamania pozakręgosłupowe ogółem

W populacji mieszanej badania TROPOS istotnie statystycznie mniejszy odsetek kobiet doznał złamań pozakręgosłupowych ogółem w grupie SR w porównaniu do grupy PLC w 4 i 5 roku badania. Wcześniejsze obserwacje po 1, 2 oraz 3 latach dawały odsetki w grupach bardzo do siebie zbliżone.

W populacji z wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa po 2 latach w badaniu STRATOS oraz po 3 latach w badaniu SOTI różnice w liczbie kobiet ze złamaniami pozakręgosłupowymi ogółem między grupami były rzędu 1% i nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Dodatkowo publikacja Meunier 2009 podaje, że w 4 roku badania SOTI również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między SR a PLC w tym zakresie, bez wskazania konkretnych odsetków. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności SR vs PLC – złamania pozakręgowo ogółem

Badanie	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		SR	PLC		
Populacja mieszana					
TROPOS	1	94/2479 (4%)	105/2453 (4%)	0,89 [0,67; 1,16]	-
	2	181/2479 (7%)	206/2453 (8%)	0,87 [0,72; 1,05]	-
	3	278/2479 (11%)	316/2453 (13%)	0,87 [0,75; 1,01]	-
	4	286/2479 (11%)	341/2453 (14%)	0,83 [0,71; 0,97]	42 [24; 198]
	5	312/2479 (13%)	359/2456 (15%)	0,86 [0,75; 0,99]	49 [26; 736]
Populacja z wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa					
STRATOS	2	8/87 (9%)	7/91 (8%)	1,20 [0,45; 3,16]	-
SOTI	3	112/719 (16%)	122/723 (17%)	0,92 [0,73; 1,17]	-
	4	bd	bd	0,92 [0,72; 1,19]	-

Źródło: Meunier 2004, Meunier 2009, Reginster 2005, Reginster 2008, Scientific Discussion Protelos

Złamania pozakręgowo ze względu na lokalizację

Publikacje badania TROPOS przedstawiają wyniki po 3 i po 5 latach dla złamań pozakręgowych ze względu na lokalizację i łącznie złamania te składają się na złożony punkt końcowy – poważne złamania pozakręgowo.

Istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów w grupie SR w porównaniu do grupy PLC doznawał złamań kości ramienna zarówno po 3, jak i po 5 latach oraz złamań żebra/mostka po 5 latach. Dla złamań w obrębie BKKU, miednicy/kości krzyżowej, nadgarstka i obojczyka po 3 i 5 latach, a żebra/mostka po 3 latach nie wykazano między grupami różnic istotnych statystycznie.

Analizy wszystkich złamań o określonej lokalizacji skumulowanych w postaci punktu końcowego – poważne złamania kręgowo – zarówno po 3, jak i po 5 latach wykazały istotnie statystycznie mniejszy odsetek kobiet w grupie SR w porównaniu do grupy PLC doznających takich złamań.

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności SR vs PLC – złamania pozakręgowo ze względu na lokalizację (TROPOS)

Lokalizacja	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		SR	PLC		
Populacja z lub bez wcześniejszych różnych złamań					
BKKU	3	72/2479 (3%)	83/2453 (3%)	0,86 [0,63; 1,17]	-
	5	88/2479 (4%)	98/2456 (4%)	0,89 [0,67; 1,18]	-
Kość ramienna	3	17/2479 (<1%)	32/2453 (1%)	0,53 [0,29; 0,94]	162 [86; 1550]
	5	26/2479 (1%)	43/2456 (2%)	0,60 [0,37; 0,97]	143 [74; 2084]
Miednica / kość krzyżowa	3	25/2479 (1%)	34/2453 (1%)	0,73 [0,44; 1,22]	-
	5	27/2479 (1%)	42/2456 (2%)	0,64 [0,39; 1,03]	-
Nadgarstek	3	79/2479 (3%)	78/2453 (3%)	1,00 [0,74; 1,36]	-
	5	86/2479 (3%)	87/2456 (4%)	0,98 [0,73; 1,31]	-
Obojczyk	3	5/2479 (<1%)	10/2453 (<1%)	0,50 [0,17; 1,45]	-
	5	6/2479 (<1%)	8/2456 (<1%)	0,74 [0,26; 2,14]	-
Żebro / mostek	3	32/2479 (1%)	49/2453 (2%)	0,65 [0,42; 1,01]	-
	5	37/2479 (1%)	61/2456 (2%)	0,60 [0,40; 0,90]	101 [57; 466]
Łącznie – poważne złamania pozakręgowo*	3	216/2479 (9%)	255/2453 (10%)	0,84 [0,71; 0,996]	60 [31; 2397]
	5	246/2479 (10%)	291/2456 (12%)	0,84 [0,71; 0,98]	52 [28; 498]

* - odsetki poważnych złamań pozakręgowych ł jako złożonego PK są mniejsze sumarycznie niż odsetki poszczególnych złamań, ponieważ jeden pacjent mógł doświadczyć ki ku złamań

Analiza *post-hoc* badania TROPOS na subpopulacji pacjentek o zwiększonym ryzyku złamań BKKU (chore w wieku powyżej 74 r. ż., dla których w okolicach szyjki kości udowej BMD T-score<-2,4) wykazała, że:

- po 3 latach badania w grupie SR takich kobiet było 982, w grupie PLC – 995 i w grupie SR u istotnie statystycznie mniejszego odsetka kobiet dochodziło do złamań w obrębie BKKU niż w grupie PLC (odpowiednio 4% i 6%, RR=0,66, 95% CI: 0,46; 0,97, NNT=47, 95% CI: 25; 574).

- po 5 latach badania w grupie SR takich kobiet było 557, a w grupie PLC – 571 i również w grupie SR u istotnie statystycznie mniejszego odsetka kobiet dochodziło do złamań w obrębie BKKU niż w grupie PLC (odpowiednio 7% i 10%, RR=0,57, 95% CI: 0,33; 0,97, p=0,036).

Źródło: Reginster 2005, Reginster 2008

Inne

Publikacja Roux 2006 przedstawia wyniki analizy zależności skuteczności SR od określonych czynników ryzyka u pacjentek z badań SOTI i TROPOS, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę SR lub PLC i miały wykonane RTG wejściowe i przynajmniej jedno kolejne. Takich pacjentek w sumie było 5082. Po 3 latach trwania badań stwierdzono brak zależności istotnych statystycznie między skutecznością SR w zakresie zmniejszenia ryzyka złamań kręgosłupa a:

- wiekiem <70 lat, między 70 a 80 oraz > 80 lat;
- BMD T-score (biodro lub kręgosłup) >-2,5 i ≤-2,5,
- występowaniem wcześniejszych złamań kręgosłupa (0, 1, ≥2)

Przy tym w każdej z analizowanych w ramach danego czynnika podgrup wyniki były istotne statystycznie na korzyść SR względem PLC.

Stwierdzono także, że u kobiet z wcześniejszymi złamaniami pozakręgowymi, ale bez złamań kręgowych, ryzyko pierwszego złamania kręgosłupa w ciągu 3 lat było istotnie statystycznie mniejsze w grupie SR niż PLC (odsetki kobiet 9,1% vs 16,7%, RR=0,54, 95% CI: 0,366; 0,810, p=0,002). Nie podano informacji o analogicznych zależnościach m.in. dla kobiet z wcześniejszymi złamaniami pozakręgowymi i kręgowymi równocześnie. Podano ogólnie, że nie ma zależności w skuteczności SR w kierunku prewencji złamań kręgosłupa a występowaniem wcześniejszych złamań pozakręgowych.

Ponadto, stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między skutecznością SR w zakresie zmniejszenia ryzyka złamań kręgosłupa a historią osteoporozy w rodzinie, BMI≤25,46 i BMI>25,46 oraz paleniem lub niepaleniem papierosów (Roux 2006).

Badania DEN vs PLC

Jak omówiono wcześniej, badanie FREEDOM objęło populację mieszaną pod względem historii złamań (ok. 48% pacjentek przeżyło jakiekolwiek złamanie osteoporotyczne, a 24% złamanie kręgow). Wyniki dotyczą 3 lat obserwacji.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania DEN vs PLC, istotne statystycznie pogrubiono.

Złamania kręgowe i pozakręgowe

W populacji mieszanej badania FREEDOM po 3 latach leczenia w grupie DEN stwierdzono istotnie statystycznie mniej niż w grupie PLC odsetków kobiet z nowymi złamaniami kręgow, jawnymi klinicznie złamaniami kręgow, wielokrotnymi złamaniami kręgow oraz złamaniami pozakręgowymi ogółem i BKKU (Cummings 2009). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności DEN vs PLC – częstość nowych złamań osteoporotycznych

Typ złamania	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		DEN	PLC		
Populacja mieszana					
Kręgowe	3	86/3702 (2%)	264/3691 (7%)	0,32 [0,26; 0,41]	21 [17; 26]
Kręgowe kliniczne		29/3902 (<1%)	92/3906 (2%)	0,32 [0,21; 0,48]	62 [46; 94]
Kręgowe wielokrotne		23/3702 (<1%)	59/3691 (2%)	0,39 [0,24; 0,63]	102 [69; 200]
Pozakręgowe ogółem		238/3902 (6%)	293/3906 (7%)	0,81 [0,69; 0,96]	71 [40; 350]
BKKU		26/3902 (<1%)	43/3906 (1%)	0,61 [0,37; 0,98]	230 [118; 5122]

W dodatkowej analizie w podgrupach, prospektywnie zaplanowanej przed odśledzeniem badania, nie wykazano, aby w czasie stosowania DEN redukcja częstości nowych złamań kręgow różniła się w zależności od 9 zbadanych parametrów, m.in. wieku (< albo ≥75 lat), BMI, klirensu kreatyniny, regionu

geograficznego, rasy, BMD (T-score > lub ≤ -2.5), stosowania wcześniej terapii przeciwosteoporotycznej, obecności złamań kręgow czy wcześniejszych złamań pozakręgowych po 54 r.ż. ($p > 0.09$) (McClung 2012).

W innej analizie w podgrupach, również prospektywnie zaplanowanej przed odświeżeniem badania wykazano, że redukcja częstości nowych złamań pozakręgowych ogółem w trakcie leczenia DEN dotyczy pacjentek:

- mających BMI < 25 kg/m² – ryzyko maleje o 38%, ARR 3.4% (95% CI: 1.5%; 5.3%)
- mających T-score dla szyjki kości udowej ≤ -2.5 – redukcja ryzyka o 35%; ARR 4.1% (1.8%; 6.5%)
- nie mających złamania kręgu – redukcja ryzyka o 29%; ARR 2.1% (0.7%; 3.4%)

U pacjentek, których BMI, T-score i stan kręgow były inne niż powyższe, nie doszło do zmniejszenia ryzyka złamań pozakręgowych w trakcie 3 lat leczenia DEN. Nie wykazano natomiast, aby redukcja częstości nowych złamań pozakręgowych różniła się w zależności od wieku (< albo ≥ 75 lat) oraz obecności wcześniejszych złamań pozakręgowych ($p > 0.05$) (McClung 2012).

Złamania pozakręgowie ze względu na lokalizację

W populacji mieszanej badania FREEDOM w ciągu 3 lat leczenia w grupie DEN stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie PLC odsetki kobiet z nowymi złamaniami BKKU niskoenergetycznymi oraz wszystkimi nowymi złamaniami pozakręgowymi (złożony PK – suma złamań BKKU, kości ramienia, miednicy, nadgarstka, obojczyka, żebra/mostka). Warto też zauważyć, że dla wszelkich złamań BKKU (po doliczeniu 5 złamań zakwalifikowanych jako wysokoenergetyczne) górna granica przedziału ufności dla RR przekracza 1, mimo że wartości bezwzględne zmieniły się nieznacznie.

Nie wykazano między DEN a PLC różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ryzyka złamania BKKU ogółem, kości ramienia, miednicy, nadgarstka, obojczyka, żebra/mostka.

Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności DEN vs PLC – nowe złamanie pozakręgowie ze względu na lokalizację

Lokalizacja	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		DEN	PLC		
Populacja mieszana					
BKKU niskoenergetyczne *	3	26/3902 (1%)	43/3906 (1%)	0,61 [0,37 ; 0,98]	230 [118 ; 5122]
BKKU razem		29/3886 (1%)	45/3876 (1%)	0,64 [0,40 ; 1,02]	-
k. ramienna		42/3886 (1%)	49/3876 (1%)	0,85 [0,57 ; 1,29]	-
miednica		13/3886 (<1%)	20/3876 (1%)	0,65 [0,32 ; 1,30]	-
nadgarstek		127/3886 (3%)	152/3876 (4%)	0,83 [0,66 ; 1,05]	-
obojczyk		8/3886 (<1%)	6/3876 (<1%)	1,33 [0,46 ; 3,83]	-
żebra/mostek		43/3886 (1%)	38/3876 (1%)	1,13 [0,73 ; 1,74]	-
RAZEM **		262/3886 (7%)	310/3876 (8%)	0,84 [0,72 ; 0,99]	80 [41 ; 1069]

* w badaniu złamanie osteoporotyczne definiowano jako wszystkie złamanie z wyjątkiem złamań czaszki, kości twarzy, zuchwy, śródręcza, paliczków rąk i nóg oraz złamań wysokoenergetycznych; stąd inna liczebność grup BKKU niskoenergetyczne i BKKU razem

** wliczając wszystkie BKKU; te lokalizacje odpowiadają grupie "poważne złamanie pozakręgowie" z badania TROPOS

Przeprowadzono także analizę *post-hoc* badania FREEDOM dla subpopulacji o zwiększonym ryzyku złamań kręgow – dla potrzeb tej analizy wyodrębniono podgrupy:

- A: ≥ 1 złamanie kręgu z umiarkowaną lub znaczną deformacją lub ≥ 2 złamanie kręgow (n=759),
- B: T-score dla szyjki k. udowej ≤ -2.5 SD (n=2790),
- C: A & B (n=326).

Nie stwierdzono, aby skuteczność DEN różniła się istotnie statystycznie między grupami ($p > 0.18$; quantitative treatment by-risk subgroup interaction).

Analogiczną analizę przeprowadzono dla złamań BKKU w podgrupach ryzyka definiowanych jako:

- D: > 75 r.ż. (n=2471),
- E: T-score dla szyjki k. udowej ≤ -2.5 SD (n=2790),
- F: D & E (n=1231)

I w tym przypadku nie stwierdzono, aby skuteczność DEN różniła się istotnie statystycznie między grupami ($p > 0.07$) (Boonen 2011).

3.2.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badania SR vs PLC

Analizując dane na temat bezpieczeństwa SR vs PLC należy zwrócić uwagę przede wszystkim na badanie TROPOS – największe populacyjnie i w którym podział grup utrzymywał się najdłużej, a w drugiej kolejności na badanie SOTI. Badanie STRATOS, ze względu na populację i czas trwania, podobnie jak w analizie skuteczności, służy jedynie jako badanie dodatkowe.

Analiza dostępnych danych wskazuje, że w badaniu SOTI po 2 latach i w badaniu TROPOS po 5 latach dochodziło do istotnie statystycznie większej liczby wycofań pacjentek z powodów bezpieczeństwa w grupie SR w porównaniu z grupą PLC. Wyniki badania STRATOS po 3 latach nie dają w tym zakresie różnic istotnych statystycznie, jakkolwiek pamiętać należy o niewielkiej populacji tego badania. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa SR vs PLC – wycofania z badania z powodów bezpieczeństwa

Badanie	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)
		SR	PLC		
SOTI	2	140/826 (17%)	95/814 (12%)	1,45 [1,14; 1,85]	19 [12; 53]
STRATOS	3	11/87 (13%)	14/91 (15%)	0,82 [0,39; 1,71]	-
TROPOS	3	611/2526 (24%)	541/2503 (22%)	1,12 [1,01; 1,24]	38 [20; 359]

SR w porównaniu z PLC nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów w jakimkolwiek badaniu i w jakimkolwiek czasie – odsetki pacjentek zazwyczaj nie różniły się znacznie między grupami. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa SR vs PLC – AE ogółem, SAE, zgony

AE	Badanie	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)
			SR	PLC		
AE ogółem	SOTI	4	739/826 (89%)	720/814 (88%)	1,01 [0,98; 1,05]	-
	STRATOS	2	78/87 (90%)	83/91 (91%)	0,98 [0,89; 1,08]	-
	TROPOS	3	2220/2526 (88%)	2225/2503 (89%)	0,99 [0,97; 1,01]	-
		5	2407/2526 (95%)	2375/2503 (95%)	1,00 [0,99; 1,02]	-
SAE	SOTI	1	0/64 (0,0%)	0/61 (0%)	-	-
	STRATOS	2	16/87 (18%)	17/91 (19%)	0,94 [0,51; 1,74]	-
	TROPOS	3	624/2526 (25%)	611/2503 (24%)	1,01 [0,92; 1,12]	-
		5	781/2526 (31%)	751/2503 (30%)	1,03 [0,95; 1,12]	-
Zgony	SOTI	2	29/826 (3%)	21/814 (3%)	1,36 [0,78; 2,37]	-
	STRATOS	2	0/87 (0%)	3/91 (3%)	-	-
	TROPOS	3	142/2526 (6%)	159/2503 (6%)	0,88 [0,71; 1,10]	-

Ponadto, SR istotnie statystycznie zwiększał ryzyko: zapalenia i wyprysku skórnoego po 3 latach w badaniu TROPOS, bólu głowy po 3 latach w badaniu TROPOS, biegunki po 3 latach w badaniu SOTI oraz po 3 i 5 latach w badaniu TROPOS i nudności po 3 i 5 latach w badaniu TROPOS. W pozostałych niż wskazane okresach obserwacji powyższe AE nie wykazywały istotności statystycznej i różnice w ryzykach między grupami SR a PLC nie przekraczały 4%.

Z opisów w publikacjach i danych długoterminowych wynika, że biegunka i nudności występują głównie w pierwszych miesiącach leczenia.

Warto zwrócić uwagę na występowanie epizodów zakrzepicy żyłnej i zatorowości, które mogą być śmiertelne w skutkach. Zdarzenia te występowały z częstością 0.4%-1.0% rocznie. Tym niemniej porównanie ich częstości w grupach nie wskazuje, by miały przyczynowy związek ze stosowaniem SR (różnice są nieznamiennie statystycznie, dla badania TROPOS występowały u 2,7% osób z grupy RS i 2,1% z grupy PLC).

Zestawienie danych o wybranych zdarzeniach niepożądanych zawierają tabele poniżej.

Tabela 18. Częstość ważniejszych zdarzeń niepożądanych pojawiających się w badaniach nad SR

AE	Badanie	Obs. (lata)	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)
			SR	PLC		
zakrzepy i zatory	TROPOS	5	68/2526 (3%)	53/2503 (2%)	1,29 [0,90 ; 1,83]	-
	SOTI	4	8/826 (1%)	5/814 (1%)	1,58 [0,52 ; 4,80]	-
nadciśnienie	STRATOS	2	2/87 (2%)	3/91 (3%)	0,70 [0,12 ; 4,07]	-
	SOTI+TROPOS 80	3	93/739 (13%)	76/749 (10%)	1,24 [0,93 ; 1,64]	-
wyprysk i zapalenie skóry	TROPOS	3	139/2526 (6%)	103/2503 (4%)	1,34 [1,05; 1,72]	71 [39;456]
	SOTI	4	26/826 (3%)	24/814 (3%)	1,03 [0,60; 1,78]	-
	TROPOS	5	109/2526 (4%)	88/2503 (4%)	1,23 [0,93; 1,62]	-
ból głowy	TROPOS	3	86/2526 (3%)	60/2503 (2%)	1,42 [1,02 ; 1,96]	52 [100; 1367]
	TROPOS	5	91/2526 (4%)	68/2503 (3%)	1,33 [0,98 ; 1,82]	-
	SOTI&TROPOS 80	3	21/739 (3%)	12/749 (2%)	1,81 [0,90 ; 3,65]	-
nudności	STRATOS	2	8/87 (9%)	6/91 (7%)	1,39 [0,50 ; 3,85]	-
	TROPOS	3	182/2526 (7%)	110/2503 (4%)	1,64 [1,30 ; 2,06]	36 [24 ; 66]
	TROPOS	5	197/2526 (8%)	120/2503 (5%)	1,63 [1,30 ; 2,02]	33 [23 ; 60]
	SOTI	4	43/826 (5%)	31/814 (4%)	1,37 [0,87 ; 2,15]	-
	SOTI&TROPOS 80	3	50/739 (7%)	33/749 (4%)	1,52 [0,99 ; 2,34]	-
biegunka	STRATOS	2	3/87 (3%)	6/91 (7%)	0,52 [0,13 ; 2,01]	-
	SOTI	3	50/826 (6%)	29/814 (4%)	1,69 [1,09 ; 2,64]	40 [22; 235]
	TROPOS	3	169/2526 (7%)	125/2503 (5%)	1,34 [1,07 ; 1,68]	59 [33; 248]
	TROPOS	5	182/2526 (7%)	136/2503 (6%)	1,32 [1,07 ; 1,64]	57 [32; 246]

SOTI&TROPOS 80 — analiza w podgrupie badań SOTI i TROPOS obejmującej chorych >80 r.ż.

Ostatecznie, Charakterystyka Produktu Leczniczego Protelos, ustalona na podstawie dotychczasowych doświadczeń z lekiem wskazuje, że w badaniach klinicznych raportowane działania niepożądane były zazwyczaj łagodne i przemijające. ChPL podkreśla ryzyko wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (włączając zator płucny; częstość ich występowania szacuje się na 0.7% rocznie z RR=1.4 dla SR vs PLC). Obecność takich zaburzeń w wywiadzie, a także unieruchomienie pacjenta uważa się obecnie za przeciwwskazania do stosowania leku. Wymieniono ponadto trzy typy bardzo rzadkich zmian skórnych jako związanych ze stosowaniem leku: 1) zespół Stevensa-Johnsona, 2) toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i 3) wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi. Mogą one stwarzać zagrożenie życia, a ich leczenie wymaga przede wszystkim odstawienia SR.

Do częstszych, lecz mniej groźnych działań niepożądanych SR wymienionych w ChPL należą: nudności, biegunka, oraz bóle głowy, zaburzenia świadomości i utrata pamięci, a także zapalenia skóry i tkanki podskórnej i wyprysk (ChPL Protelos).

Badania DEN vs PLC

Analiza dostępnych danych wskazuje, że w badaniu FREEDOM po 3 latach nie dochodziło do istotnie statystycznie większej liczby wycofań pacjentek z powodów bezpieczeństwa w grupie DEN w porównaniu z grupą PLC. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa DEN vs PLC – wycofania z powodów bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)
	DEN	PLC		
prowadzące do wycofania z badania	93/3886 (2%)	81/3876 (2%)	1,15 [0,85 ; 1,54]	-
prowadzące do odstawienia leku lub wycofania z badania	285/3886 (7%)	283/3876 (7%)	1,00 [0,86 ; 1,18]	-

DEN w porównaniu z PLC po 3 latach nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów w ciągu 3 lat badania – odsetki pacjentek różniły się między grupami o nie więcej niż 1%. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa DEN vs PLC – AE ogółem, SAE, zgony

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)
	DEN	PLC		
AE ogółem	3605/3886 (93%)	3607/3876 (93%)	1,00 [0,98 ; 1,01]	-
SAE	1004/3886 (26%)	972/3876 (25%)	1,03 [0,95 ; 1,11]	-
zgony	70/3886 (2%)	* 90/3876 (2%)	0,78 [0,57 ; 1,06]	-

W grupie DEN w porównaniu do PLC po 3 latach znamienne statystycznie częściej występowały: zakaźne zapalenie tkanki łącznej podskórnej (w tym róża), wyprysk, wzdęcia, a znamienne statystycznie rzadziej – upadki. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące częstości najważniejszych zdarzeń niepożądanych pojawiających się po 3 latach w badaniu FREEDOM.

Tabela 21. Częstość pozostałych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH / NNT (95% CI)
	DEN	PLC		
infekcje	2055/3886 (53%)	2108/3876 (54%)	0,97 [0,93 ; 1,01]	-
ciężkie infekcje	159/3886 (4%)	133/3876 (3%)	1,19 [0,95 ; 1,49]	-
nowotwory	144/3886 (4%)	125/3876 (3%)	1,15 [0,91 ; 1,45]	-
udary	56/3886 (1%)	54/3876 (1%)	1,03 [0,71 ; 1,50]	-
sercowo-naczyniowe	186/3886 (5%)	178/3876 (5%)	1,04 [0,85 ; 1,27]	-
choroba wieńcowa	47/3886 (1%)	39/3876 (1%)	1,20 [0,79 ; 1,83]	-
migotanie przedsionków	29/3886 (1%)	29/3876 (1%)	1,00 [0,60 ; 1,67]	-
hipokalcemia	0/3886 (0%)	3/3876 (<1%)	-	-
zapalenie skóry (w tym róża)	12/3886 (<1%)	1/3876 (<1%)	11,97 [1,56; 92,1]	353 [215; 986]
wyprysk skórny	118/3886 (3%)	65/3876 (2%)	1,81 [1,34 ; 2,44]	74 [49; 146]
wzdęcia	84/3886 (2%)	53/3876 (1%)	1,58 [1,12 ; 2,22]	126 [72; 479]
upadki	175/3886 (5%)	219/3876 (6%)	0,80 [0,66 ; 0,97]	87 [47; 587]

Ostatecznie, Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolia, ustalona na podstawie dotychczasowych doświadczeń z lekiem wskazuje, że częstymi działaniami niepożądanymi leku są infekcje przede wszystkim w obrębie układu moczowego i górnych dróg oddechowych, wysypka, bóle kończyn, rwa kulszowa oraz zaparcia. W ChPL zwraca się uwagę na następujące rzadkie, lecz groźne działania niepożądane: objawową hipokalcemię (przypadki takie raportowano także po rejestracji leku), zakażenia skórne (DEN 1.5% vs PLC 1.2%) i ciężkie zakażenia skórne (DEN 0.4% vs PLC 0.1%) oraz jałową martwicę szczęki. Obserwowane były także przypadki zaćmy, ale dotyczyły tylko mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego (ChPL Prolia).

3.2.5. Długoterminowa ocena efektywności klinicznej

Badania nad SR

Po 4 latach badania SOTI połowa pacjentek z grupy SR nadal kontynuowała przyjmowanie SR (grupa SR/SR), a połowa rozpoczęła stosowanie PLC (grupa SR/PLC), natomiast pacjentki z grupy PLC zaczęły przyjmować SR (grupa PLC/SR). Wszystkie kobiety były obserwowane do 5 roku w warunkach podwójnie zaślepionych. W 5 roku badania w grupie SR/SR było 14 pacjentek z nowymi złamaniami kręgosłupa (6,9%), a w grupie SR/PLC – 19 (8,9%) i $p=0,463$. Brak innych danych na temat skuteczności SR vs PLC między 4 a 5 rokiem badania (Meunier 2009).

Z kolei, po zakończeniu trwającej 5 lat fazy podwójnie zaślepionej badania SOTI i TROPOS, pacjentki mogły wejść w przedłużoną fazę odślepioną trwającą maksymalnie kolejne 5 lat, w czasie której wszystkie otrzymywać miały SR (oraz dalszą suplementację witaminą D i wapniem). Literatura donosi o wynikach obserwacji po łącznie 8 i 10 latach od pierwszego zastosowania SR i tylko w odniesieniu do tych pacjentek, które otrzymywały SR w sposób ciągły od początku badań SOTI lub TROPOS do końca 8 lub 10 roku fazy przedłużonej. Brak jest zatem oceny długotrwałego (powyżej 5 lat) stosowania SR w porównaniu do PLC (czyli stosowania wit. D i wapnia).

Ocena złamań w fazie przedłużonej wykonywana była analogicznie jak w fazie podwójnie zaślepionej. W fazie przedłużonej nowe złamania były zdefiniowane jako nowe złamania kręgowo, pozakręgowo lub biodra stwierdzone w czasie trwania tej fazy niezależnie od wystąpienia złamań w fazie podwójnie zaślepionej.

Analizowano pacjentki, które w fazie przedłużonej przyjęły min. 1 dawkę SR i miały min. jedną ocenę złamań wejściowo (pod koniec roku 5/na początku 6) i min. jedną późniejszą.

Populacja włączona do fazy przedłużonej miała charakterystykę podobną do charakterystyki kobiet biorących udział w fazie podwójnie zaślepionej. W czasie pierwszej 8-letniej oceny średnia ekspozycja na lek wynosiła 7 lat i 4 miesiące, ogólny *compliance* wynosił prawie 88%. W czasie 10-letniej oceny średnia ekspozycja na lek wynosiła 9 lat i 9 miesięcy, a średni *compliance* 89,4%.

Analizę skuteczności na podstawie danych dla 879 kobiet w czasie lat 6 – 8, jak i 237 kobiet w czasie lat 6 – 10 odślepionej fazy przedłużonej przedstawia tabela poniżej. Zaprezentowano także analogiczne dane dla wszystkich pacjentek stosujących SR w trakcie podwójnie zaślepionych badań SOTI i TROPOS w przedziałach lat 0 – 3 oraz 0 – 5.

Analizując dostępne dane trudno odnieść się jednoznacznie do trendów ze względu na bardzo nierówne wielkości populacji stosującej SR w obu fazach, szczególnie w odniesieniu do łącznie 10-letniego okresu obserwacji. Dane te wskazują, że w czasie pierwszych 3, jak i całych 5 lat trwania fazy przedłużonej, pacjentki doznawały kolejnych nowych złamań osteoporotycznych. Ostatecznie, po 3 latach fazy przedłużonej odsetki kobiet z nowymi złamaniami kręgowymi, pozakręgowymi i wszystkimi ogółem były nieznacznie mniejsze, a po łącznie 5 latach nieznacznie większe od analogicznych odsetków po zakończeniu 5 lat fazy podwójnie zaślepionej.

Tabela 22. Skumulowany odsetek nowych złamań w czasie stosowania SR w fazie podwójnie zaślepionej i odślepionej fazie przedłużonej

Nowe złamanie	Faza podwójnie zaślepiona badań SOTI i TROPOS (n=3489)		Faza przedłużona odślepiona	
	Lata 0 – 3	Lata 0 – 5	Lata 6 – 8 (n=879)	Lata 6 – 10 (n=237)
Kręgowie	11,5%	18,5%	13,7%	20,6%
Pozakręgowie	9,6%	12,9%	12,0%	13,7%
Ogółem wszystkie zł. osteoporotyczne	19,2%	27,5%	21,3%	30,3%

Analizę bezpieczeństwa na podstawie dostępnych danych dla 892 kobiet w czasie lat 6 – 8, jak i 237 kobiet w czasie lat 6 – 10 fazy przedłużonej przedstawia tabela poniżej. Zaprezentowano także analogiczne dane dla wszystkich pacjentek stosujących SR w czasie 5 lat trwania podwójnie zaślepionych badań SOTI i TROPOS.

Z tych samych powodów, jak w ocenie skuteczności, trudno odnieść się do możliwych trendów. Dane sugerują, że w czasie fazy przedłużonej zazwyczaj dochodziło do spadków częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do fazy podwójnie zaślepionej. Dodatkowo, publikacja Reginster 2012 podaje, że w czasie 10-letniego ciągłego podawania SR u 226 ze wszystkich 237 kobiet (95%) zaobserwowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane SR w fazie podwójnie zaślepionej i odsłepionej fazie przedłużonej

Zdarzenie niepożądane	Faza podwójnie zaślepiona – lata 0 – 5 badań SOTI i TROPOS (n=3352)*	Faza przedłużona odsłepiona	
		Lata 6 – 8 (n=892)	Lata 6 – 10 (n=237)
Ból głowy	3,0%	0,7%	1,3%
Zaburzenia świadomości	2,2%	1,2%	0,8%/rok
Utrata pamięci	2,1%	3,4%	1,1%/rok
Drgawki	0,3%	0,1%	0,0%
Mdłości	6,6%	0,9%	0,8%
Biegunka	6,5%	2,7%	4,6%
Zapalenie skóry	2,1%	0,2%	0,0%
Egzema	1,5%	0,3%	1,3%
Zakrzepica żył głębokich	0,9%/rok	1,0%/rok	0,4%/rok

* - odsetki pacjentów przy poszczególnych zdarzeniach podano wg publikacji Reginster 2009, odsetki dla bólu głowy, mdłości, biegunki, zapalenia skóry i egzemy wg publikacji Reginster 2012 są nieznacznie wyższe i wynoszą odpowiednio: 3,3%, 7,1%, 7,0%, 2,3%, 1,8%.

Źródło: Reginster 2009, Reginster 2012

Badania nad DEN

Po 3 latach badanie FREEDOM weszło w planowaną na 7 lat przedłużoną fazę odsłepioną, w której chorym z obu grup proponowano leczenie DEN (i kontynuację suplementacji wapnia i witaminy D). Włączono 4550 kobiet – 2343 z grupy DEN i 2207 z grupy PLC. Opublikowano dotąd ocenę po 2 latach, która objęła 83% włączonych.

Ocena złamań w fazie przedłużonej wykonywana była analogicznie jak w fazie podwójnie zaślepionej, przy czym oceny kręgow dokonywano na początku fazy przedłużonej oraz po dwóch latach jej trwania. Do analizy wyników włączono chore, które w fazie przedłużonej przyjęły min. 1 dawkę DEN.

Populacja włączona do fazy przedłużonej miała charakterystykę podobną do charakterystyki kobiet biorących udział w fazie podwójnie zaślepionej. Nie podano, jaki był *compliance*.

Analizę skuteczności na podstawie danych dla kobiet, które w sposób ciągły od początku badania FREEDOM stosowały DEN w czasie 2 lat fazy przedłużonej (lata 4-5 przyjmowania leku), przedstawia tabela poniżej. Zaprezentowano także analogiczne dane dla wszystkich pacjentek stosujących DEN w trakcie fazy podwójnie zaślepionej badania FREEDOM.

Tabela 24. Skumulowany odsetek nowych złamań w czasie stosowania DEN w fazie podwójnie zaślepionej i w przedłużonej fazie odsłepionej

Nowe złamanie	Faza podwójnie zaślepiona badania FREEDOM	Faza przedłużona odsłepiona	
	Lata 0 – 3	Rok 4	Rok 5
Kręgowy	86/3702 (2%)	30/2100 (1%)	30/2100 (1%)
Pozakręgowy	238/3902 (6%)	32/2343 (1%)	25/2242 (1%)

Analizując dostępne dane trudno odnieść się jednoznacznie do trendów ze względu na nierówne wielkości populacji stosującej DEN w obu fazach. Powyższe dane wskazują, że pacjentki doznawały kolejnych nowych złamań kręgowych i pozakręgowych w 4 i 5 roku stosowania DEN, przy czym odsetki kobiet z tymi złamaniami po tych latach były mniejsze niż po 3 latach trwania podwójnie zaślepionej fazy badania.

Analizę bezpieczeństwa dla grupy 2343 kobiet z fazy przedłużonej, które w sposób ciągły od początku badania FREEDOM stosowały DEN, przedstawia tabela poniżej. I w tym przypadku należy zachować ostrożność ze względu na nierówne grupy. Dane sugerują, że dochodzi do spadku częstości zdarzeń niepożądanych ogółem oraz spadku częstości infekcji (zarówno wszystkich, jak i ciężkich). Pozostałe efekty uboczne terapii utrzymują się na podobnym poziomie.

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane SR w fazie podwójnie zaślepionej i w przedłużonej fazie odślepionej – częstości skorygowane na 100 osobolat stosowania leku

Zdarzenie niepożądane	Faza podwójnie zaślepiona – lata 1–3 FREEDOM (n=3879)	Faza przedłużona odślepiona - lata 4–5 (n=2343)
AE ogółem	154,3	113,2
Infekcje	29,3	25,1
Nowotwory złośliwe	1,8	2,0
Wyprysk	1,1	1,1
Hipokalcemia	0	<0,1
Zapalenie trzustki	<0,1	<0,1
SAE	10,6	10,8
Ciężkie infekcje	1,5	1,2
Cellulitis lub róża	0,1	<0,1
Śmiertelne AE	0,6	0,6

Ponadto stwierdzono 2 przypadki martwicy kości szczęki (osteonecrosis of the jaw, ONJ) – w jednym do wyleczenia doszło pomiędzy dawkami DEN i leczenie było kontynuowane, w drugim podawanie DEN zarzucono i uzyskano wyleczenie (Papapoulos 2012).

3.2.6. Jakość życia

SR

W badaniu SOTI ocena domen związanych z ogólnym funkcjonowaniem, a także samopoczuciem w sferze fizycznej i emocjonalnej wg kwestionariusza QUALIOST wskazała, że we wszystkich tych obszarach SR wykazuje istotną statystycznie przewagę nad PLC, aczkolwiek nieznaczną (odpowiednio: $p=0,032$; $p=0,044$, $p=0,047$). Stwierdzono także, że odsetek pacjentek odczuwających ból pleców jest istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentek przyjmujących SR vs PLC ($p=0,023$).

Porównanie jakości życia wg kwestionariusza SF-36 wskazało, że ogólne postrzeganie zdrowia było istotnie statystycznie lepsze w grupie pacjentek otrzymujących SR w porównaniu z grupą PLC ($p=0,004$, analiza LOCF), natomiast w odniesieniu do pozostałych domen nie wykazano istotnych statystycznie różnic (Marquis 2007).

DEN

W badaniu FREEDOM jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza OPAQ-SV. Składa się on z 34 pytań zgrupowanych w 3 kategorie odnoszące się do: sprawności fizycznej (chodzenie, schyłanie się, przenoszenie, codzienna aktywność), stanu emocjonalnego (obawa przed upadkami, obraz ciała, poczucie niezależności) i bólu pleców. Terapia DEN w por. do PLC nie poprawiała jakości życia w istotny statystycznie sposób (Silverman 2012).

3.2.7. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

SR

W listopadzie 2007 roku Europejska Agencja ds. Leków poinformowała o konieczności umieszczenia informacji o ryzyku występowania ciężkich reakcji alergicznych związanych ze stosowaniem SR, takich jak zespół DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), czy zespołu Stevensa-Johnsona, które należą do stanów zagrażających życiu. Zgodnie z ostrzeżeniami zamieszczonymi w ChPL pacjentom zaleca się zaprzestanie przyjmowania leku w momencie pojawiania się niepokojących zmian skórnych. W przypadku przerwania terapii, ze względu na wystąpienie któregoś z działań niepożądanych, przyjmowanie leku nie powinno być wznowiane. W większości przypadków objawy przemijały po przerwaniu terapii Protelosem i po wdrożeniu leczenia kortykosteroidami. Ustępowanie objawów może być powolne i raportowano niekiedy nawroty zespołu po odstawieniu leczenia kortykosteroidami. W oparciu o najnowsze dane dotyczące ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, EMA zarekomendowała w 2012 roku wpisanie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ; trwającej lub stwierdzonej w wywiadzie) oraz stanu unieruchomienia jako przeciwwskazań do stosowania ranelinianu strontu (EMA 2007, EMA 2012).

DEN

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 26. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/metodyka	Populacja	Porównania	Wyniki/Wnioski
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 Alendronian Ryzedronian Ranelinian strontu Brak leczenia	<u>Wyniki (ICUR):</u> DEN vs SR: 5 015 € DEN vs BL: 14 458 € <u>Wnioski:</u> Denosumab jest kosztowo efektywny (ICUR < 50-60 tys. €)
Hiligsmann 2010A <u>Finansowanie:</u> Servier	Belgia Perspektywa płatka publ. Horyzont dożywni Analiza kosztów użyteczności Model Markova (m krosymulacji)	70 lat lub starsze T-score $\leq -2,5$ SD lub wcześniejsze złamanie kręgow	Ranelinian strontu Brak leczenia	<u>Wyniki (ICUR):</u> BMD T-score $\leq -2,5$ SD SR vs BL (70 lat): 15 096 € SR vs BL (70 lat, sc. Dod.): 52 669 € SR vs BL (75 lat): 6 913 € SR vs BL (80 lat): RS dominuje Wcześniejsze złamanie kręgow SR vs BL (70 lat): 23 426 € SR vs BL (70 lat, sc. Dod.): 55 041 € SR vs BL (75 lat): 9 698 € SR vs BL (80 lat): RS dominuje <u>Wnioski:</u> Brak (brak prognozy opłacalności)
Hiligsmann 2010B <u>Finansowanie:</u> Servier	Belgia Perspektywa płatka publ. Horyzont dożywni Analiza kosztów użyteczności Model Markova (m krosymulacji)	75 lat i 80 lat zdiagnozowana osteoporoza lub wcześniejsze złamanie kręgow	Ranelinian strontu Ryzedronian Brak leczenia	<u>Wyniki (ICUR):</u> BMD T-score $\leq -2,5$ SD SR vs BL (75 lat): 15 588 € SR vs BL (80 lat): 7 708 € Wcześniejsze złamanie kręgow SR vs BL (75 lat): 16 518 € SR vs BL (80 lat): 6 015 € <u>Wnioski:</u> Brak (brak prognozy opłacalności)

<p>Borgstrom 2010</p> <p>Finansowanie: Servier</p>	<p>Wlk. Brytania</p> <p>Perspektywa płatka publ.</p> <p>Horyzont dożywni</p> <p>Analiza kosztów użyteczności</p> <p>Model Markova (kohortowy)</p>	<p>T-score = -2,5</p> <p>wcześniejsze złamanie</p> <p>65 lat lub starsze</p>	<p>Ranelinian strontu</p> <p>Brak leczenia</p>	<p><u>Wyniki (ICUR):</u></p> <p>SR vs BL (base case, 65l.): 26 300 £</p> <p>SR vs BL (base case, 70l.): 20 600 £</p> <p>SR vs BL (base case, 75l.): 29 600 £</p> <p>SR vs BL (base case, 80l.): 37 500 £</p> <p>SR vs BL (post-hoc, 65l.): 19 500 £</p> <p>SR vs BL (post-hoc, 70l.): 14 100 £</p> <p>SR vs BL (post-hoc, 75l.): 18 400 £</p> <p>SR vs BL (post-hoc, 80l.): 18 900 £</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Ranelinian strontu jest kosztowo efektywny (przy WTP = 30 000 £)</p>
<p>Borgstrom 2006</p> <p>Finansowanie: Servier</p>	<p>Szwecja</p> <p>Perspektywa społeczna</p> <p>Horyzont dożywni</p> <p>Analiza kosztów użyteczności</p> <p>Model Markova (kohortowy)</p>	<p>SOTI – 69 lat niskie BMD oraz duży odsetek (87%) złamań kręgowych</p> <p>TROPOS – 77 lat niskie BMD oraz złamania kręgowie (33%)</p>	<p>Ranelinian strontu</p> <p>Brak leczenia</p>	<p><u>Wyniki (ICUR):</u></p> <p>RS vs BL (SOTI): 472 586 SEK</p> <p>RS vs BL (TROPOS): 259 643 SEK</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Ranelinian strontu jest kosztowo efektywny (na podstawie oszacowania WTP = 655 000 SEK)</p>

Komentarz analityka

W wynikach przedstawionych w powyższej tabeli pominięto wyniki dla ryzedronianu oraz alendronianu, jako komparatorów niewłaściwych w rozpatrywanym problemie decyzyjnym.

W przeglądzie wykonanym przez wnioskodawcę pominięto publikację Borgstrom 2010 oraz wyniki dla dodatkowego wariantu z publikacji Hiligsmann 2010A. Zarówno publikacja Borgstrom 2010 jak i wyniki dodatkowego wariantu z publikacji Hiligsmann 2010A (70 lat, sc. Dod.) zostały dodane do tabeli.

Podczas interpretacji wyników należy zwrócić szczególną uwagę na następujące punkty:

- Populacje w powyższych publikacjach nie są zgodne z populacją wnioskowaną.
- Różnica w wynikach dla publikacji Hiligsmann 2010A i 2010B wynika z przyjęcia innych założeń dot. skuteczności leczenia ranelinianem strontu.
- W publikacji Hiligsmann 2010A zidentyfikowano nieścisłości w wynikach (warianty base case 75 i 80 lat). Wnioskodawca nie podjął próby wyjaśnienia, czym były one spowodowane. W tabeli przedstawiono wyniki zgodnie z artykułem, jednakże należy mieć na uwadze ich ograniczenia.
- W publikacji Hiligsmann 2010A w pominiętym przez wnioskodawcę scenariuszu dodatkowym (sc. dod.) założono redukcję ryzyka złamań BKKU na poziomie złamań pozakręgowych ogólnie. W scenariuszu podstawowym (base case) przyjęto wartość z analizy w podgrupie wysokiego ryzyka.
- W publikacji Borgstrom 2010 w scenariuszu podstawowym (base case) założono redukcję ryzyka złamań BKKU na poziomie złamań pozakręgowych ogólnie. W scenariuszu dodatkowym (post-hoc) przyjęto wartość z analizy w podgrupie wysokiego ryzyka.
- Podczas interpretacji wyników należy zwrócić uwagę, iż w modelu wnioskodawcy włączano pacjentki powyżej 65 r.ż. jednakże średni wiek pacjentek wynosił między 75 a 80 lat.

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 jest ocena opłacalności terapii ranelinianem strontu w Polsce w populacji wnioskowanej.

Technika analityczna

Kosztów-konsekwencji (za jednostkę efektu przyjęto QALY)

Porównywane interwencje

Ranelinian strontu (Protelos) vs Denosumab (Prolia)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

Koszty

Wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne – leki (SR, DEN), leczenie 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)

Model

Dostarczony model zaimplementowano w programie MS Excel 2007 (w języku VBA). Był to model oparty na mikrosymulacji, z długością cyklu równą 1 rok. W każdym cyklu pacjent mógł doświadczyć następujących zdarzeń – śmierć, złamanie (również w wielu miejscach) oraz brak zdarzeń (przeżycie bez złamań).

W modelu określano losową charakterystykę każdej z pacjentki (w zakresie wieku i historii złamań), po czym modelowano przebieg choroby u każdej pacjentki indywidualnie, z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń, modelowanego wiekiem, historią choroby oraz typem zastosowanego leczenia.

Użyteczność bazowa pacjentki w modelu została określona w zależności od typu złamania, z jakim pacjentka rozpoczyna symulację (złamanie kręgowe / złamanie szyjki kości udowej), natomiast kolejne spadki użyteczności zależą od występowania poszczególnych złamań.

Dla złamań innych niż złamanie kręgowe, szyjki kości udowej czy nadgarstka założono spadki użyteczności odpowiadające złamaniu nadgarstka. Koszt leczenia złamań innych niż złamanie kręgowe, szyjki kości udowej czy nadgarstka przyjęto na poziomie kosztu leczenia złamań nadgarstka (w analizie podstawowej) lub średniej arytmetycznej z kosztów leczenia złamań kręgowych, szyjki kości udowej i nadgarstka (w analizie wrażliwości).

Ryzyko kolejnych złamań było szacowane jako maksymalna wartość ryzyka złamania kolejnego pod warunkiem złamania pierwotnego. Jedynym wyjątkiem jest ryzyko kolejnego złamania kręgowego, które jest funkcją liczby wcześniejszych złamań kręgowych.

Wartości skuteczności leczenia przedstawione w postaci ryzyka względnego odnoszą się do porównania interwencji (SR lub DEN) z placebo. W analizie podstawowej przyjęto wartości dla populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań, z rozróżnieniem tylko złamań kręgowych i pozakręgowych ogółem (wspólna wartość ryzyka dla złamania szyjki kości udowej, nadgarstka i innych złamań).

Tabela 27. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Charakterystyka pacjentek		
Wiek chorego (średni)	78 lat (min. 65 lat)	
Bazowy rozkład złamań (średni)	60% szyjka kości udowej / 40% złamanie kręgowe	
Porzucanie terapii (rocznie)		
	Populacja mieszana	Populacja ze złamaniami
Ranelinian strontu	10,02 %	7,88 %
Denosumab	7,83 %	7,83 %
Skuteczność leczenia (RR (95%CI))		
Punkt końcowy	SR vs PLC	DEN vs PLC

	Populacja mieszana	Populacja po złamaniach	Populacja mieszana	Populacja po złamaniach
Nowe złamania kręgowo	0,78 (0,71; 0,86)	0,74 (0,64;0,85)	0,32 (0,26; 0,40)	0,32 (0,26; 0,40)
Złamania pozakręgowo (ogółem)	0,88 (0,78; 0,99)	0,94 (0,75; 1,18)	0,81 (0,69; 0,95)	0,81 (0,69; 0,95)
Złamanie szyjki kości udowej	0,89 (0,67; 1,18)	0,94 (0,75; 1,18)	0,61 (0,38;0,99)	0,81 (0,69; 0,95)
Złamanie nadgarstka	0,98 (0,73; 1,31)	0,94 (0,75; 1,18)	0,81 (0,69; 0,95)	0,81 (0,69; 0,95)
Inne złamania	0,68 (0,53; 0,88)	0,94 (0,75; 1,18)	0,81 (0,69; 0,95)	0,81 (0,69; 0,95)
Zgony	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)
Ryzyko względne kolejnych złamań (RR)				
Miejsce złamania pierwotnego	Miejsce kolejnego złamania			
	Kość udowa	Kręgi	Nadgarstek	Inne
Kość udowa	2,3	2,5	1,0	1,9
Kręgi	2,3	2,6 / 7,3 *	1,4	1,8
Nadgarstek	1,9	1,7	3,3	2,4
Inne	2,0	1,9	1,8	1,9
Użyteczności				
Miejsce złamania	Wartość początkowa	Spadek rok 1	Spadek rok 2	
Kość udowa	0,81	0,22	0,08	
Kręgi	0,74	0,30	0,20	
Nadgarstek	0,90	0,10	0,00	
Inne	0,90	0,10	0,00	
Koszty leków				
Lek				
SR (Protelos)				
DEN (Prolia)			I	
Koszty leczenia złamań				
Miejsce złamania				
Kość udowa				
Kręgi				
Nadgarstek				
Inne (an. Podstawowa)				
Inne (an. Wrażliwości)				

* w zależności od liczby wcześniejszych złamań kręgowych (1 złamanie – RR = 2,6; 2 lub więcej złamań – RR = 7,3).

Komentarz analityka

Dane kosztowe w powyższych tabelach zostały przedstawione tylko w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent), przy założeniu kwalifikacji ranelinianu strontu do wspólnej grupy limitowej z denosumabem. W większości przypadków w tabelach podano tylko wartości średnie w celu zwiększenia czytelności. Jedyne w przypadku wartości skuteczności terapii zdecydowano się przedstawić wartości średnie i odpowiadające im przedziały ufności. Pozostałe warianty (oddzielne grupy limitowe, perspektywa NFZ) danych kosztowych, jak również szczegółowy opis pozostałych parametrów z uwzględnieniem zakresów zmienności znajdują się w analizach wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Wyjściową charakterystykę populacji oparto na danych pochodzących głównie ze źródeł zagranicznych. Nie odnaleziono polskich badań określających wszystkie istotne dla niniejszej analizy charakterystyki, w związku z czym pewne wartości oszacowano na podstawie polskiego badania Czerwiński 2009 [38], natomiast inne, opierając się na publikacjach dotyczących populacji szwedzkiej oraz amerykańskiej (Kanis 2000 [35], Siris 2006 [37], Morin 2011 [40]), przyjmując przy tym założenie, że proporcje między złamaniami różnych typów są w przybliżeniu stałe w każdym kraju. Otrzymane w ten sposób proporcje pomiędzy poszczególnymi złamaniami osteoporotycznymi nie muszą odpowiadać rzeczywistym proporcjom w populacji polskiej.”

- „Wzrost śmiertelności spowodowany złamaniem danego typu, ryzyko kolejnych złamań oraz wskaźniki użyteczności oszacowano w oparciu o dane zagraniczne. Brak rejestrów i badań przeprowadzonych w warunkach polskich pozostaje istotnym ograniczeniem niniejszej analizy, ze względu na możliwe rozbieżności w odpowiednich parametrach pomiędzy Polską a innymi krajami.”
- „W modelu przyjęto założenie, że złamania w ciągu jednego cyklu występują niezależnie od siebie, oraz że liczba złamań nie ma wpływu na ryzyko kolejnych złamań (z wyjątkiem złamania kręgowego). W rzeczywistości zdarzenia te mogą być wzajemnie zależne, co wpływa na stopień niepewności otrzymanych rezultatów.”
- „Użyteczność bazowa wykorzystana w modelu została oszacowana na podstawie danych o wyjściowych użytecznościach dla poszczególnych grup z określonym typem złamania (kręgowym, bliższego końca kości udowej i nadgarstka) z badania Strom 2008 [44] opartego na populacji szwedzkiej, gdyż nie były przeprowadzane w tym zakresie badania na populacji polskiej.”
- „Z powodu trudności w uzyskaniu danych o rzadziej występujących złamaniach osteoporotycznych, takich jak złamanie kości ramiennej, obojczyka, łopatki, innych części kości udowej, kości podudzia czy miednicy, oraz znacznych rozbieżności w sposobie leczenia i wpływie tych złamań na ogólny stan zdrowia, koszt kategorii „inne złamania osteoporotyczne” oszacowano na podstawie kosztów trzech głównych typów złamań osteoporotycznych: złamania biodra, kręgu i nadgarstka, z zastrzeżeniem, że w ten sposób obliczone wydatki mogą nie cechować się dużą precyzją.”
- „Częstość udzielania poszczególnych świadczeń osobom ze złamaniem, poza zagadnieniami poruszonymi w badaniu zużycia zasobów OSTEO, z braku bardziej wiarygodnych źródeł danych o leczeniu złamań w polskich warunkach, została oszacowana w oparciu o opinię eksperta, specjalisty w dziedzinie ortopedii, pracującego w polskiej służbie zdrowia (np. koszty złamania nie zaopatrywanego w ramach hospitalizacji). Dane te mogą być obciążone błędem wynikającym ze zróżnicowania sposobu leczenia chorych z określonym złamaniem pomiędzy placówkami służby zdrowia.”
- „Aby uniknąć ograniczeń związanych ze specyfiką organizacji pojedynczych placówek służby zdrowia, odsetek pacjentów ze złamaniem, którzy nie byli leczeni w ramach hospitalizacji określono na podstawie jedynej polskiej publikacji opisującej temat leczenia złamań osteoporotycznych kompleksowo, Drozdowska 2009 [53]. Brak innych wiarygodnych źródeł do których można by się odnieść mógł się przyczynić do wzrostu niepewności wyników.”
- „Do oszacowania kosztów leczenia poszczególnych złamań, tam gdzie niemożliwe było precyzyjne ustalenie występowania poszczególnych kategorii kosztowych, wykorzystano uśrednione dane NFZ, (np. za koszt zabiegu rehabilitacyjnego przyjęto uśredniony koszt jednostkowy wszystkich dostępnych zabiegów w danej grupie zabiegowej). Istnieje możliwość, że koszty faktyczne dla osób leczonych z powodu złamań osteoporotycznych będą nieznanie odbiegać od kosztów uśrednionych.”
- „Z uwagi na specyfikę finansowania oddziałów ratunkowych, na które pacjentki ze złamaniem trafiają najczęściej, przybliżano koszty leczenia na SOR-ze/Izbie Przyjęć kosztami specjalistycznych wizyt zabiegowych lub diagnostycznych, odbywających się również w warunkach ambulatoryjnych. Rzeczywisty koszt leczenia pacjenta na SOR/IP może odbiegać od przyjętego założenia.”
- „Efektywność leku wyznaczono na dwa sposoby: w oparciu o dane dotyczące populacji kobiet po przebytych złamaniu oraz korzystając z badań przeprowadzonych na ogólnej populacji kobiet. W scenariuszu głównym analizy wykorzystano efektywność leku wyznaczoną na podstawie tej ostatniej ze względu na dostępne bardziej szczegółowe wyniki dla tej populacji. Przyjęcie wartości parametrów właściwych dla populacji nie w pełni zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy mogą odbiegać od rezultatów w populacji ze złamaniami.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. 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?	TAK / 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” . Założono więc, iż u tych pacjentów skuteczność leczenia będzie taka sama jak u pacjentów w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	TAK – dla DEN, NIE – nie uwzględniono porównania z wit. D i wapniem
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	Przyjęto technikę kosztów-konsekwencji. Nie przeprowadzono analizy kosztów użyteczności, która jest wymagana zgodnie z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Perspektywą właściwą dla omawianego problemu zdrowotnego wydaje się być perspektywa społeczna.
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	W analizie klinicznej wykazano przewagę w pewnych punktach końcowych SR (plus wit. D i wapń) nad PLC (wit. D i wapń). Nie przeprowadzono porównania pośredniego SR vs DEN – uwagi patrz pkt 3. Ocena analizy klinicznej
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (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?	NIE	Pominięto koszty społeczne (wynikające z niesprawności pacjentów po złamaniach), koszty leczenia działań niepożądanych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK / NIE	Wątpliwości budzi włączenie bądź wykluczenie badań bez predefiniowanych kryteriów
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Zgodne z innymi opublikowanymi modelami
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	Niepoprawnie zaimplementowano parametr „porzucanie terapii”. Nie przeprowadzono porównania z leczeniem objawowym (porównanie najbardziej wiarygodne ze względu na dostępność danych).

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przedstawiony przez wnioskodawcę model był modelem opartym na mikrosymulacji pojedynczych pacjentów, nie zaś na symulacji całej kohorty. Zastosowane podejście pozwala na bardziej dokładną charakterystykę choroby pacjentów – w szczególności model oparty na mikrosymulacji jest modelem „z pamięcią”. Dzięki temu możliwe było modelowanie wpływu dotychczasowego przebiegu choroby (poprzednie złamanie) na jej dalszy rozwój, co przy zastosowaniu modelu kohortowego musiałoby prowadzić do przyjęcia pewnych założeń upraszczających.

Podczas weryfikacji przedłożonej analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- W ramach analizy ekonomicznej **nie przedstawiono porównania interwencji (ranelinian strontu) z leczeniem objawowym, pomimo prośby Agencji**. Porównanie takie jest w chwili obecnej najbardziej

wiarygodnym porównaniem możliwym do przeprowadzenia, ze względu na istnienie badań bezpośrednio porównujących skuteczność obydwu technologii (badania RCT SR + wit. D+ wapń vs PLC, czyli wit. D + wapń). Leczenie objawowe (wit. D + wapń) należy uznać za technologię finansowaną ze środków publicznych.

- W ramach przedstawionego modelu wnioskodawca w sposób nieprawidłowy zaimplementował parametr „porzucanie terapii”. Sposób zaimplementowania tego parametru przez wnioskodawcę powoduje, iż parametr wpływa tylko na koszty terapii, nie zaś jej efekty. Podejście takie skutkuje „promowaniem” (tu: wykazywaniem przewagi) terapii częściej porzucanej. Warto zauważyć, iż przedstawione przez wnioskodawcę dane wskazują, iż terapią częściej porzucaną jest SR. W wyniku takiego sposobu uwzględnienia danych wnioskodawca w sposób niewłaściwy ukazuje koszty i efekty stosowania SR w porównaniu do kosztów i efektów stosowania DEN. Dodatkowym błędem jest uwzględnienie w danych dla DEN częstości porzucania terapii z ramienia PLC (co interesujące, częstość porzucania terapii w ramieniu DEN jest niższa niż w ramieniu PLC, co jeszcze bardziej potęguje różnicę między SR a DEN, działając na korzyść SR). Nie jest jasne, dlaczego wnioskodawca nie uwzględnił danych o porzucaniu terapii z badań obserwacyjnych, które odnoszą się do częstości porzucania leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.
- W wariancie podstawowym wnioskodawca uwzględnił wyniki skuteczności leczenia w populacji mieszanej pod względem wcześniejszych złamań. Należy zauważyć, iż populacja wnioskowana to populacja po wcześniejszych złamaniach. Dodatkowo w wariancie podstawowym wnioskodawca przedstawił skuteczność leczenia w podziale na tylko dwa rodzaje złamań (kręgowy i pozakręgowy). Uwzględnienie wyników dla populacji mieszanej należy w tym przypadku uznać za podejście właściwe ze względu na dostępność danych dla tej tylko populacji dla DEN. Za niewłaściwe natomiast należy uznać ujęcie w wariancie podstawowym skuteczności leczenia wszystkich złamań pozakręgowych w jednym parametrze – niewłaściwość ta wynika z nieuwzględnienia znacznej rozbieżności pomiędzy poszczególnymi złamaniami pozakręgowymi we wpływie zarówno na wyniki zdrowotne, jak i koszty leczenia. W związku z powyższym właściwe wydaje się uwzględnienie skuteczności zapobiegania złamaniom pozakręgowym w podziale na poszczególne złamania.
- W ramach skuteczności leczenia uwzględniono dla SR wartość ryzyka „innych złamań”, która nie została przedstawiona w AK, w publikacjach nie zidentyfikowali też takich danych analitycy Agencji.
- W ramach analizy wrażliwości scenariuszy nie przeprowadzono analizy parametru „spadek użyteczności dla innych złamań”. Ze względu na fakt, iż parametr ten jest założony (brak jest dla niego danych) niezbędne jest zbadanie wpływu niepewności jego oszacowania na generowane wyniki.
- W ramach przedstawionego modelu wnioskodawca dokonał założeń dotyczących skuteczności leczenia, które należy uznać za niespójne. W szczególności dotyczy to nieuwzględnienia właściwego dla każdej interwencji ryzyka zgonu. Wnioskodawca pominął te wartości argumentując to brakiem istotnych statystycznie różnic w porównaniach interwencji z placebo. Identyczna sytuacja nie powstrzymała jednak wnioskodawcy przed włączeniem wyników do modelu w przypadku ryzyka złamań (np. ryzyko złamań pozakręgowych ogółem dla SR). Wnioskodawca nie wykazał również, iż modelowanie ryzyka zgonu w sposób „pośredni” (uwzględnienie wpływu złamań na ryzyko zgonu) pozwoli uzyskać wyniki zgodne z badaniami klinicznymi.
- W ramach analizy wrażliwości zidentyfikowano kilka założeń (scenariuszy), które wpływają na wyniki analizy (por. rozdział Wyniki analizy wrażliwości). Warto zauważyć, iż każde z tych założeń wpływa na niekorzyść (tu jako CZN) wnioskowanej interwencji. Oznacza to, iż przedstawiony w analizie podstawowej wariant jest jednym z najbardziej korzystnych z punktu widzenia wnioskowanej interwencji (jednocześnie w związku z niewłaściwą implementacją parametru „porzucanie terapii” jest on błędny).
- W ramach przedstawionego modelu wnioskodawca dokonał założeń dotyczących ryzyka kolejnych złamań oraz ryzyka zgonu spowodowanego osteoporozą, które nie zostały uzasadnione w wystarczający sposób. Przykładowo, pierwotne dane z publikacji Klotzbuecher 2000 (RR = 4,4) zostały zastąpione danymi z publikacji Lindsay 2001 (RR jest funkcją liczby poprzednich złamań kręgowych), jednakże do przeglądu Klotzbuecher 2000 włączono również badania opisujące zależność między liczbą poprzednich złamań kręgowych a ryzykiem kolejnego złamania. Brak jest przeprowadzenia przez wnioskodawcę przeglądu badań dotyczących powyższych zagadnień wykonanego w sposób umożliwiający wykazanie zasadności włączania poszczególnych badań do analizy.
- Oszacowania kosztowe leczenia złamań oparte są na badaniu ankietowym OSTEO 2009, które mimo próśb Agencji nie zostało dołączone do wniosku. W związku z powyższym nie jest możliwa ocena wiarygodności przedstawionych danych.

- W ramach porównania kosztów stosowania terapii dla porównania ranelinianu strontu z denosumabem dla UCZ, uwzględniono tylko koszty leków.
- Wnioskodawca nie przedstawił żadnych dowodów wskazujących na przeprowadzenie walidacji modelu, jak np. raport walidacji. W związku z powyższym należy przedłożony model traktować jako model niezwalidowany. Wprawdzie w Analizie ekonomicznej znajduje się rozdział pt. „Walidacja”, jednakże nie można traktować informacji tam przedstawionych jako dowodu zwalidowania modelu (brak jest kryteriów walidacji, szczegółowego opisu przeprowadzonych testów i interpretacji ich wyników). Dodatkowo wnioski o braku walidacji modelu potwierdzają również liczne błędy odnalezione podczas jego weryfikacji przez analityków.

Poza powyższymi ograniczeniami, mimo wezwania wnioskodawcy do przedłożenia uzupełnień, następujące wymagania minimalne pozostają niespełnione:

- 4) analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. Ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia);
- 5) analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w § 5. Ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. Ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia);
- 6) analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności (§ 5. Ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) – w szczególności opis zakresu nie jest jego określeniem – należy podać wartości, które zostały przyjęte zamiast wartości podstawowych;
- 8) analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w § 5. Ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w § 5. Ust. 9 pkt 1 (§ 5. Ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia) – w szczególności nie oszacowano wartości z punktów 2 i 4;

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

W poniżej zestawionych wynikach przedstawiono jedynie perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent). W wynikach analizy podstawowej uwzględniono [REDAKTOWANE], natomiast w wynikach analizy wrażliwości uwzględniono jedynie [REDAKTOWANE], ze względu na łatwość interpretacji wyników progowej CZN. Wyniki zostały przedstawione w postaci średniej oraz zakresu (2,5 percentyl; 97,5 percentyl). Drobne różnice w wynikach mimo braku zmiany parametrów (np. koszty dla denosumabu w obydwu wariantach, różnice w wynikach zdrowotnych) wynikają z przyjętego sposobu modelowania.

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla SR i DEN (perspektywa wspólna)

Wyniki	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	SR	DEN	SR	DEN
Koszty leków [zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia złamań [zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty całkowite [zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Współczynnik kosztów użyteczności (CUR)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Progowa cena zbytu netto (zrównanie CUR-ów)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przedstawionym przez wnioskodawcę modelu (w wariancie podstawowym) w perspektywie wspólnej w wariancie [] oszacowano średnie dożywotnie koszty stosowania SR (łącznie z leczeniem złamań) na [] zaś odpowiadające koszty dla DEN wyniosły []. W wariancie [] odpowiednie wartości wyniosły dla SR – [], a dla DEN – []. Oszacowane średnie efekty zdrowotne wyniosły dla SR [], zaś dla DEN [].

Należy mieć na uwadze, iż w związku z wcześniej wskazanymi ograniczeniami wyniki te są błędne.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej, cena zbytu netto produktu leczniczego Protelos, przy której wartość współczynnika CUR dla SR jest równa wartości współczynnika CUR dla DEN, wynosi [] w wariancie [] i [] w wariancie [].

Ponadto przeprowadzono dodatkowe obliczenia, w których porównywano roczny koszt stosowania SR i DEN. Cena zbytu netto produktu leczniczego Protelos, przy której koszt stosowania SR jest równy kosztowi stosowania DEN, wynosi [] w wariancie [] i [] w wariancie [].

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione z perspektywy wspólnej w wariancie [] (w celu ułatwienia interpretacji wyników). Ograniczono wyniki jedynie do wyników różniących się od analizy podstawowej o więcej niż 1%.

Tabela 30. Jednokierunkowa (scenariusze) analiza wrażliwości, wariant [], perspektywa wspólna

Wariant	SR			DEN			Progowa CZN SR [zł]
	Koszt [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]	Koszt [zł]	QALY	CUR [zł/QALY]	
Podstawowy	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Stopy dyskontowe – koszty 0%, efekty 0%	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Wpływ RS na ryzyko złamań – dane dla populacji po złamaniach	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Wpływ RS na złamania pozakręgowo – z rozróżnieniem wg typu złamania	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszt leczenia innych złamań – średnia kosztu leczenia złamań kręgowych, BKKU i nadgarstka	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Porzucanie terapii – dane dla populacji po złamaniach	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

W ramach analizy wrażliwości zidentyfikowano 5 scenariuszy (założeń), które wpływają na wyniki analizy. Warto zauważyć, iż każdy z tych scenariuszy wpływa na obniżenie progowej CZN wnioskowanej interwencji, z czego największy wpływ ma uwzględnienie skuteczności terapii z rozróżnieniem wg typu złamania i uwzględnienie niższego odsetka porzucania terapii (niewłaściwy sposób implementacji porzucania terapii został omówiony we wcześniejszej części AWA).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z niewłaściwą implementacją parametru „porzucanie terapii” zdecydowano się przeprowadzić obliczenia przy założeniu braku porzucania terapii w grupie SR i DEN. Przeprowadzono 1000 symulacji, w każdej generując przebieg choroby dla 1000 pacjentek. W porównaniu do wariantu podstawowego w analizie wnioskodawcy przyjęto skuteczność zapobiegania złamaniom z rozróżnieniem typu złamania pozakręgowego (w wariancie podstawowym w analizie wnioskodawcy bez rozróżnienia). Wyniki przedstawiono w wariancie [] z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta.

Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla SR i DEN (wariant Agencji)

Wyniki	Wariant █████	
	SR	DEN
Koszty leków [zł]	██████████	██████████
Koszty leczenia złamań [zł]	██████████	██████████
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	██████████	██████████
Współczynnik kosztów użyteczności (CUR)	██████████	██████████
Progowa cena zbytu netto (zrównanie CUR-ów)	██████████	█

Ograniczeniem tak przeprowadzonego porównania jest oczywiście nieuwzględnienie „porzucania terapii”. Jednakże w tym wypadku nieuwzględnienie tego parametru odnosi się zarówno do kosztów jak i do efektów stosowania terapii, w związku z czym nie promuje żadnej z interwencji ze względu na wartość parametru.

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 finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Protelos w populacji wnioskowanej.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią pacjentki w wieku powyżej 65 roku życia, 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.

W analizie przedstawiono oszacowanie populacji w dwóch opcjach: populacyjnej i sprzedażowej. W opcji populacyjnej uwzględniono dane GUS oraz dane z badań obserwacyjnych, które następnie skompilowano z danymi o zużyciu substancji czynnych uzyskanych na podstawie danych o sprzedaży poszczególnych preparatów przeciwosteoporotycznych w 2010 roku. W opcji sprzedażowej dokonano prognozy danych sprzedażowych dostarczonych przez wnioskodawcę dotyczących miesięcznej sprzedaży leków stosowanych w leczeniu osteoporozy w Polsce.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ+pacjent)

Horyzont czasowy

3-letnim (2013-2015)

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- „aktualny” – Protelos nie jest refundowany w ramach wykazu leków refundowanych
- „prognozowany” – Protelos będzie refundowany w ramach wykazu leków refundowanych

Prognozę udziałów poszczególnych preparatów oszacowano opierając się na uzyskanych od wnioskodawcy danych o miesięcznej sprzedaży aptecznej leków stosowanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (w okresie od sierpnia 2006 do lipca 2011). Udziały preparatu Protelos oszacowano posiłkując się również

danymi o sprzedaży tego leku pochodzącymi z Węgier, gdzie ranelinian strontu jest refundowany ze środków publicznych w zbliżonej populacji pacjentów, z 30% odpłatnością pacjenta.

Koszty

Uwzględniono jedynie koszty leków.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Populacja docelowa została oszacowana na podstawie bardzo różnorodnych danych, zarówno polskich, jak i zagranicznych. Oszacowanie jest więc obarczone dużą niepewnością.”
- „Rozpowszechnienie leczenia w populacji docelowej jest parametrem bardzo trudnym do oszacowania, wobec czego poczynione zostały pewne arbitralne założenia, co może skutkować wzrostem prawdopodobieństwa popełnienia błędu w oszacowaniu.”
- „Sprzedaż DDD poszczególnych preparatów oszacowano na podstawie danych historycznych. Oszacowanie takie ma charakter przybliżony i może być obarczone błędem.”
- „Udział preparatu Protelos® w scenariuszu prognozowanym wyznaczono analizując sytuację na rynku węgierskim, na którym ranelinian strontu jest finansowany ze środków publicznych. Dane te są wiarygodne, jednak może się okazać, że sprzedaż preparatu Protelos® w Polsce będzie się kształtować w inny sposób niż za granicą.”
- „Przy symulacji wyników nie uwzględniono wpływu zmian cen detalicznych i odpłatności pacjenta na wielkość sprzedaży poszczególnych preparatów, co może mieć wpływ na wyniki.”
- „W analizie założono, że preparaty drugiej linii będą wypierać inne leki proporcjonalnie do ich udziałów w rynku. Skłonność do zastępowania konkretnych substancji innymi może się jednak różnić al. w zależności od ich drogi podania.”
- „W analizie nie uwzględniono kosztów złamań i oszczędności związanych ze zmniejszeniem ich liczby w populacji docelowej.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. 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	Brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak
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	Brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia oparto o polskie dane sprzedażowe za okres 08.2006 – 07.2011 oraz węgierskie dane sprzedażowe (gdzie refundowany jest Protelos). Nie uwzględniono danych refundacyjnych NFZ z roku 2012.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Na podstawie dostępnych danych (komunaty DGL) można przyjąć, iż prognozy sprzedaży DEN są zgodne z danymi z DGL.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Wnioskodawca nie odniósł się do kryteriów art. 15
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Pominięto koszty leczenia złamań. Pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK / NIE	Nie uwzględniono bezpośrednio przerywania leczenia SR i DEN – jednakże ze względu na charakter wnioskowania o przyszłych udziałach w rynku (ekstrapolacja) parametr ten mógł zostać uwzględniony pośrednio.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak

Komentarz analityka

W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków. Pominięto wydatki związane z leczeniem złamań i działań niepożądanych. Wnioskodawca uzasadnia przyjęcie takiego podejścia brakiem możliwości porównania SR vs DEN w ramach analizy klinicznej. Jak wykazano w Ocenie analizy klinicznej (Rozdział 3.) możliwe było porównanie SR vs DEN, a argumentacja wnioskodawcy przeciw przeprowadzeniu takiego porównania oparta była na niewłaściwych przesłankach.

Poza powyższymi ograniczeniami, mimo wezwania wnioskodawcy do przedłożenia uzupełnień, następujące wymagania minimalne pozostają niespełnione:

- 10) analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6. Ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia) – przedstawiono jedynie wydatki związane z refundacją denosumabu, nie zaś wydatki całkowite (w tym wydatki ponoszone na leczenie złamań);
- 12) analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. Ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 Rozporządzenia oraz prognoz o których mowa w § 6. Ust. 1 pkt 4 i 5 Rozporządzenia, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. Ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia) – brak jest szczegółowego opisu założeń (np. założenia dotyczące prognozowania udziałów w opcji sprzedażowej).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

W wynikach analizy wnioskodawcy uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego, jako główną w analizie wpływu na budżet. Dodatkowo pominięto oszacowania uzyskane na podstawie prognoz wnioskodawcy, ze względu na bardzo zbliżone wyniki do pozostałych prognoz (dane w analizach wnioskodawcy). Pominięto również wyniki analizy wrażliwości (w tym minimalne i maksymalne warianty analizy) ze względu na wartości zbliżone do analizy podstawowej.

Przedstawione wyniki opierają się na założeniu wnioskodawcy o utworzeniu wspólnej grupy limitowej przez ranelinian strontu i denosumab. W przypadku wariantu analizy wrażliwości, w którym zostaną utworzone oddzielne grupy limitowe, inkrementalne wydatki będą nieznacznie gorsze (dane w analizach wnioskodawcy).

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████ ██████████

Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. Istniejący)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. Nowy)		

W ramach badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów, zwrócono się z prośbą o oszacowanie populacji ze wskazaniem wskazanym we wniosku refundacyjnym. Uzyskane oszacowania wskazują populację pacjentów kwalifikujących się do leczenia ranelinianem strontu w postaci udziału procentowego lub liczb całkowitych. I tak, wg [redacted] będzie to „około 1% pacjentów poradni osteoporotycznej” (przyp. około „40-60% pacjentów poradni nie ma osteoporozy”), zaś wg [redacted] będzie to „ok 1% leczonych bisfosfonianami”. [redacted] wskazuje, iż liczba chorych „nie przekracza 3-4 tys.,” zaś „nowych przypadków (...) może być kilkaset do ok. tysiąca rocznie”, natomiast wg [redacted] liczba chorych będzie wynosiła „do tysiąca przypadków rocznie”.⁶

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa płatnika publicznego, wariant [redacted]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Scenariusz aktualny	Opcja populacyjna			Opcja sprzedażowa		
Protelos [zł]	0	0	0	0	0	0
Pozostałe preparaty [zł]	6 773 587	14 075 135	23 511 241	32 571 437	39 763 260	46 654 250
ŁĄCZNIŁE [zł]	6 773 587	14 075 135	23 511 241	32 571 437	39 763 260	46 654 250
Scenariusz prognozowany	Opcja populacyjna			Opcja sprzedażowa		
Protelos [zł]	1 384 891	4 654 163	9 000 189	2 093 635	5 931 112	9 759 270
Pozostałe preparaty [zł]	5 511 379	9 485 767	14 483 524	30 660 785	33 914 558	36 865 175
ŁĄCZNIŁE [zł]	6 896 270	14 139 930	23 483 714	32 754 420	39 845 670	46 624 445
Koszty inkrementalne	Opcja populacyjna			Opcja sprzedażowa		
Protelos [zł]	1 384 891	4 654 163	9 000 189	2 093 635	5 931 112	9 759 270
Pozostałe preparaty [zł]	-1 262 208	-4 589 368	-9 027 717	-1 910 652	-5 848 702	-9 789 075
ŁĄCZNIŁE [zł]	122 683	64 795	-27 528	182 983	82 410	-29 805

Według modelu przedstawionego przez wnioskodawcę w wariantcie analizy [redacted] podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Protelos spowoduje [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w opcji populacyjnej [redacted], natomiast w opcji sprzedażowej [redacted] wydatków [redacted].

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa płatnika publicznego, wariant [redacted]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Scenariusz aktualny	Opcja populacyjna			Opcja sprzedażowa		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz prognozowany	Opcja populacyjna			Opcja sprzedażowa		

⁶ Dane dwojga ekspertów nie zostały uwzględnione. [redacted] wskazał, iż „że znaczna liczba pacjentów dotychczas leczonych lekami o gorszym profilu skuteczności i tolerancji będzie leczona tym preparatem”, natomiast [redacted] przedstawiła dane identyczne z oszacowaniami wnioskodawcy przedstawionymi w AWB.

Koszty inkrementalne	Opcja populacyjna			Opcja sprzedażowa		

Według modelu przedstawionego przez wnioskodawcę w wariantcie analizy [redacted] podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Protelos spowoduje [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w opcji populacyjnej [redacted], natomiast w opcji sprzedażowej [redacted] r.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 36. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Grupa limitowa	Wielkość uwolnionych środków	
		Opcja populacyjna	Opcja sprzedażowa
[redacted]	Wspólna	[redacted]	[redacted]
	Oddzielna	[redacted]	[redacted]

Przedstawione w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie ([redacted]) pozwoli na uwolnienie środków finansowych w wielkości odpowiadającej wydatkom oszacowanym w analizie wpływu na budżet w zależności od przyjętego wariantu. [redacted]

Komentarz analityka

[redacted]

[redacted]

Poza powyższymi ograniczeniami, mimo wezwania wnioskodawcy do przedłożenia uzupełnień, następujące wymagania minimalne pozostają niespełnione:

- analiza racjonalizacyjna nie zawiera wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy i wymogu, o którym mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (§ 7. Ust. 3 Rozporządzenia).

9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne


Agencja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2011	<p><u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendacja we wskazaniu: leczenie osteoporozy pomenopauzalnej z wysokim ryzykiem złamań kości, zmierzające do ograniczenia ryzyka złamań kręgowych i bliższego końca kości udowej u pacjentek, które:</p> <ul style="list-style-type: none">- mają przeciwwskazania do stosowania bifosfonianów lub ich nie tolerują- nie mają w wywiadzie epizodów zakrzepowo-zatorowych ani żadnych czynników ryzyka zakrzepicy żyłnej (zwłaszcza nie są starsze niż 80 lat) <p>Na wysokie ryzyko złamań wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none">- wcześniejsze złamanie spowodowane kruchością kości LUB- obniżenie gęstości kości do T score < -3 albo T score ≤ -2.5 w połączeniu z innym czynnikiem ryzyka (w szczególności takim, jak: wiek >60 lat, wcześniejsza lub obecna terapia glikokortykosteroidami w dawce odpowiadającej ≥ 7.5 mg prednizonu dziennie, BMI < 19 kg/m², wcześniejsze złamanie szyjki kości udowej u krewnego w pierwszej linii (matka), wczesna menopauza (przed 40 r.ż.) <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- bezwzględna redukcja ryzyka złamań kręgowych w ciągu 4 lat stosowania leku w porównaniu do placebo wynosiła 9.34% (p<0.001)- bezwzględna redukcja ryzyka złamań pozakręgowych w ciągu 5 lat stosowania leku w porównaniu do placebo wynosiła 2.3% (p<0.001)- Protelos nie ma wpływu na QoL ani na system opieki zdrowotnej- Protelos miewa groźne działania niepożądane (zakrzepicę żylną z incydentami zatorowości aż do zatoru tętnicy płucnej włącznie, zespół skórnej nadwrażliwości DRESS) <p>Relacja skuteczności do działań niepożądanych jest w przypadku Protelosu przeciętna.</p>
SMC 2005	<p><u>Zalecenia:</u> pozytywna rekomendacja we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 75 lat z wcześniejszym złamaniem i T-score < -2.4 lub u innych z równoważnym, wysokim ryzykiem w celu redukcji ryzyka złamań kręgowych i bliższego końca kości udowej w przypadkach, gdy bisfosfoniany są przeciwwskazane lub nietolerowane</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W badaniu w populacji kobiet po menopauzie ranelinian strontu zmniejszył ryzyko wystąpienia złamania kręgowego o 41%. U kobiet ≥ 74 r.ż. z T-score < -2.4 dla szyjki kości udowej ryzyko złamania bliższego końca kości udowej zostało zmniejszone o 36%. Jednakże jednakowa efektywność kosztowa w porównaniu do terapii bisfosfonianami nie została wykazana.</p>
PBAC 2007	<p><u>Zalecenia:</u> rekomendacja refundacji we wskazaniu: monoterapia osteoporozy u kobiet w wieku >70 lat z udokumentowanym pomiarem BMD w zakresie T-score ≤ -3.0</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>ranelinian strontu nie jest mniej skuteczny ani mniej bezpieczny od alendronianu w leczeniu osteoporozy, ale konkluzje te nie są całkowicie pewne w związku z różnicami w konstrukcji badań RCT. Ponadto profil długotrwałego bezpieczeństwa ranelinianu nie jest dobrze określony.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Minimalna cena zbytu netto (PLN)	Maksymalna cena zbytu netto (PLN)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[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]	[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]

Tabela 39. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Protelosu ze środków publicznych

Ekspert	Argumenty za	Argumenty przeciw	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Ranelinian stronu nasila proces odbudowy kości poprzez pobudzenie prekursorów osteoblastów oraz nasila syntezę kolagenu. Jednocześnie zmniejsza resorpcję kości poprzez hamowanie różnicowania osteoklastów i ich działania – jego podwójne działanie (pobudza kościotworzenie, hamuje resorpcję) wyróżnia go wśród innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy (bisfosfoniany, DENosumab), których działanie polega na hamowaniu resorpcji kostnej. Stosowanie parathormonu (PTH 1-84) lub jego analogu (PTH 1-34), które działają anabolicznie na kość, jest bardzo istotnie ograniczone w Polsce ze względu koszt terapii.</p> <p>W szeregu badań klinicznych udowodniono skuteczność ranelinianu strontu (np. TROPOS, SOTI) w redukcji ryzyka złamań bliższego końca kości udowej oraz kręgosłupa.</p> <p>Ranelinian strontu stosowany jest od kilku lat w leczeniu osteoporozy w Polsce – ograniczenia w jego stosowaniu wynikają głównie z jego kosztów (leczenie przewlekłe, szacunkowy miesięczny koszt terapii 150 PLN) – tolerancja leku jest dobra.</p> <p>Powyższe działania ranelinianu oraz jego skuteczność odnosi się do jego stosowania w leczeniu osteoporozy w ogóle, a nie w leczeniu konkretnego wskazania, co do którego AOTM poprosił o opinię. Ranelinian jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy i mógłby być finansowany ze środków publicznych tylko w takich wskazaniach (tzn. jako lek pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy).</p>	-	<p>Osteoporoza to nie tylko „złamane życie”, prowadzące do bólu, kalectwa i obniżenia jakości życia; to również ogromne koszty, jakie państwo/płatnik usług medycznych musi przeznaczyć na leczenie (operacje po złamaniach bliższego końca kości udowej), rehabilitację, opiekę pielęgniarską, leczenie odległych w czasie powikłań złamań osteoporotycznych (głównie internistycznych/ geriatrycznych). Zatem w działaniu powinno się skupić się na profilaktyce choroby (najlepiej) oraz profilaktyce złamań (najlepiej tych pierwszych) u chorych. Celem leczenia farmakologicznego powinno być jak największe ograniczenie ryzyka złamań osteoporotycznych u pacjentów u których stwierdzono chorobę. Stąd wydaje się że spełnienie wszystkich kryteriów (a/ kobieta, b/ wiek > 65 rż, c/ T-score<-2.5, d/ przebyte złamanie osteoporotyczne, e/ niepowodzenie leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów per os) jest zbyt restrykcyjne i w pewien sposób wypacza ideę efektywnej terapii. Uważam, że kryterium przebytego złamania (d) i niepowodzenia leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów per os (e) są szczególnie nietrafione. Jeśli udało się rozpoznać chorobę zanim dokonano się złamanie, to jest to sukces diagnostyczny i należy podjąć jak najszybciej działanie (włączenie leczenia farmakologicznego), aby jak najbardziej zminimalizować ryzyko złamania. Ponadto, nie można bisfosfonianów traktować z założenia jako leków pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy – taki obraz przyjął się w świadomości lekarskiej, gdyż ze względu na cenę (szczególnie preparatów generycznych) są one szeroko stosowane w Polsce. Równie dobrze ranelinian mógłby być lekiem pierwszego rzutu, a bisfosfoniany zastosowane w drugiej kolejności lub – co jest szczególnie korzystne – jako pierwszy mógłby być zastosowany preparat PTH, a dopiero później bisfosfoniany (przy okazji warto zauważyć, że koszt substytucji preparatami witaminy D i wapnia może być często większy niż koszt leczenia bisfosfonianem, co prowadzić może do tego, że pacjent przyjmuje lek, ale nie przyjmuje wapnia i witaminy D – w konsekwencji może rozwijać się hipokalcemia, wtórna nadczynność przytarczyc oraz zmniejszać się skuteczność działania leku głównego – refundowanego). Bisfosfoniany nie są związkami o dużej aktywności metabolicznej – po odłożeniu się w kości pozostają tam bardzo długo oddziaływując na tkankę kostną. Zatem decyzja o włączeniu bisfosfonianów do leczenia powinna być decyzją wyważoną/odpowiedzialną/przemyślaną – lekarz musi mieć świadomość, że po takim leczeniu, tkanka kostna i jej metabolizm praktycznie na zawsze będą inne, zmienione. Jeszcze raz chcę podkreślić, że przy całym szacunku dla bisfosfonianów oraz ich niewątpliwiej skuteczności, przyjęcie jako standard, iż są to leki pierwszego rzutu, a innymi lekami operuje się dopiero w drugiej kolejności np. przy braku skuteczności bisfosfonianów, jest swoistym nieporozumieniem. Także nieporozumieniem jest wskazanie na ranelinian strontu jako na lek, który należy zastosować po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami. Zatem stosowanie ranelinianu strontu u pacjentów dopiero po dokonaniu się złamań osteoporotycznych oraz u osób po leczeniu bisfosfonianami wypacza zdroworozsądkowe postępowanie terapeutyczne. Jeśli w ogóle, to raneliania strontu mógłby być objęty finansowaniem jako jeden z preparatów, od którego można zacząć leczenie osteoporozy (czyli lek pierwszego rzutu).</p>

	Wartościowa opcja ter. Rozszerzająca spektrum stosowanych leków przeciw osteoporozie; udokumentowana aktywność przeciwlamaniowa niezależnie od BMD oraz u osób starszych	-	Podwójny mechanizm działania, bezpieczny profil leczniczy pod kątem potencjalnych objawów niepożądanych
	W badaniach in vitro i in vivo wykazano, że związki strontu mogą zmniejszać zarówno resorpcję jak i mineralizację tkanki kostnej przez indukowanie wzrostu aktywności preostaeoblastów oraz zmniejszone różnicowanie, dojrzewanie i aktywność resorpcyjną osteoklastów. Badania wykazały, że podawanie ranelinianu strontu w dawce doustnej, dziennej 2,0 gramy kobietom z osteoporozą pomenopauzalną ma działanie przeciwlamaniowe. W badaniu SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) stwierdzono ryzyko nowych złamań kręgow mniejsze o 49% po roku stosowania ranelinianu strontu i o 41% po 3 latach.	Ranelinian strontu stanowi alternatywę w stosunku do parathormonu, który wydaje al. bardziej skuteczny w terapii osteoporozy. Oba leki należą do małej grupy leków o działaniu anabolicznym.	Przewlekłe stosowanie bisfosfonianów jest bardzo niewygodne dla chorych ze względu na ścisły rygor podawania tych leków oraz stosunkowo dużo pow. kł. Należą one do leków antyresorpcyjnych, które nie są skuteczne we wszystkich typach osteoporozy. Natomiast ranelinian strontu wykazuje dużą skuteczność w leczeniu ciężkich postaci osteoporozy i wpływa na redukcję złamań szyjki kości udowej i trzonów kręgow.
	Tak, terapia powinna być finansowana ze środków publicznych, albowiem rozszerza opcje lecznicze, jest alternatywna dla innych leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej (np. bisfosfonianów) i jest to leczenie o dobrym profilu bezpieczeństwa. Ponadto w badaniach klinicznych wykazano skuteczność tej terapii (ranelinian strontu) także w najstarszych grupach wiekowych. Lek posiada odpowiednią rejestrację.	Nie widzę argumentów przeciw	Finansowanie ze środków publicznych uważam za zasadne, albowiem lek stanowi cenną alternatywę zwłaszcza u osób, u których leczenie bisfosfonianami nie może być prowadzone lub okazało się nieskuteczne.
	Powinna być finansowana ze środków publicznych Osteoporoza i jej groźne dla życia i zdrowia konsekwencje stanowią zjawisko o skali społecznej i niezwyklej wadze dla zdrowia publicznego. Ranelinian strontu jest jedną z opcji terapeutycznych osteoporozy o najlepiej udokumentowanej skuteczności i relatywnie korzystnym profilu tolerancji bezpieczeństwa.	-	Umożliwienie jak największej liczbie pacjentów dostępu do nowoczesnej metody leczenia farmakologicznego osteoporozy pozwoliłoby zmniejszyć skalę epidemiologiczną najgroźniejszych powikłań osteoporozy jakimi są złamania kręgow i szyjki kości udowej a co za tym idzie pozwoliłoby na zmniejszenie kosztów leczenia tych powikłań.
	1. Skuteczność przeciwlamaniowa; 2. Łatwość przyjmowania; 3. Lek o innym działaniu niż dotychczas stosowane np. bisfosfoniany czy denosumab; 4. Lek o działaniu proanabolicznym – nie występują powikłania wynikające z zahamowania obrotu kostnego, mi. Martwica żuchwy czy atypowe złamania; 5. Nie hamuje gojenia po złamaniu, 6. Przyspiesza gojenie po wszczepieniu implantów czy endoprotezy (pierwsze doniesienia); 6. Skuteczny w grupach wysokiego ryzyka (pacjentki >80 rż, niezależnie od ubytku masy kostnej także w osteopenii, niezależnie od 10-letniego ryzyka złamań wg FRAX, zarejestrowany także u mężczyzn).	1. Ze względu na codzienne podawanie może być gorszy compliance, 2. Przeciwwskazany w chorobie zakrzepowo-zatorowej; 3. Przeciwwskazany u ludzi nieporuszających się, unieruchomionych z powodu złamania czy innych chorób współtowarzyszących.	Wydaje mi się, iż zmniejszenie ceny leku wg zasad ujętych w warunkach refundacyjnych umożliwi terapię tylko w grupach wysokiego ryzyka z już istniejącymi złamaniami (kręgosłupa lub odcinka bliższego kości udowej), w przypadkach zaawansowanej osteoporozy oraz u osób niewrażliwych na bisfosfoniany lub z powodu objawów ich nietolerancji. Moje doświadczenie kliniczne wskazuje, iż nie będą refundacją niestety objęte pacjentki nie spełniające kryterium wieku, a wiele pacjentek doznaje złamania w wieku 60-65 lat a mogą spełniać wszystkie pozostałe kryteria refundacyjne. W przypadku przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów t.j.: czynna choroba wrzodowa żołądka, zaburzenia połykania, choroba refluksowa, resekcja żołądka, uczulenie na lek lub udokumentowany stan uniemożliwiający systematyczne stosowanie terapii istnieje konieczność przerwania leczenia i zastąpienia formą pozajelitową lub innym preparatem o udowodnionym działaniu przeciwdziałającym ryzyku złamania odcinka bliższego kości udowej lub kręgosłupa. To miejsce mi. Dla Protelosu.

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 Protelos (ranelinian strontu) 2 g, 28 saszetek, 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.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA. Pomimo złożenia uzupełnień przez wnioskodawcę, przedłożone analizy nie spełniają części wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań.

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 Protelosu wnioskodawca wskazał produkt leczniczy Prolia (denosumab). Wybór ten uznano za zasadny. W opinii analityków Agencji, komparatorem dla Protelosu może być także leczenie objawowe wit. D oraz wapniem.

Efektywność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego nie wyszukano badań bezpośrednio porównujących SR z DEN u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Dostępne badania RCT dotyczą m.in. bezpośredniego porównania SR vs PLC (badania STRATOS, SOTI i TROPOS) oraz DEN vs PLC (badanie FREEDOM).

Jak zauważył sam wnioskodawca, charakterystyki pacjentek włączanych do odnalezionych badań oraz tych z populacji wnioskowanej różnią się (żadne z badań nie zostało przeprowadzone w populacji po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów; w badaniu SOTI kobiet po wcześniejszych złamaniach było 88%, brak jest takich danych dla badania STRATOS, natomiast w badaniu TROPOS i FREEDOM analogiczne odsetki wynosiły odpowiednio 54,8% i 48%). **Zatem nie jest pewne, czy wyniki uzyskane w wyszukanych badaniach są reprezentatywne dla wnioskowanej populacji.**

Badania STRATOS, SOTI i TROPOS były badaniami rejestracyjnymi. Badanie STRATOS było badaniem II fazy nad optymalną dawką SR i skupiało się przede wszystkim na pomiarze BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Z kolei badania **SOTI** i **TROPOS** były badaniami **typu pivotal, superiority**. Fazy podwójnie zaślepione z układem równoległym trwały w nich odpowiednio 4 lata i 5 lat i przeprowadzone zostały na łącznie kilkudziesięciu populacjach kaukaskich – do badania SOTI włączono 1649 kobiet, a do badania TROPOS 5091. W fazach równoległych w każdym badaniu prowadzone były dwie równe populacyjnie grupy – stosujące SR oraz PLC, w każdej dodatkowo pacjentki otrzymywały suplementację witaminy D i wapnia. W badaniu SOTI I-rzędowym PK było wystąpienie nowych złamań kręgowych, a w badaniu TROPOS – wystąpienie złamań pozakręgowych. W obu badaniach główna ocena statystyczna wykonywana była po 3 latach, zastosowano analizę mITT.

Badanie **FREEDOM** było badaniem rejestracyjnym, **typu pivotal, superiority**, którego podwójnie zaślepiona faza dwuramienna trwała 3 lata. Badanie to objęło 7868 kobiet. W fazie równoległej prowadzone były dwie równe populacyjnie grupy – stosujące DEN oraz PLC, w każdej dodatkowo pacjentki otrzymywały suplementację witaminy D i wapnia. I-rzędowym PK były nowe złamania kręgowie. Główną ocenę statystyczną wykonano po 3 latach z zastosowaniem analizy mITT.

Wyniki skuteczności SR vs PLC [95% CI]:

- nowe złamania kręgowie – w badaniu TROPOS, w populacji mieszanej po 3, jak i po 5 latach odsetek pacjentek z nowymi złamaniami kręgowymi w grupie SR był istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie PLC (RR odpowiednio 0,55 [0,45; 0,67] i 0,80 [0,70; 0,92]). W populacji z wcześniejszymi złamaniami kręgowymi w badaniu SOTI po 1, 3 oraz 4 roku odsetek ten był również istotnie statystycznie mniejszy w grupie SR w porównaniu do grupy PLC (RR odpowiednio 0,53 [0,37; 0,75], 0,64 [0,53; 0,76], 0,75 [0,64; 0,87]). W

wyodrębnionej z badania TROPOS subpopulacji pacjentek z co najmniej jednym wcześniejszym złamaniem kręgowym po 3 latach również wykazano przewagę SR nad PLC istotną statystycznie (RR 0,72 [0,59; 0,87]). W badaniu STRATOS zarówno po 1, jak i po 2 roku obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

- kliniczne złamania kręgowe – zarówno po 1, jak i po 3 i 4 roku istotnie statystycznie mniejszy był odsetek pacjentek z klinicznymi złamaniami kręgowymi w grupie SR w porównaniu do grupy PLC (RR odpowiednio 0,48 [0,29; 0,79], 0,65 [0,50; 0,84], 0,68 [0,54; 0,86]). Brak jest danych z innych badań.

- wielokrotne złamanie kręgowe – w badaniu SOTI po 3 roku w grupie SR odsetek pacjentek doznających wielokrotnych złamań kręgowych był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu do grupy PLC (RR=0,65 [0,46; 0,93]). Parametru tego nie analizowano w innych badaniach.

- złamania pozakręgowe ogółem – w populacji mieszanej badania TROPOS odsetek pacjentek ze złamaniami pozakręgowymi ogółem był istotnie statystycznie mniejszy w grupie SR w porównaniu do grupy PLC w 4 i 5 roku (RR odpowiednio 0,83 [0,71; 0,97], 0,86 [0,75; 0,99]). Wcześniejsze obserwacje po 1, 2 oraz 3 latach dawały odsetki w grupach bardzo do siebie zbliżone. W populacji z wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa po 2 latach w badaniu STRATOS oraz po 3 latach w badaniu SOTI różnice w odsetku kobiet ze złamaniami pozakręgowymi ogółem między grupami były rzędu 1% i nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

- złamania pozakręgowe ze względu na lokalizację – istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów w grupie SR w porównaniu do grupy PLC doznawał złamań kości ramienna zarówno po 3, jak i po 5 latach (RR odpowiednio 0,53 [0,29; 0,94] i 0,60 [0,37; 0,97]) oraz złamań żebra/mostka po 5 latach (RR=0,60 [0,40; 0,90]). Dla złamań w obrębie BKKU, miednicy/kości krzyżowej, nadgarstka i obojczyka po 3 i 5 latach, a żebra/mostka po 3 latach nie wykazano między grupami różnic istotnych statystycznie. Analizy wszystkich złamań o określonej lokalizacji skumulowane w postaci punktu końcowego – poważne złamania kręgowe – zarówno po 3, jak i po 5 latach wykazały istotnie statystycznie mniejszy odsetek kobiet w grupie SR w porównaniu do grupy PLC doznających takich złamań (RR odpowiednio 0,84 [0,71; 0,996] i 0,84 [0,71; 0,98]).

Wyniki skuteczności DEN vs PLC [95% CI] badania FREEDOM po 3 latach:

- złamania kręgowe i pozakręgowe – w grupie DEN stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie PLC odsetki kobiet z nowymi złamaniami kręgowymi, jawnymi klinicznie złamaniami kręgowymi, wielokrotnymi złamaniami kręgowymi oraz złamaniami pozakręgowymi ogółem i BKKU (RR odpowiednio 0,32 [0,26; 0,41], 0,32 [0,21; 0,48], 0,39 [0,24; 0,63], 0,81 [0,69; 0,96] i 0,61 [0,37; 0,98]).

- złamania pozakręgowe ze względu na lokalizację – w grupie DEN stwierdzono istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie PLC odsetki kobiet z nowymi złamaniami BKKU niskoenergetycznymi (RR=0,61 [0,37; 0,98]) oraz wszystkimi nowymi złamaniami pozakręgowymi (złożony PK – suma złamań BKKU, kości ramienia, miednicy, nadgarstka, obojczyka, żebra/mostka, RR=0,84 [0,72 ; 0,99]). Nie wykazano między DEN a PLC różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ryzyka złamania BKKU ogółem, kości ramienia, miednicy, nadgarstka, obojczyka, żebra/mostka.

Wyniki bezpieczeństwa SR vs PLC [95% CI]:

Analiza dostępnych danych wskazuje, że w badaniu SOTI po 2 latach i w badaniu TROPOS po 5 latach dochodziło do istotnie statystycznie większej liczby wycofań pacjentek z powodów bezpieczeństwa w grupie SR w porównaniu z grupą PLC (RR odpowiednio 1,45 [1,14; 1,85] i 1,12 [1,01; 1,24]).

SR w porównaniu z PLC nie zwiększał w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów w jakimkolwiek badaniu i w jakimkolwiek czasie – odsetki pacjentek zazwyczaj nie różniły się znacznie między grupami. Ponadto, SR istotnie statystycznie zwiększał ryzyko: zapalenia i wyprysku skórnoego po 3 latach w badaniu TROPOS, bólu głowy po 3 latach w badaniu TROPOS, biegunki po 3 latach w badaniu SOTI oraz po 3 i 5 latach w badaniu TROPOS i nudności po 3 i 5 latach w badaniu TROPOS. W pozostałych niż wskazane okresach obserwacji powyższe AE nie wykazywały istotności statystycznej i różnice w ryzykach między grupami SR a PLC nie przekraczały 4%. Warto zwrócić uwagę na występowanie epizodów zakrzepicy żyłnej i zatorowości, które mogą być śmiertelne w skutkach. Zdarzenia te występowały z częstością 0.4%-1.0% rocznie. Tym niemniej porównanie ich częstości w grupach nie wskazuje, by miały przyczynowy związek ze stosowaniem SR (różnice są nieznamiennie statystycznie, dla badania TROPOS występowały u 2,7% osób z grupy RS i 2,1% z grupy PLC).

Wyniki bezpieczeństwa DEN vs PLC [95% CI] badania FREEDOM po 3 latach:

Nie dochodziło do istotnie statystycznie większej liczby wycofań pacjentek z powodów bezpieczeństwa w grupie DEN w porównaniu z grupą PLC. DEN w porównaniu z PLC nie zwiększał w sposób istotny

statystycznie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów – odsetki pacjentek różniły się między grupami o nie więcej niż 1%. W grupie DEN w porównaniu do PLC znamienne statystycznie częściej występowały: zakaźne zapalenie tkanki łącznej podskórnej (w tym róża, RR=11,97 [1,56; 92,1]), wyprysk (RR=1,81 [1,34; 2,44]), wzdęcia (RR=1,58 [1,12; 2,22]), a znamienne statystycznie rzadziej – upadki (RR=0,80 [0,66; 0,97]).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, dla której zestawiono koszty i konsekwencje zdrowotne stosowania SR (Protelos) oraz DEN (Prolia). Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). W analizie wnioskodawcy przedstawiono model oparty na mikrosymulacji.

Do głównych ograniczeń przedstawionej analizy należą: niewłaściwa implementacja paramteru „porzucanie terapii”, brak porównania z brakiem leczenia (wit. D + wapń), niemożliwe do weryfikacji dane wejściowe do modelu, brak porównania z DEN w postaci współczynnika kosztów użyteczności.

W przedstawionym przez wnioskodawcę modelu (w wariancie podstawowym) w perspektywie wspólnej w wariancie [redacted] oszacowano średnie dożywotnie koszty stosowania SR (łącznie z leczeniem złamań) na [redacted] zaś odpowiadające koszty dla DEN wyniosły [redacted]. W wariancie [redacted] odpowiednie wartości wyniosły dla SR [redacted], a dla DEN – [redacted]. Oszacowane średnie efekty zdrowotne wyniosły dla SR [redacted], zaś dla DEN [redacted]. Przy wartościach CUR oszacowanych w analizie podstawowej, cena zbytu netto produktu leczniczego Protelos, przy której wartość współczynnika CUR dla SR jest równa wartości współczynnika CUR dla DEN, wynosi [redacted] w wariancie [redacted]; [redacted] zł w wariancie [redacted]. Należy mieć na uwadze, iż w związku z wskazanymi ograniczeniami wyniki te są błędne.

Dodatkowo przeprowadzono dodatkowe obliczenia, w których porównywano roczny koszt stosowania SR i DEN. Cena zbytu netto produktu leczniczego Protelos, przy której koszt stosowania SR jest równy kosztowi stosowania DEN, wynosi [redacted] w wariancie [redacted]; [redacted] w wariancie [redacted].

W związku z niewłaściwą implementacją parametru „porzucanie terapii” zdecydowano się przeprowadzić obliczenia przy założeniu braku porzucania terapii w grupie SR i DEN. W porównaniu do wariantu podstawowego w analizie wnioskodawcy przyjęto skuteczność zapobiegania złamaniom z rozróżnieniem typu złamania pozakręgowego (w wariancie podstawowym w analizie wnioskodawcy bez rozróżnienia). W wariancie [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta oszacowano średnie dożywotnie koszty stosowania SR (łącznie z leczeniem złamań) na [redacted], zaś odpowiadające koszty dla DEN wyniosły [redacted]. Oszacowane średnie efekty zdrowotne wyniosły dla SR [redacted], zaś dla DEN [redacted]. Wartości te odpowiadają współczynnikom CUR dla SR – [redacted] a dla DEN – [redacted]. Cena zbytu netto produktu leczniczego Protelos, przy której wartość współczynnika CUR dla SR jest równa wartości współczynnika CUR dla DEN, wynosi [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet populację w której wnioskowany lek będzie stosowany oszacowano w opcji populacyjnej na [redacted], natomiast w opcji sprzedażowej na [redacted].

Według modelu przedstawionego przez wnioskodawcę przy założeniu przez SR i DEN wspólnej grupy limitowej w wariancie analizy [redacted] podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Protelos spowoduje [redacted] wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w opcji populacyjnej [redacted], natomiast w opcji sprzedażowej [redacted] wydatków [redacted]. W wariancie [redacted] wydatków wyniesie odpowiednio w opcji populacyjnej [redacted] natomiast w opcji sprzedażowej [redacted].

Największym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak uwzględnienia w obliczeniach kosztów leczenia złamań (uwzględniono jedynie koszty zakupu leków).

Rekomendacje

SR oraz Den są rekomendowane wraz z innymi lekami jako opcje terapeutyczne w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej przez organizacje zajmujące się problematyką osteoporozy. W 2011 roku HAS, w 2005 roku SMC, a w 2007 roku PBAC wydały pozytywne decyzje z odniesieniem do objęcia refundacją Protelosu 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, Buriel N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 2008; 19(4):399–428
- Lorenc 2011** Lorenc R, Gluszek P, Karczmarewicz E. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie Aktualizacja 2011. *Medycyna Praktyczna*. 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. *Osteoporosis International*. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90(5):2816–2822

Stanowiska RK/RP

- 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
- Stanowisko 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>
- 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 nr 60/18/2010** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 60/18/2010 z dnia 6 września 2010 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych parathormonu (Preotact®) 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_Preotact.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. *Endocr Pract* 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. *Endocr Pract* 2011; 17(6 Suppl): 1–25
- Body 2010** Body J-J, Bergmann P, Boonen S, et al.: Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2010; 21(10): 1657–1680
- Boonen 2011** Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al.: Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(6): 1727–1736
- Briot 2012** Briot K, Cortet B, Thomas T, et al.: 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 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. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 23–57
- Lorenc 2011** Lorenc L, Gluszek P, Karczmarewicz E, et al.: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011. *Al. Prakt* 2011; 2011(1):
- NAMS 2010** NAMS: Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 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. *Pharmacoeconomics* 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.

Badania nad SR

Meunier 2004 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 350(5):459–468.

Meunier 2009 Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2009; 20(10):1663–1673.

Marquis 2008 Marquis P, Roux C, De la Loge C, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in postmenopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2008; 19(4):503–510.

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. *Osteoporosis International*. 2003; 14 Suppl 3:S66–76.

Roux 2006 Roux C, Reginster J-Y, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006; 21(4):536–542.

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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005; 90(5):2816–2822.

Reginster 2008 Reginster J-Y, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(6):1687–1695

Reginster 2002 Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis International*. 2003; 14 Suppl 3:S56–65. *Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87(5):2060–2066.

Meunier 2002 Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87(5):2060–2066.

Scientific discussion Protelos http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000560/WC500045522.pdf

Badania nad DEN

Cummings 2009 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(8):756–765

Silverman 2012 Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporos.Int*. 2012; 23(14):33-2965 (Electronic):1361–1369.

Boonen 2011 Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(6):1727–1736.

McClung 2012 McClung MR, Boonen S, Topping O, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(1):211–218

Komunikaty bezpieczeństwa

EMA 2007 EMA. QUESTIONS AND ANSWERS ON THE SAFETY OF PROTELOS/OSSEOR (strontium ranelate), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500015595.pdf.

EMA 2012 European Medicine Agency. European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Protelos/Osseor, but recommends new contraindications and revised warnings. EMA/CHMP/185175/2012., http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/03/WC500124206.pdf.

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/websitesresources/con088051.pdf>

URPL 2013 http://www.urpl.gov.pl/pl-komun_katy-bezpzprolia-komunikat-bezpieczenstwa-pdf
http://www.urpl.gov.pl/pl-komun_katy-bezpzkomunikat-bezpieczenstwa-xgeva

Inne

EMA Guidelines http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405.pdf

ChPL Protelos http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf

ChPL Prolia http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf

Analiza ekonomiczna

Borgstrom 2010 F. Borgström et al. The cost-effectiveness of strontium ranelate in the UK for the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* (2010) 21:339–349

Borgstrom F. Borgström et al. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting

2006	Based on the results of the SOTI and TROPOS trials. Osteoporos Int. 2006 Dec;17(12):1781-93
Hiligsmann 2010A	M. Hiligsmann et al. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. Osteoporos Int (2010) 21:157–165
Hiligsmann 2010B	M. Hiligsmann et al. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. Bone 46 (2010) 440–446
Jonsson 2011	B. Jönsson et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int (2011) 22:967–982
Klotzbuecher 2000	C. M. Klotzbuecher et al. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. J Bone Miner Res. 2000 Apr;15(4):721-39
Komunikaty DGL	Komunikaty DGL (od Styczeń 2012 do Styczeń-Listopad 2012). www.nfz.pl
Lindsay 2001	R. Lindsay et al. Risk of New Vertebral Fracture in the Year Following a Fracture. JAMA. 2001 Jan 17;285(3):320-3.

14. Załączniki

Zal. 1. Analiza kliniczna. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 2.00. ██████████
██████████ Kraków – marzec 2013.

Zal. 2. Aneks. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 2.00. ██████████
██████████. Kraków – marzec 2013.

Zal. 3. Analiza ekonomiczna. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 1.20. ██████████
██████████ Kraków – grudzień 2012.

Zal. 4. Analiza wpływu na budżet. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 1.10. ██████████
██████████ Kraków – marzec 2013.

Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna. Ranelinian strontu w profilaktyce wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Wersja 1.10. ██████████. Kraków – marzec 2013.