



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku

Prolia (denosumab)

we wskazaniu:

**„Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie
i u mężczyzn:**

- **po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub**
- **z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub**
- **z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.3.2016

Data ukończenia: 28.04.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BKKU	bliższy koniec kości udowej
BMD	mineralna gęstość kości (bone mineral density)
BSC	ang. best supportive care – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DXA	badanie densytometryczne (dual-energy x-ray absorptiometry)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HLZ / HTZ	hormonalne leczenie zastępcze
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
p.o.	podanie doustne
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
QW	Podawanie leku raz na tydzień
Q6M	podawanie leku co 6 miesięcy
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SERM	selektywny modulator receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulator)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b 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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	26
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	30
4.3. Komentarz Agencji	26

5. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	36
5.2.2. Wyniki analizy progowej	36
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	39
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	39
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	42
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	42
5.4. Komentarz Agencji	43
6. Ocena analizy wpływu na budżet	34
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	44
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	46
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	49
6.4. Komentarz Agencji	50
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	51
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	52
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	57
10.1. Opinie ekspertów klinicznych	57
10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	58
11. Kluczowe informacje i wnioski	59
12. Źródła	62
13. Załączniki	64

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami:
22.02.2016 r. PLR.4600.144.(5).2016/MKR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

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

- Wnioskowane wskazanie:

Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

Amgen sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem znak PLR.4600.144.(5).2016/MKR z dnia 22.02.2016 r. (data wpływu do AOTMiT 26.02.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem znak OT.4350.2016.3.GN.8 z dnia 25.03.2016 r. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem znak PLR.4600.144.(6).2016/MKR z dnia 30.03.2016 r. Uzupełnienia wymagań minimalnych zostały przekazane Agencji w dniu 20.04.2016 r. pismem Ministra Zdrowia znak PLR.4600.144.(7).2016/MKR z dnia 13.04.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Następujące analizy zostały zweryfikowane przez analityków Agencji:

- Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0. [redacted]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.
- Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. [redacted]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.
- Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. [redacted]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.
- Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. [redacted]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.
- Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [redacted]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.

Część z wyżej wymienionych analiz wnioskodawcy to wersje otrzymane w ramach uzupełnień wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Dokumenty otrzymane jako kolejne wersje zostały oznaczone tylko w nazwie otrzymanego pliku, nie ma zaś żadnej informacji w treści dokumentów pozwalającej odróżnić czy zidentyfikować wersje (jak np. numer wersji, data powstania). Wezwanie do uzupełnienia analiz wnioskodawca otrzymał w marcu 2016 r., natomiast czas powstania kolejnych wersji analiz został w treści dokumentów oznaczony jako grudzień 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem przekazanych uzupełnień przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się poniżej.

- 1) Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowań i kalkulacji, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, w wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (**§ 5. ust. 5 pkt 1 Rozporządzenia**) – w szczególności nie przedstawiono cen progowych dla wariantu z RSS.

Wnioskodawca argumentuje, iż „cena progowa rozumiana jest jako cena efektywna dla płatnika publicznego i pacjentów, przy której ICUR jest równy progowi opłacalności, na wykazie ta cena może być wyższa (...)”. Należy podkreślić, iż rozumowanie wnioskodawcy jest niezgodne z zapisami ustawy o refundacji, w której definiuje się cenę zbytu netto jako „cenę sprzedaży leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego do podmiotów uprawnionych do obrotu”. W związku z powyższym nie zostały spełnione ww. wymagania minimalne.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Prolia (denosumabum); roztwór do wstrzykiwań; 60 mg/1 ml; 1 amp.-strz. a 1 ml; EAN: 5909990761647
Kod ATC	M05BX04
Substancja czynna	denosumab
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Prolia wynosi 60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy w udo, brzuch lub ramię. Pacjenci muszą otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D.
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając aktywacji jego receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości bełczkowej.

Źródło: ChPL Prolia

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Prolia jest zarejestrowany w następujących wskazaniach (stan na 02.03.2016 r.):

- Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U kobiet po menopauzie Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra.
- Leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow.

Pierwsza rejestracja miała miejsce 26.05.2010 r., kiedy EMA dopuściła lek do stosowania w zakresie wskazań obejmujących leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego. Dnia 03.06.2014 r. EMA dodała kolejne wskazanie dla leku Prolia: leczenie osteoporozy u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań.

Źródło: ChPL Prolia, www.ema.europa.eu

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Lek Prolia był dotychczas przedmiotem oceny Agencji dwukrotnie (w 2011 oraz 2014 r.) we wskazaniu: leczenie osteoporozy pomenopauzalnej. Prolia we wskazaniu: osteoporoza u mężczyzn nie była dotychczas oceniana przez Agencję. W tabeli poniżej przedstawiono wcześniejsze oceny leku Prolia.

Tabela 2. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz Rekomendacje Prezesa

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2014 z dnia 19 maja 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prolia (denosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml; kod EAN: 5909990761647, we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania z T score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA, w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości wskazują na skuteczność stosowania denosumabu we wnioskowanej populacji tj. u kobiet w wieku powyżej 60 r.ż. ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania. Wykazano, że leczenie denosumabem powoduje redukcję ryzyka złamań, w tym między innymi złamań osteoporotycznych, klinicznych złamań kręgowych złamań pozakręgowych oraz złamań szyjki kości udowej. Jednocześnie należy podkreślić, że w wymienionych badaniach oceniana populacja była ograniczona do kobiet z T score $\leq -2,5$, mierzone metodą DXA. Dlatego też, wskazanie powinno być ograniczona do populacji spełniającej to kryterium. W długoterminowym okresie obserwacji wykazano wysokie bezpieczeństwo stosowanej technologii.</p> <p>Zastosowanie denosumabu jest rekomendowane przez międzynarodowe i krajowe towarzystwa naukowe oraz przez ekspertów klinicznych. Równocześnie, w związku z faktem, iż finansowanie wnioskowanej technologii wiąże się ze znacznym obciążeniem dla płatnika publicznego, Rada Przejrzystości sugeruje wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, [redacted].</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 122/2014 z dnia 19 maja 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prolia, denosumabum, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz.a 1 ml, EAN 5909990761647, we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania z T score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Prolia (denosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml; kod EAN: 5909990761647, we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania z T score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA, w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością 30%.</p> <p>Dowody kliniczne wysokiej i umiarkowanej jakości wskazują na skuteczność stosowania denosumabu we wnioskowanej populacji, tj. u kobiet w wieku powyżej 60 r.ż., ze złamaniem osteoporotycznym. Wykazano, że leczenie denosumabem powoduje redukcję ryzyka złamań, w tym między innymi złamań osteoporotycznych, klinicznych złamań kręgowych, złamań pozakręgowych.</p> <p>W wymienionych badaniach oceniana populacja była ograniczona do kobiet z T score $\leq -2,5$, mierzone metodą DXA. Dlatego też, wskazanie powinno być ograniczone do populacji spełniającej to kryterium.</p> <p>W długoterminowym okresie obserwacji wykazano wysokie bezpieczeństwo stosowanej technologii. U chorych kontynuujących terapię denosumabem utrzymywało się niskie ryzyko łamliwości kości (w tym odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej).</p> <p>Zastosowanie denosumabu jest rekomendowane przez międzynarodowe i krajowe towarzystwa naukowe oraz przez ekspertów klinicznych.</p> <p>Prezes Agencji sugeruje wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka, który w chwili obecnej nie został zaproponowany.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 34/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Prolia (denosumabum)”, 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 (nietolerancja) do stosowania doustnych bisfosfonianów, przy 30% odpłatności pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej efektywność kliniczna denosumabu w zapobieganiu złamaniom jest dobrze udokumentowana. Pozytywne wyniki przedstawionych badań naukowych są dodatkowo uwiarygodnione dobrze wyjaśnionym mechanizmem działania leku, obejmującym wpływ na kość beleczkową i korową. Rada wzięła pod uwagę, że obecnie nie jest finansowany w Polsce żaden z leków, które powinny być stosowane we wtórnej prewencji złamań u pacjentek z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów lub u których leczenie bisfosfonianami okazało się nieskuteczne.</p> <p>Rada uważa również, że istotną zaletą denosumabu jest możliwość dogodnego dla pacjentek podawania podskórnego raz na pół roku, co zwiększa szansę na stosowanie się do zaleceń dawkowania i na powodzenia terapii u pacjentek w większości obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi i koniecznością przyjmowania znacznej ilości leków doustnych.</p> <p>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).</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

„Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.”

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Obecnie lek Prolia jest dostępny w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

W związku z problemami interpretacyjnymi powyższego wskazania Minister Zdrowia opublikował komunikat wyjaśniający o następującej treści (wybrane fragmenty istotne dla obecnego wniosku refundacyjnego):

„1. Osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5, mierzone metodą DXA). – rozpoznanie osteoporozy pomenopauzalnej, udokumentowane w historii choroby pacjentki oraz potwierdzone oceną gęstości mineralnej kości (BMD) wyrażoną wartością T-score mniejszą lub równą -2,5 oraz mierzoną metodą DXA w lokalizacji centralnej, tj: bliższy koniec kości udowej (neck, total) lub w zakresie kręgosłupa lędźwiowego (odcinek L1 –L4) (...)

4. Niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazania (nietolerancja) do ich stosowania:

a. Niepowodzenie terapii bisfosfonianami w postaci doustnej (alendronianem lub ryzedronianem, lub ibandronianem) – wystąpienie w okresie leczenia terapeutycznymi dawkami bisfosfonianów, trwającym dłużej niż 12 miesięcy, nowego złamania niskoenergetycznego lub obniżenie wartości BMD w badaniu kontrolnym po 12 miesiącach terapii, w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany (4,5% – w przypadku szyjki kości udowej lub 3,4% w przypadku kręgów lędźwiowych), mierzonej w tym samym miejscu i tą samą techniką DXA.

b. Przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami doustnymi – czynna choroba wrzodowa żołądka, zaburzenia połykania, czynna choroba refluksowa, resekcja żołądka, niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut, uczulenie na lek lub inny stan pacjenta, uniemożliwiający regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

c. Nietolerancja leczenia bisfosfonianami – zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, wystarczająco poważne, by podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.

Należy wskazać, iż lekarz prowadzący, działając w oparciu o swoją najlepszą wiedzę, stwierdza wystąpienie albo brak przeciwwskazań lub nietolerancji bisfosfonianów doustnych”.

¹ szczegółowe warunki przedstawiono w załącznikach do wniosku o objęcie refundacją

Przedłożony wniosek obejmuje rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania o mężczyzn z osteoporozą oraz o kobiety z osteoporozą pomenopauzalną w wieku 55-59 lat, w przypadku braku możliwości stosowania bisfosfonianów (lub ich wcześniejszej nieskuteczności). Dodatkowo wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują zniesienie kryterium wcześniejszego złamania osteoporotycznego oraz kryterium rozpoznania osteoporozy (T-score metoda DXA).

W zakresie braku kryterium rozpoznania osteoporozy metodą DXA oraz kryterium wcześniejszego złamania, należy zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi WHO osteoporozę definiuje się jako pomiar densytometryczny z wynikiem T-score $\leq -2,5$. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi PTR z 2015 roku „u pacjentów, którzy doznali złamaniaiskoenergetycznego można rozpoznać osteoporozę i kwalifikować ich do leczenia bez spełnienia kryterium densytometrycznego T-score $\leq -2,5$ SD”. Stanowisko National Bone Health Alliance z 2014 roku, utrzymuje definicję WHO, która uznaje osteoporozę za chorobę kości ze wskaźnikiem T-score $< -2,5$ jako kryterium, ale wprowadza pojęcie osteoporozy rozumianej jako zwiększone ryzyko złamania, tj. 10-letnie ryzyko złamania biodra $\geq 3\%$ lub poważnego złamania osteoporotycznego $\geq 20\%$ na podstawie kalkulatora FRAX. Według wytycznych polskich leczenie farmakologiczne osteoporozy zaleca się u pacjentów z dużym 10-letnim ryzykiem złamania ($> 10\%$) oraz u osób po przebytym złamaniuiskoenergetycznym BKKU lub kręgu.

Wobec powyższej dyskusji można uznać, iż obecnie na podstawie najnowszych wytycznych leczenia osteoporozy pominięcie tego uszczegółowienia wpływa na zmianę zakresu wskazania, co może spowodować wzrost rozpoznawania osteoporozy. Wydaje się, iż wobec braku precyzyjnego określenia wskazania, konieczna będzie kolejna publikacja komunikatu MZ w sprawie interpretacji zapisów wskazania refundacyjnego.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawia analizy farmakoekonomiczne ukierunkowane na wskazania dotyczące osteoporozy pierwotnej (kryteria wykluczenia z przeglądu badań klinicznych, oszacowanie populacji docelowej w AWB), podczas gdy zapisy wskazania nie wskazują na takie ograniczenie. W szczególności w populacji mężczyzn wskazanie z wniosku wskazuje na „osteoporoza u mężczyzn”, natomiast u kobiet jest to „osteoporoza u kobiet po menopauzie”, z których żadne nie wskazuje tylko na osteoporozę pierwotną. W literaturze często stosowany jest zapis „osteoporoza pomenopauzalna” lub „osteoporoza po menopauzie” (pisane bez przerw), do określenia osteoporozy pierwotnej, natomiast przedstawiony zapis wskazuje jedynie na przebycie menopauzy, nie zaś na związek przyczynowy. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji zasadne jest zmienienie zapisu „osteoporoza” na „osteoporoza pierwotna” w celu ujednoczenia wskazania z analizami wnioskodawcy.

Denosumab (Prolia) znajduje się obecnie na liście leków refundowanych w grupie limitowej 231.0, Leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab, w związku z czym w opinii analityków Agencji uzasadnione jest wnioskowanie o kwalifikację do obecnej grupy limitowej. Poziom odpłatności został określony prawidłowo – zgodnie z zapisami ustawy o refundacji.

Źródło: MZ 25022016, Komunikat MZ 2015, NBHA 2014, Lorenc 2013

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

„Osteoporoza jest chorobą układu szkieletu charakteryzującą się zmniejszoną masą kości, zmienioną mikroarchitekturą, oraz zwiększoną podatnością na złamania” (WHO 1994). Osteoporoza obejmuje rozpoznania M80-M82 wg ICD-10.

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

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania osteoporozy wg WHO jest pomiar gęstości mineralnej kości (BMD) bliższego końca kości udowej (BKKU) za pomocą densytometrii (dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska DXA). 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 szczytowej masy kostnej. Kryteria rozpoznawania osteoporozy wg WHO umożliwiają następujące rozróżnienie:

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

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

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w przypadku osteoporozy obejmuje leczenie nefarmakologiczne, do którego zalicza się zwiększanie wytrzymałości kości poprzez odpowiednią dietę, ekspozycję na promieniowanie słoneczne lub suplementację witaminy D i wapnia, rehabilitację i zapobieganie upadkom oraz leczenie farmakologiczne. Farmakoterapia w osteoporozie uwzględnia stosowanie leków, których mechanizm działania ukierunkowany jest na hamowanie resorpcji, intensyfikację kościotworzenia lub stanowi kombinację obu tych działań. W pierwszej kolejności wykorzystuje się zazwyczaj doustne bifosfoniany. Do innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy należą: denosumab, ranelinian strontu, teryparatyd, raloksyfen.

Szczeklik 2015, Lorenc 2011

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych oraz dane otrzymane od NFZ odnośnie oszacowania wielkości populacji docelowej.

- Prof. dr hab. Paweł Małyk – Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu

W Polsce nie dysponujemy rzetelnymi danymi na temat osteoporozy. Wydaje się jednak, że szacunkowe dane są zgodne z danymi światowymi. Wg. danych GUS, kobiet powyżej 60 roku życia jest w Polsce ok. 5 milionów. U pacjentek około 50 roku życia ryzyko wystąpienia złamania niskoenergetycznego wynosi 40-50%, co daje ok. 2-2,5 mln chorych. Przyjmuje się również, że ok. 10% osób jest leczonych z powodu osteoporozy, co daje 200-250 tys. chorych. Nietolerancja (nieskuteczność) i przeciwwskazania mogą występować u 10-20% leczonych, co daje 20-50 tys. osób.

Można przyjąć, że z 200 000 osób przyjmujących obecnie bisfosfoniany, ¼ z nich może mieć wskazanie do stosowania denosumabu.

- Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii

Denosumabum (Prolia) stanowi w omawianym wskazaniu lek II-rzutu. Lekami I-rzutu są bisfosfoniany stosowane doustnie. Szacuje się, że w Polsce jest leczona relatywnie niewielka grupa chorych z osteoporozą (ok. 200 000). Z tej grupy, tylko u określonej części będą występować wskazania do leczenia lekiem denosumabum (Prolia): (a) po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub (b) u chorych z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub (c) z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

- Dane NFZ

Według danych uzyskanych od NFZ liczba opakowań leku Prolia sprzedanych w latach 2012-2015 wyniosła od 2 220 w roku 2012 do 16 850 w roku 2015 (5 726 w 2013 roku oraz 10 201 w 2014 roku). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów stosujących denosumab (lek Prolia) oraz bisfosfoniany doustne (alendronian oraz ryzedronian), zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ.

Tabela 4. Liczba pacjentów na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2012	2013	2014	2015
denosumab (Prolia)	1 865	3 891	6 796	10 740
alendronian	204 512	160 116	130 085	109 752
ryzedronian	28 645	26 737	24 749	23 700

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 03.03.2016 r.).

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTR 2015	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczą leczenia osteoporozy u wszystkich kobiet w okresie pomenopauzalnym i mężczyzn po 50 r.ż.</p> <p>Bisfosfoniany są lekami pierwszego rzutu w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet i osteoporozy u mężczyzn. Wybór drogi podania leku (doustnie lub dożylnie) zależy od stanu klinicznego, przeciwwskazań, potencjalnych działań niepożądanych i preferencji pacjenta. Istotnymi przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów są: reakcje alergiczne (bardzo rzadko), ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 35-30 ml/min), obniżone stężenie 25(OH)D3 < 30 ng/ml oraz hipokalcemia, zaburzenia połykania (achalazja, zwężenie przełyku, choroba refluksowa) oraz ciąża i karmienie piersią.</p> <p>Denosumab można stosować jako lek pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy, lub jako lek drugiego rzutu w przypadku obecności przeciwwskazań, nietolerancji lub nieskuteczności bisfosfonianu.</p> <p>Leki z grupy SERM są zalecane do stosowania w drugiej linii leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Mogą być stosowane gdy leki pierwszego rzutu są przeciwwskazane lub wywołują objawy nietolerancji, a także u pacjentek niezdolnych do przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania bisfosfonianów doustnych.</p> <p>Teryparatyd może być stosowany jako lek drugiego rzutu u pacjentów z nieskutecznością lub nietolerancją leków pierwszej linii, lub jako lek pierwszego rzutu, u pacjentów z najcięższymi postaciami choroby przy bardzo niskiej gęstości mineralnej kości z T-score < -3,5 SD oraz dokonanymi kolejnymi złamaniami.</p> <p>Ranelinian strontu może być stosowany w ostatnim rzucie leczenia u kobiet i mężczyzn z osteoporozą oraz brakiem innych możliwości terapeutycznych.</p> <p>Kalcytonina jest lekiem kolejnego rzutu w leczeniu osteoporozy kobiet po menopauzie z występującym wcześniej złamaniem trzonu kręgu.</p> <p>Hormonalna terapia menopauzy nie jest zalecana w profilaktyce złamań. Wskazaniem do jej stosowania jest jedynie występowanie objawów wypadowych menopauzy u kobiet < 60. r.ż. z niskimi wartościami BMD.</p> <p>Leczenie antyresorpcyjne należy rozpocząć po uprzednim wyrównaniu stężenia wapnia i wit. D3. Wszyscy pacjenci z podwyższonym ryzykiem złamań powinni otrzymywać suplementację w następujących dawkach: 1,0-1,2 g/dobę wapnia oraz nie mniej niż 800-1000 jm./dobę witaminy D3.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polska 2013	<p>W terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn po 50 r.ż. jako leczenie pierwszego wyboru rekomenduje się stosowanie doustnych bisfosfonianów w celu zapobiegania złamaniom osteoporotycznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u kobiet po menopauzie: alendronian, ryzedronian bandronian i zolendronian; • u mężczyzn z osteoporozą: alendronian, ryzedronian i zolendronian; • u pacjentów z osteoporozą indukowaną stosowaniem GKS: alendronian, ryzedronian i zolendronian; <p>Jeżeli leczenie bifosfonianami doustnymi jest przeciwwskazane lub nietolerowane wówczas należy podawać preparaty dożylnie bandronianu lub zolendronianu. Mogą one umożliwić skuteczną terapię pacjentów unieruchomionych (bezpośrednio po złamaniu kręgu lub BKKU, po udarze mózgu) lub z chorobami przewodu pokarmowego.</p> <p>Jeżeli są przeciwwskazania do stosowania wszystkich bifosfonianów lub leczenie bifosfonianami okazało się nieskuteczne, zaleca się stosowanie denosumabu lub renalinianu strontu.</p> <p>Denosumab stanowi alternatywę u kobiet po menopauzie (niezależnie od aktywności metabolizmu kostnego) i mężczyzn oraz pacjentów z niewydolnością nerek. Wykazuje on szybkie i silne działanie antyresorpcyjne; zmniejsza ryzyko złamań u kobiet po menopauzie w szerokim przedziale wieku oraz u mężczyzn poddanych terapii antyandrogenowej z powodu raka gruczołu krokowego. Stanowi alternatywę dla bisfosfonianów, a jego skuteczność jest proporcjonalna do wielkości zagrożenia.</p> <p>Ranelinian strontu jest alternatywą u kobiet po menopauzie i u mężczyzn z osteoporozą, niezależnie od wyjściowego stężenia markerów obrotu kostnego; może być leczeniem z wyboru u kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z małym stężeniem markerów obrotu kostnego; • z dużym ryzykiem złamania i osteopenią (wskaźn k T od -1 do -2,5) • po 80 r.ż. <p>Leczenie drugiego wyboru można zastosować u chorych, u których leki pierwszego wyboru są przeciwwskazane, fizycznie niezdolnych do przestrzegania zaleceń dotyczących ich przyjmowania lub w razie złej tolerancji. Zaleca się stosowanie raloksyfenu i teryparatydu.</p> <p>Raloksyfen stanowi opcję u kobiet po menopauzie z hiperlipidemią i w stanach zwiększonego ryzyka raka piersi, zwiększa jednak ryzyko zakrzepicy i zatorowości.</p> <p>Analogi parathormonu (teryparatyd i rhPTH1-84) skutecznie redukują ryzyko złamań wszelkich lokalizacji w przebiegu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie, ale ze względów bezpieczeństwa FDA i EMA zalecają odstawić po maks. 24 m-cach, konieczne jest kontynuowanie leczenia lekiem antyresorpcyjnym.</p> <p>Wytyczne wskazują również kalcitoninę (ma działanie przeciwbólowe) jako przydatną, doraźną opcję w pierwszych dniach po złamaniach kręgow i w przypadkach bólów przewlekłych. Zmniejsza ona częstość złamań kręgow, nie zmieniając ryzyka złamań pozakręgowych.</p> <p>Dla efektywności farmakoterapii osteoporozy wymagane jest równoczesne podawanie wapnia i wit. D.</p>
PGR IUFMC 2012	<p>W celu zapobiegania złamaniom osteoporotycznym jako leczenie pierwszego rzutu rekomenduje się stosowanie doustnych bisfosfonianów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alendronianu, ryzedronianu, ibandronianu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, • alendronianu i ryzedronianu u mężczyzn z osteoporozą oraz pacjentów z osteoporozą indukowaną stosowaniem glukokortykosteroidów, <p>Ranelinian strontu stanowi alternatywną opcję terapeutyczną u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z osteoporozą. Może stanowić postępowanie z wyboru u kobiet z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niską aktywnością markerów obrotu kostnego • wartością BMD odpowiadającą osteopenii (T-score od -1,0 do -2,5) • po 80. r.ż. <p>Denosumab stanowi alternatywną opcję terapeutyczną u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z hipogonadyzmem w przebiegu leczenia raka stercza, niezależnie od wyjściowej aktywności markerów obrotu kostnego. Może być stosowany także u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p>Bisfosfoniany dożylnie są przeznaczone do leczenia chorych z przeciwwskazaniami unieruchomionych bezpośrednio po złamaniu kręgosłupa lub biodra, po udarach, z patologiami przewodu pokarmowego, nietolerujących doustnych bisfosfonianów.</p> <p>W leczeniu drugiego rzutu rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • raloksyfen i kalcitoninę – zapobiegają wyłącznie złamaniom trzonów kręgow, • teryparatyd – wykazuje wysoką skuteczność w redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet i mężczyzn z ciężką osteoporozą. Ze względów bezpieczeństwa stosowanie ograniczono do 24 (EMA) miesięcy. W celu utrzymania uzyskanego efektu konieczne jest kontynuowanie leczenia bisfosfonianem. <p>W populacji dorosłych w wieku ≥ 65 lat należy prowadzić suplementację witaminy D i wapnia.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymane opinie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazywane technologie
<p>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „Ze względu na kryterium nieskuteczności leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami do ich stosowania (droga podania – doustna), alternatywną technologią medyczną do stosowania leku denosumabum (Prolia) może być zastosowanie doustne: raloksyfenu lub ranelinianu strontu oraz parenteralne – bisfosfonianów (zoledronian, ibandronian) lub teryparatydu. Żaden z tych leków nie znalazł się na liście leków refundowanych. (...)”</p> <p>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię „Wnioskowana technologia może zastąpić leczenie ranelinianem strontu, raloksyfenem, teryparatydem oraz bisfosfonianami dożylnymi (zoledronian, ibandronian) – te ostatnie leki w przypadku istniejących przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów doustnych.”</p> <p>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „Ranelinian strontu (Protelos) – 1 op. (28 saşetek) – 160,77 PLN Raloksyfen (Evista) – 1 op. (28 tabletek) – 189,56 PLN Teryparatyd (Forsteo) – 1 wstrzykiwacz (28 dawek) – 2 851,52 PLN Denosumab (Prolia) – 1 amp – 845,48 PLN (średnio na miesiąc – 140,91 PLN) W przypadku niemożności stosowania bisfosfonianów doustnie można rozważyć stosowanie bisfosfonianów dożylnie: Aclasta (kwas zoledronowy) – 2 543,88 PLN (średnio na miesiąc – 211,99 PLN) Bonviva (kwas ibandronowy) – 410,68 PLN (średnio na miesiąc – 136,89 PLN)</p> <p>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu „Mało jest badań typu „head to head“ porównujących skuteczność leczenia poszczególnymi lekami. W metaanalizie 34 badań nad skutecznością leczenia różnymi lekami stwierdzono, że denosumabum (Prolia) był bardziej skuteczny niż ranelinian strontu, raloksyfen, alendronian i risedronian w zapobieganiu nowych złamań kręgowych.”</p> <p>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce „(...) w wyżej wymienionym wskazaniu rekomendowane jest stosowanie denosumabu (s.c.), ranelinianu strontu (p.o.), raloksyfenu (p.o.) lub teryparatydu (s.c.), a także (uwzględniając przeciwwskazania do podawania bisfosfonianów drogą doustną) stosowanie bandronianu (i.v.) oraz zoledronianu (i.v.). W przypadku braku skuteczności leczenia bisfosfonianami, podawanie dożylnie bisfosfonianów jest bezcelowe.”</p>
<p>Prof. dr hab. Paweł Małyk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu</p>	<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „(...) Brak obecnie alternatywy finansowej ze środków publicznych dla chorych którzy nie mogą być leczeni ze względu na przeciwwskazania, nietolerancję lub nieskuteczność terapii bisfosfonianami. Nier refundowaną alternatywę może stanowić terapia: kwasem zoledronowym (dożylnie), kwasem ibandronowym (stosowanym dożylnie), ranelinianem strontu, teryparatydem (PTH) oraz raloksyfenem.”</p> <p>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię „Biorąc pod uwagę leczenie refundowane ze środków publicznych w zdefiniowanej populacji brak jest aktywnego leczenia poza wybraną grupą kobiet, spełniających obecne kryteria refundacyjne denosumabu. Wnioskowana technologia może zastąpić nier refundowaną terapię: kwasem zoledronowym, kwasem ibandronowym, ranelinianem strontu, teryparatydem (PTH) oraz raloksyfenem.”</p> <p>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „Biorąc pod uwagę leczenie refundowane ze środków publicznych w zdefiniowanej populacji chorych brak jest aktywnego leczenia. Porównując koszty terapii alternatywnych, nier refundowanych, denosumab jest najtańszą terapią.”</p> <p>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu Nie ma badań bezpośrednio porównujących skuteczność przeciwzłamaniową leków stosowanych w osteoporozie. Można jedynie odwołać się do metaanaliz. Wg Freemantle („Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis 2012”[...] denosumab jest lekiem skuteczniejszym w zapobieganiu nowym złamaniom kręgowym w porównaniu z ranelinianem strontu, raloksyfenem, alendronianem i ryzedronianem. (...)”</p> <p>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce „(...) Do leków modyfikujących metabolizm kostny w skuteczności potwierdzonej badaniami klinicznymi zaliczono: bisfosfoniany – doustnie alendronian, rezydronian, kwas ibandronowy, a także kwas zoledronowy stosowany dożylnie, ranelinian strontu, denosumab, teryparatyd (PTH), kalcytoninę, raloksyfen. Analizując wskazania podane na początku formularza należy uwzględnić wszystkie powyższe leki z wykluczeniem bisfosfonianów podawanych doustnie. (...)”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27) w leczeniu osteoporozy, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych, dostępne są bisfosfoniany doustne (kwas alendronowy, ryzedronowy), denosumab, kalcytonina oraz pochodne witaminy D (alfakalcydol, kalcyfediol, kolekalciferol).

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane technologie, które mogą być stosowane w populacji docelowej (pominięto kalcytoninę ze względu na argumentację przedstawioną w dalszych rozdziałach). Lek Prolia jest obecnie refundowany we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Tabela 7. Refundacja produktów leczniczych zawierających denosumab oraz pochodne witaminy D

Substancja	Nazwa, postać, dawka	Zaw.	UCZ	CD	WLF	PO	WDŚ
Alfacalcidolum	Alfadiol, kaps. miękkie, 0,25 µg	100 szt.	8,53	10,44	4,80	ryczałt	8,84
Alfacalcidolum	Alfadiol, kaps. miękkie, 1 µg	100 szt.	14,05	19,20	19,20	ryczałt	10,67
Calcifediolum	Devisol-25, krople doustne, roztwór, 150 µg/ml	10 ml	8,10	10,15	5,73	ryczałt	7,62
Colecalciferolum	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	10 ml	2,92	4,30	4,30	ryczałt	3,20
Colecalciferolum	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	4,00	5,84	5,73	ryczałt	3,31
Denosumabum	Prolia, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml	1 ml	773,96	845,48	845,48	30%	253,64

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (wapń + witamina D)	<p>„W leczeniu farmakologicznym osteoporozy wytyczne rekomendują doustne stosowanie bisfosfonianów, a także wykorzystanie innych dostępnych na rynku technologii: denosumabu, a także raloksyfenu, teryparatydu, ranelinianu strontu, kalcytoniny lub bisfosfonianów stosowanych dożylnie – kwasu ibandronowego lub kwasu zoledronowego. Wykazano, że wszystkie te interwencje są skuteczne w terapii osteoporozy, jeśli są stosowane łącznie z suplementacją wapnia i witaminy D. (...)</p> <p>W 2013 roku EMA wydała komunikat, w którym (...) uznano, że korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem leki te nie powinny być dłużej stosowane w leczeniu tego schorzenia. (...) Pozostałe preparaty ze względu na wysokie koszty oraz brak refundacji są stosowane niezwykle rzadko u pacjentów z osteoporozą, a więc nie odpowiadają warunkom polskim.</p> <p>Podsumowując, w warunkach polskich jednym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia, stosowanego w populacji pacjentów z pierwotną osteoporozą, z przeciwwskazaniami, nietolerancją lub po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami jest placebo wraz z suplementacją witaminy D oraz wapnia</p>	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.

Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca jako komparator wskazał terapię standardową (tj. suplementację wapnia oraz witaminy D). W opinii analityków wybór komparatora można uznać za zasadny.

W zakresie odrzucenia kalcytoniny jako komparatora, w opinii analityków Agencji przedstawione podejście jest zasadne. O ile na obwieszczeniu MZ jako refundowane dla kalcytoniny wskazanie uwzględniono osteoporozę, o tyle w ChPL w zakresie leczenia osteoporozy widnieje następujące wskazanie: „Zapobieganie nagłej utracie masy kostnej w wyniku unieruchomienia, np. u pacjentów ze świeżymi złamaniami w następstwie osteoporozy”. Dodatkowo w ChPL wskazano, iż „ponieważ istnieją dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu przy długotrwałym stosowaniu kalcytoniny, należy maksymalnie ograniczyć czas leczenia we wszystkich wskazaniach a podawaną dawkę obniżyć do skutecznego minimum”.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu w porównaniu do placebo. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	kobiety z osteoporozą pomenopauzalną po 55 r.ż. oraz mężczyźni z osteoporozą po 55 r.ż.: <ul style="list-style-type: none"> po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami, lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami, lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów. 	badania obejmujące populację pacjentów zakażonych HIV, z osteoporozą wywołaną GKS, z nowotworami.	Niezgodne z wnioskiem. Komentarz pod tabelą.
Interwencje	denosumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, wynoszącej 60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy + terapia standardowa (witamina D + wapń)	brak	zgodne z wnioskiem
Komparator	placebo + terapia standardowa (witamina D + wapń)	brak	brak
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> zgony, złamania kości, gęstość mineralna kości (BMD), działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane związane z leczeniem, ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem, wycofanie z badania ogółem, wycofanie z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych, przerwanie terapii powodu wystąpienia działań niepożądanych 	brak	brak
Typ badań	randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia, przedłużenia badań RCT	brak	Komentarz pod tabelą.
Inne kryteria	publikacje pełnotekstowe, publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim, badania z okresem obserwacji co najmniej 12 m-cy	brak	brak

Uwagi analityków Agencji

Pomimo wskazania w analizie klinicznej specyficznych kryteriów włączenia do przeglądu, wnioskodawca zaznaczył, że „z uwagi na brak badań przeprowadzonych w tak ściśle zdefiniowanej populacji, do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie próby randomizowane dla kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz dla mężczyzn z osteoporozą, bez względu na wiek, wcześniejsze leczenie oraz wcześniejsze złamania. Poszukiwano także wyników dla subpopulacji zgodnych z populacją docelową lub możliwie jak najbardziej do niej zbliżonych”.

W ramach kryteriów wykluczenia wnioskodawca wskazał „badania obejmujące populację pacjentów zakażonych HIV, z osteoporozą wywołaną GKS, z nowotworami”, co wskazuje na wykluczanie pacjentów z osteoporozą wtórną, podczas gdy wnioskowane wskazanie refundacyjne (a także wskazanie rejestracyjne) nie wyklucza tej grupy pacjentów. W związku z powyższym należy uznać powyższe ograniczenie za nieprawidłowe.

W kryteriach włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawca uwzględnił jedynie badania z randomizacją. W selekcji nie wzięto pod uwagę innych typów badań, w tym badań obserwacyjnych. Mimo, iż badania obserwacyjne cechują się niższą wiarygodnością, niż RCT, to ich wyniki mogą stanowić dodatkowe źródło informacji nt. skuteczności terapii.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 26.10.2015 r. Zastosowano hasła dotyczące interwencji (denosumab, Prolia, AMG 162), wskazania (osteoporoza) oraz typu badania (RCT). Nie zastosowano ograniczenia dotyczącego punktów końcowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, wskazania oraz typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 16.03.2016 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań z randomizacją, które mogłyby zostać włączone do przeglądu wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu wnioskodawcy włączono 7 badań RCT porównujących denosumab z placebo oraz przedłużenia dla 4 badań z tych badań. Spośród włączonych badań 5 obejmowało populację kobiet, 1 populację mężczyzn (ADAMO), natomiast 1 badanie (DIRECT) obejmowało populację mieszaną odnośnie do płci, jednakże z uwagi na fakt, że odsetek kobiet włączonych do badania DIRECT był bardzo wysoki ($\geq 95\%$), całe badanie zostało zakwalifikowane i przypisane jako obejmujące populację kobiet.

Do analizy wnioskodawcy włączono badanie DEFEND, w którym populację badaną stanowili pacjenci niezgodni z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego. Do badania włączano kobiety z wartościami BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wynoszącymi od -1,0 do -2,5, a więc zgodnie z klasyfikacją WHO, były to kobiety z osteopenią, nie zaś z osteoporozą. Dodatkowo, autorzy badania wskazują, iż pacjentki biorące udział w badaniu nie spełniały kryteriów rozpoznania osteoporozy. W związku z tym, należy uznać włączenie ww. badania do przeglądu wnioskodawcy za niezgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia.

Wnioskodawca argumentuje, powołując się na wytyczne NBHA z 2014 roku oraz artykuł dotyczący dostępności leczenia osteoporozy w Polsce z 2015 roku, iż „do rozpoznania osteoporozy po 50. roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn upoważnia stwierdzenie któregokolwiek z poniższych kryteriów:

- uzyskany metodą DXA wskaźnik T < -2,5, niezależnie od obecności złamań,
- wystąpienie złamaniaiskoenergetycznego bliższego końca kości udowej, bez konieczności oznaczenia BMD i wskaźnika T metodą DXA,
- wystąpienie złamaniaiskoenergetycznego kręgu, bliższego końca kości ramiennej, miednicy i – w niektórych przypadkach – dalszego końca kości promieniowej, przy wykazaniu osteopenii lub osteoporozy metodą DXA (pomiar BMD kręgosłupa lub szyjki kości udowej),
- określenie 10-letniego ryzyka złamań (niezależnie od obecności złamań) z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie > 10%”.

Należy jednak zauważyć, iż wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia włączenia badania DEFEND w oparciu o wymienione kryteria. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do badania (osteopenia wg T-score, brak złamań po 25 r.ż.), jedyną możliwość spełnienia ww. kryteriów stanowi ryzyko złamań wg FRAX. Analiza charakterystyki badanych pacjentek wskazuje jednak, iż również to kryterium nie zostało spełnione. Wobec powyższego analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko wobec niezasadności włączenia przez wnioskodawcę do przeglądu badania DEFEND. Wobec powyższego w niniejszej AWA nie przedstawiono wyników tego badania.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>FREEDOM</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>RCT wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D PLC + Ca + wit. D <p><u>Liczebność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN= 3902 PLC = 3906 <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 lata</p> <p><u>Okres obserwacji fazy przedłużonej:</u> 5 lat</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 60-90 lat; wskaźn k T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze < -2,5; przebyta menopauza; kobiety przyjmujące doustne bisfosfoniany przez < 3 lata mogły zostać włączone do badania po 12-mies. okresie washout. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> współistniejące stany zdrowotne mogące zmieniać metabolizm kości; stosowanie bisfosfonianów p.o. przez > 3 lata; stosowanie bisfosfonianów i.v., fluorku lub strontu w leczeniu osteoporozy w ciągu ostatnich 5 lat; stosowanie parathormonu lub jego pochodnych, kortykosteroidów, HTZ, SERM, tibalonu, kalcytoniny, kalcytriolu w ciągu 6 tyg. przed włączeniem do badania; BMD (wskaźnik T) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze < -4,0; wcześniejsze poważne złamanie kręgowe (albo >2 umiarkowane złamania kręgowe); poziom 25-hydroxywitaminy D < 12 ng/ml 	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z nowymi złamaniami kręgowymi <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego złamania pozakręgowego; czas do pierwszego złamania biodra; nowe kliniczne złamania kręgowe; wielokrotne (≥2) nowe złamania kręgowe; bezpieczeństwo
<p>DIRECT</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Daiichi Sankyo Co.,Ltd.</p>	<p>RCT wieloośrodkowe, (Japonia), podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D PLC + Ca + wit. D <p><u>Liczebność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN = 500 PLC = 511 <p><u>Okres obserwacji:</u> 2 lata</p> <p><u>Okres obserwacji fazy przedłużonej:</u> 12 m-cy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z osteoporozą: kobiety po menopauzie oraz mężczyźni; wiek ≥50 lat; 1-4 wcześniejsze złamania kręgowe wskaźn k T <-1,7 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub <-1,6 w biodrze <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność >2 umiarkowanych złamań kręgowych lub ≥1 ciężkie złamanie kręgowe; nadczynność lub niedoczynność przytarczyc, hipokalcemia lub hiperkalcemia; RZS, choroba Pageta; wcześniejsza terapia bisfosfonianami >3 lata, jeżeli stosowano bisfosfoniany przez <3 lata to pacjent mógł być włączony do badania, jeżeli otrzymywał je <2 tygodnie lub nie stosował ich na 6 mies. przed kwalifikacją do badania; stosowanie SERM, kalcytoniny, HTZ, lub teryparatydu w ciągu 6 tyg. przed badaniem; poziom kreatyniny ≥2 mg/dL, poziom AST ≥80IU/L lub ALT ≥90IU/L; inne stany powodujące brak możliwości wzięcia udziału w badaniu. 	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nowe lub pogarszające się złamania kręgowe i pozakręgowe w ciągu 24 m-cy <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana BMD kręgosłupa lędźwiowego, biodra, szyjki kości udowej oraz 1/3 dystalnej części kości promieniowej; zmiana poziomu markerów obrotu kostnego; bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>McClung 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>RCT wieloośrodkowe (USA), podwójnie zaślepione.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D PLC + Ca + wit. D <p><u>Liczebność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN = 47 PLC = 46 <p><u>Okres obserwacji:</u> 4 lata</p> <p><u>Okres obserwacji fazy przedłużonej:</u> 4 lata</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety po menopauzie <80 lat; wskaźn k T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od -1,8 do -4,0 lub od -1,8 do -3,5 w biodrze lub szyjce kości udowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia: <ul style="list-style-type: none"> bisfosfonianami (12 mies. przed badaniem), fluorkiem (24 mies. przed badaniem); t bolonem, parathormonem lub jego pochodnymi, GKS, sterydami anabolicznymi lub testosteronem (6 mies. przed badaniem); estrogenami, SERM, kalcytoniną, kalcytriolem (3 mies. przed badaniem); nadczynność lub niedoczynność przytarczyc, tarczycy; hipokalcemia; RZS, choroba Pageta, osteomalacja; klirens kreatyniny < 35 ml/min; zespół złego wchłaniania; złamanie kości długiej (ostatnie 6 m-cy); >1 złamanie kręgowe I stopnia; złamanie osteoporotyczne w ostatnich 2 latach; brak możliwości pomiaru BMD. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> procentowa zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po 12 m-cach <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa BMD wzgl. wart. początkowej w obrębie kości udowej, szyjki kości udowej, całego ciała (z wyjątkiem głowy), trzeciej dystalnej części k. promieniowej; zmiana poziomu markerów obrotu kostnego; bezpieczeństwo
<p>Nakamura 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>RCT wieloośrodkowe (Japonia), podwójnie zaślepione.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D PLC + Ca + wit. D <p><u>Liczebność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN = 54 PLC = 55 <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 m-cy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku ≤80 lat; wskaźn k T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa od -2,5 do -4,0 lub wskaźn k T w biodrze lub w szyjce kości udowej od -2,5 do -3,5; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> doustne bisfosfoniary, parathormon lub jego pochodne w ciągu ostatniego roku; kalcytonina, kalcytriol, maksacalcytol, falekalcytriol, alfakalcydol (ostatnie 3 m-ce); hipokalcemia; >2 umiarkowane złamania kręgow lub ≥1 ciężkie złamania kręgowe. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po 12 m-cach <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana BMD biodra, kości promieniowej, złamania kręgowe, zmiana poziomu markerów obrotu kostnego
<p>Seeman 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>RCT wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D PLC + Ca + wit. D ALN (p.o.) 70 mg QW + Ca + wit. D <p><u>Liczebność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN = 83 PLC = 82 ALN = 82 <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 m-cy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kobiety w wieku 50–70 lat; wskaźn k T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze od -2,0 do -3,0; możliwość wykonania badania HR-pQCT (XtremeCT) przynajmniej jednego nadgarstka. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> złamanie z powodu kruchości kości po 50 r.ż.; deformacja kręgosłupa o charakterze od umiarkowanego do ciężkiego; poziom 25-hydroxywitaminy D < 12 ng/ml, stany modyfikujące metabolizm kostny; przeciwwskazanie do stosowania alendronianu; wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów i.v., fluoru (oprócz zabiegów stomatologicznych), ranelinianu strontu; stosowanie bisfosfonianów przez okres w sumie co najmniej 3 mies., lub przez okres co najmniej 1 mies., w ciągu ostatniego roku; stosowanie bisfosfonianów w okresie 3 mies. od randomizacji; stosowanie PTH lub pochodnej PTH w ciągu ostatniego roku; stosowanie leków wpływających na odtwarzanie lub gęstość kości w ciągu 3 mies. od randomizacji. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie określono <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wolumetrycznych i geometrycznych parametrów kości piszczelowej oraz kości promieniowej; zmiana poziomu markerów obrotu kostnego; bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ADAMO</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>RCT wieloośrodkowe, międzynarodowe (Ameryka Płn. i Europa), podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN (s.c.) 60 mg Q6M + Ca + wit. D PLC + Ca + wit. D <p><u>Liczebność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEN = 121 PLC = 121 <p><u>Okres obserwacji</u> 12 m-cy</p> <p><u>Okres obserwacji fazy przedłużonej:</u> 12 m-cy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku 30-85 lat; wskaźnik T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w obrębie szyjki kości udowej od -3,5 do -2,0; wcześniejsze poważne złamanie oraz wskaźnik T w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w obrębie szyjki kości udowej od -3,5 do -1,0; co najmniej 2 kręgi lędźwiowe, 1 kość udowa i 1 przedramię możliwe do oceny w oparciu o metodę DXA. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥1 ciężkie lub >1 umiarkowane złamanie kręgu widoczne podczas RTG kręgosłupa; jakiegokolwiek złamanie kręgu lub złamanie kliniczne w ciągu 6 mies. przed badaniem; choroba wpływająca na metabolizm kości; poziom 25-hydroksywitami D <20 ng/ml; terapia bisfosfonianami przez łączny czas co najmniej 3 mies. w okresie 2 lat przed badaniem lub przez czas ≥1 mies. w okresie 12 mies. przed badaniem lub 3 mies. przed randomizacją; stosowanie sterydów anabolicznych lub testosteronu, GKS, kalcytoniny, kalcytriolu, pochodnych wit. D i innych substancji mających wpływ na kości w okresie 3 mies. przed badaniem. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa BMD kręgosłupa lędźwiowego w ciągu 12 m-cy <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa BMD biodra, szyjki kości udowej, krętarza oraz 1/3 długości kości promieniowej, zmiana poziomu markerów obrotu kostnego; bezpieczeństwo.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wszystkie prace włączone do AKL wnioskodawcy zostały opisane jako randomizowane próby kliniczne. Badania FREEDOM oraz Seeman 2010 oceniono na 5/5 punktów w skali Jadad, pracę McClung 2006 i ADAMO na 4/5 punktów (brak opisu metody zaślepienia) natomiast prace Nakamura 2012 i DIRECT oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad (brak opisu metody randomizacji i zaślepienia). W opinii analityków Agencji ocena badań przez wnioskodawcę jest właściwa. We wszystkich omawianych próbach klinicznych podano informację o liczbie pacjentów utraconych z badania.

We wszystkich badaniach testowano hipotezę superiority, co jest podejściem prawidłowym, biorąc pod uwagę, że interwencję porównywano z placebo. Zastosowaną analizą wyników była zmodyfikowana analiza ITT. Analizowanie wyników w grupach innych niż utworzone wyjściowo przez randomizację nie zostało w pełni uzasadnione. W publikacjach nie omówiono jaki wpływ ma nieuwzględnienie wyników tych pacjentów na wiarygodność wyników końcowych i ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Zmodyfikowana analiza ITT w większości badań dotyczyła włączenia pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku lub/i u których wykonano przynajmniej jedno badanie densytometryczne lub ocenę radiologiczną. W opinii Analityków analiza ITT jest podejściem bardziej pragmatycznym dokładniej odzwierciedlającym efekt populacyjny stosowania interwencji w codziennej praktyce. W celu oceny wiarygodności wyników autorzy powinni omówić jakie znaczenie dla ryzyka wprowadzenia błędu systematycznego ma wykluczenie pacjentów po randomizacji, u których nie zastosowano leczenia.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- „Nie odnaleziono badań dla populacji, której charakterystyka dokładnie odpowiadałaby populacji docelowej. Tym niemniej zidentyfikowane prace w dużym stopniu pokrywają się z proponowanym zakresem populacji docelowej niniejszej analizie, a ponadto analiza warstwowa wskazuje, że efekty terapeutyczne obserwowane w populacji ogólnej badań są spójne i nie zależą od obecności innych czynników ryzyka. Innymi słowy nie ma podstaw do wskazywania subpopulacji, które odnosiłyby większe (lub mniejsze) korzyści niż te obserwowane w populacji docelowej.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- W opinii Analityków pewnym ograniczeniem analizy jest jakość badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy. Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji i/lub zaślepienia (DIRECT, Nakamura 2012, McClung 2006, ADAMO). W opinii analityków nie wydaje się jednak, aby braki te w sposób istotny wpływały na uzyskiwane wyniki w populacji kobiet ponieważ dotyczyły one badań na małych próbach w porównaniu z liczbą uczestniczek w badaniu FREEDOM. W

przypadku badania dotyczącego skuteczności denosumabu w leczeniu osteoporozy u mężczyzn należy pamiętać, iż brak informacji o metodzie zaślepienia dotyczy w tym przypadku jedyne go dostępnego badania RCT.

- Należy zwrócić uwagę, iż w badaniach McClung 2006 oraz Seeman 2010 kwalifikowano kobiety zarówno z osteoporozą jak i osteopenią, co skutkuje wysokimi średnimi wskaźnikami T-score (odpowiednio -2,2 oraz -2,4 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, oraz -1,4 BKKU w obydwu badaniach). Dodatkowo w badaniach tych wykluczano pacjentki ze złamaniami osteoporotycznymi. W publikacjach nie podano dokładnego odsetka pacjentek z osteoporozą i osteopenią. Należy mieć jednak na uwadze, że badania te obejmowały nieliczną grupę chorych w związku z czym ich wpływ na ogólne wnioski z analizy jest niewielki.
- W opinii Analityków należy zwrócić uwagę, iż głównym celem prób klinicznych Nakamura 2012, Seeman 2010, McClung 2006 oraz ADAMO była ocena zmian gęstości mineralnej kości. W badaniach tych dane dotyczące wystąpienia złamań były oceniane głównie w ramach analizy bezpieczeństwa, w związku z czym sposób ich raportowania może wiązać się z ryzykiem błędu raportowania.
- Ograniczeniem badania ADAMO może być również imputacja danych (metoda LOCF) z ostatniej obserwacji w sytuacji gdy takie dane zostały utracone (dot. m.in. pacjentów, utraconych z „follow-up” lub wyłączonych przed wystąpieniem punktu końcowego). Obciążenie wynikające z zastosowania tej metody może przenosić się na końcowy efekt analizy i powodować przeszacowanie efektu. Autorzy badania przeprowadzili jednak analizę wrażliwości dla wyników bez stosowania imputacji a z zastosowaniem modelu dla powtarzanych pomiarów. Wyniki analizy wrażliwości pokrywały się z wynikami analizy pierwotnej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy analiz wnioskodawcy prezentowali wyniki dla zmiennych dychotomicznych w formie ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyk (RD). W przypadku gdy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie zamiast parametru RD prezentowano NNH lub NNT. Wyniki dla danych ciągłych przedstawiano w postaci średniej ważonej różnicy (MD). Wyniki metaanalizy dla punktów końcowych ciągłych wyrażono w formie średniej ważonej różnicy (WMD).

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

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

- „Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci średniej i błędu standardowego lub przedziału ufności, na podstawie których autorzy niniejszej analizy obliczyli wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości p / przedziału ufności i średniej, związane jest z ryzykiem błędu oszacowania.
- Dla niektórych punktów końcowych (głównie poziom BMD) w badaniach wyniki prezentowano jedynie w formie graficznej, bez podania wartości liczbowych w treści publikacji. W takich przypadkach autorzy analizy odczytali wyniki z wykresów. Aczkolwiek w przypadku, gdy wykresy cechowały się niską jakością lub małą precyzją, rezygnowano z odczytywania wartości, gdyż wiązałoby się to ze zbyt dużym ryzykiem błędu odczytu.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- W opinii analityków Agencji należy zwrócić uwagę na heterogeniczność włączonych do przeglądu badań. W szczególności dotyczyła ona znacznych różnic w okresach obserwacji (od 12 do 48 m-cy) oraz charakterystyk badanych populacji (występowanie osteopenii, wcześniejszych złamań, wcześniejszego leczenia przeciwosteoporotycznego).
- Analitycy Agencji zidentyfikowali drobne błędy w obliczeniach wnioskodawcy – dla badania FREEDOM w zakresie występowania nowych lub pogarszających się złamań kręgowych wnioskodawca przedstawił wynik OR, zamiast RR, jak wskazywałby to opis z tabeli. W AWA analitycy przedstawili wyniki dla RR.
- Dodatkowo, mimo, iż w AKL wnioskodawcy zadeklarowano, że w przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą random effect model, zaś w innych przypadkach ($p \geq 0,1$) metodą fixed effect model, to dla wyników metaanalizy RD, w zakresie nowych złamań kręgowych, nowych lub pogarszających się złamań kręgowych a także klinicznych złamań kręgowych, przy wartościach $p < 0,1$ zastosowano model efektów stałych. W opinii analityków Agencji oszacowanie wyników dla części punktów końcowych w oparciu o model efektów stałych, a dla innych w oparciu o model losowy nie jest właściwe. Wnioskodawca stosując model efektów stałych przyjął

pewne założenie o różnicach w skuteczności i bezpieczeństwie między poszczególnymi badaniami, w związku z czym, w opinii analityków Agencji, wnioskodawca powinien dokonać pozostałych oszacowań konsekwentnie w oparciu o to założenie.

Ponadto, obecnie uznaje się, że podejście wykorzystujące wyłącznie wynik testu heterogeniczności w celu wyboru modelu do przeprowadzenia metaanalizy, nie jest właściwe (Borenstein 2009). Stanowisko takie wskazano również w Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions. Biorąc pod uwagę powyższe, a także argumenty wskazane w publikacji Borenstein 2007 (tj. przy niewielkiej ilości badań włączanych do metaanalizy, jedyną wykonalną opcją jest zastosowanie modelu efektów stałych), analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić wyniki przy zastosowaniu modelu efektów stałych.

Dodatkowo, w zakresie nowych złamań kręgowych, a także w analizie bezpieczeństwa (ZN ogółem, związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, wycofanie z badania ogółem, wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane takie jak ból głowy, kończyn, pleców, stawów, grypa, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok przynosowych, a wśród SAE: nowotwory, występowanie infekcji) w niniejszej AWA przedstawiono wyniki z pominięciem efektów uzyskanych w badaniu DEFEND (patrz rozdz. 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia – Uwagi analityków Agencji).

- Dla wyników poszczególnych badań, w których określone punkty końcowe nie wystąpiły u żadnego z pacjentów wnioskodawca obliczył wskaźnik RR. Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions obliczenie wskaźnika RR czy OR przy braku zdarzeń w obu grupach nie jest możliwe (dzielenie przez 0), jednakże w takich sytuacjach rozwiązanie stanowi metoda, gdzie zwyczajowo dodaje się wielkość $\frac{1}{2}$ do każdej komórki tabeli 2×2 . W przypadku metaanaliz jednak, brak zdarzeń w obu grupach (lub wystąpienie zdarzenia u wszystkich pacjentów) nie dostarcza informacji na temat względnego prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia i wynik takiego badania jest w metaanalizie automatycznie pomijany.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badań dla populacji kobiet

Do analizy obejmującej populację kobiet, wnioskodawca włączył 6 badań, w tym 1 badanie (DIRECT), które obejmowało populację mieszaną (w zakresie płci), jednakże z uwagi na fakt, że odsetek kobiet włączonych do badania był bardzo wysoki ($\geq 95\%$), całe badanie zostało zakwalifikowane jako obejmujące populację kobiet.

Poniżej przedstawiono wyniki badań analizy skuteczności w zakresie występowania złamań dla najdłuższych okresów obserwacji. Inne wyniki (krótsze okresy obserwacji, zmiana BMD) dostępne są w AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – występowanie złamań

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		DEN	PLC		
Złamania osteoporotyczne					
FREEDOM	36	312/3902 (8)	518/3906 (13)	0,60 (0,53; 0,69)	-0,05 (-0,07; -0,04)
Osteoporotyczne złamania kliniczne					
FREEDOM	36	265/3902 (7)	373/3906 (10)	0,71 (0,61; 0,83)	-0,03 (-0,04; -0,02)
Nowe złamania kręgowe					
FREEDOM	36	86/3702 (2)	264/3691 (7)	0,32 (0,26; 0,41)	-0,05 (-0,06; -0,04)
Nakamura 2012	12	0/54 (0)	0/55 (0)	-	0,00 (-0,04; 0,04)
DIRECT	24	10/472 (2)	41/480 (9)	0,25 (0,13; 0,49)	-0,06 (-0,09; -0,04)
Metaanaliza	12 – 36	96/4228 (2)	305/4226 (7)	0,31 (0,25; 0,39)	-0,05 (-0,06; -0,04)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		DEN	PLC		
Występowanie nowych lub pogarszających się złamań kręgowych					
FREEDOM	36	94/3902 (2)	285/3906 (7)	0,35 (0,28; 0,44)	-0,05 (-0,06; -0,04)
Nakamura 2012	12	0/54 (0)	0/55 (0)	-	0,00 (-0,04; 0,04)
DIRECT	24	17/472 (4)	49/480 (10)	0,35 (0,21; 0,60)	-0,07 (-0,10; -0,03)
Metaanaliza	12 – 36	111/4228 (3)	334/4441 (8)	0,35 (0,28; 0,43)	-0,05 (-0,06; -0,04)
Kliniczne złamania kręgowo					
FREEDOM	36	29/3902 (<1)	92/3906 (2)	0,32 (0,21; 0,48)	-0,02 (-0,02; -0,01)
Wielokrotne złamania kręgowo (≥2)					
FREEDOM	36	23/3702 (<1)	59/3691 (1)	0,39 (0,24; 0,63)	-0,01 (-0,02; -0,01)
Złamania pozakręgowo					
FREEDOM	36	238/3902 (6)	293/3906 (8)	0,81 (0,69; 0,96)	-0,01 (-0,03; -0,003)
DIRECT	24	19/472 (4)	20/480 (4)	0,97 (0,52; 1,79)	-0,001 (-0,03; 0,02)
Metaanaliza	24 – 36	247/4374 (6)	313/4386 (7)	0,82 (0,70; 0,97)	-0,01 (-0,02; -0,00)
Złamania biodra					
FREEDOM	36	26/3902 (<1)	43/3906 (1)	0,61 (0,37; 0,98)	-0,004 (-0,01; -0,00)
DIRECT	24	0/472 (0)	2/480 (1)	0,20 (0,01; 4,23)	-0,004 (-0,01; 0,003)
Metaanaliza	24 – 36	26/4374 (<1)	45/4386 (1)	0,58 (0,36; 0,94)	-0,004 (-0,01; -0,00)
Złamania nadgarstka					
FREEDOM	36	90/3902 (2)	107/3906 (3)	0,84 (0,64; 1,11)	0,00 (-0,01; 0,003)

Wyniki badań wykazały, że w populacji kobiet (dla 36-miesięcznego okresu obserwacji) stosowanie denosumabu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych oraz osteoporotycznych złamań klinicznych.

We wszystkich analizowanych badaniach odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami w zakresie występowania nowych złamań kręgowych na korzyść ocenianej interwencji. Dodatkowo, w badaniu Nakamura 2012, w żadnej z badanych grup nie odnotowano wystąpienia nowych lub pogarszających się złamań kręgowych. Wyniki metaanalizy dotyczące tych złamań wykazały, że stosowanie denosumabu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ich wystąpienia.

W badaniu FREEDOM wykazano, że DEN w porównaniu z PLC istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznych złamań kręgowych, ryzyko występowania wielokrotnych (≥ 2) złamań kręgowych, a także zmniejsza ryzyko występowania złamań pozakręgowych.

W badaniu FREEDOM wykazano, że stosowanie denosumabu istotnie zmniejsza ryzyko złamań biodra w porównaniu z placebo: RR = 0,61 (95% CI: 0,37; 0,98). Wyniki badania DIRECT w populacji z wcześniejszymi złamaniami nie były w tym zakresie istotne statystycznie. Występowanie złamań nadgarstka raportowano wyłącznie w badaniu FREEDOM – nie stwierdzono IS różnic pomiędzy DEN a PLC, wskaźnik RR = 0,84 (95% CI: 0,64; 1,11).

Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki z przedłużonych analiz badań FREEDOM, McClung 2006 oraz DIRECT. W badaniu FREEDOM, w 5. roku przedłużenia (łącznie okres leczenia DEN = 8 lat) wskazano, że ryzyko nowych złamań kręgowych wynosiło 5,5%, zaś ryzyko złamań pozakręgowych w fazie kontynuacji wynosiło 6,6%. W przedłużonej analizie badania McClung 2006 złamania raportowano tylko w ramach analizy bezpieczeństwa. Złamania osteoporotyczne w trakcie fazy przedłużonej (4 lata) odnotowano ogółem u 9 (4,5%) uczestniczek badania. W ramach przedłużenia badania DIRECT dla okresu faza RCT + przedłużenie (1-3 lata) skumulowane ryzyko nowych złamań kręgowych: wyniosło 2,5%, skumulowane ryzyko nowych i pogarszających się złamań pozakręgowych: 3,8%, złamań pozakręgowych: 5,1%, poważnych złamań pozakręgowych: 2,1%.

Wyniki badań dla populacji mężczyzn

Do analizy obejmującej populację mężczyzn wnioskodawca włączył jedno badanie (ADAMO), w którym uczestniczyli pacjenci zarówno z, jak i bez wcześniejszego występowania złamań. Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie złamań. Inne wyniki (zmiany BMD) dostępne są w AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – występowanie złamań

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		DEN	PLC		
Złamania kliniczne	12	1/120 (<1)	2/120 (2)	0,50 (0,05; 5,44)	-0,01 (-0,04; 0,02)
Nowe złamania kręgowce		0/120 (0)	1/120 (<1)	0,33 (0,01; 8,10)	-0,01 (-0,03; 0,01)

W populacji mężczyzn, w badaniu ADAMO nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DEN a PLC, odnośnie występowania złamań klinicznych oraz nowych złamań kręgowych.

W ramach przedłużenia badania ADAMO o kolejne 12 miesięcy terapii DEN u 4% pacjentów odnotowano wystąpienie złamań klinicznych, u 2% odnotowano osteoporotyczne złamania kliniczne. Nie odnotowano przypadków wystąpienia nowych złamań kręgowych oraz nietypowych złamań kości udowej.

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwaPopulacja kobiet**Tabela 13. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji kobiet z osteoporozą**

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		DEN	PLC		
Zgony					
FREEDOM	36	62/3886 (2)	78/3876 (2)	0,79 (0,57; 1,10)	0,00 (-0,01; 0,00)
McClung 2006	12	0/47 (0)	0/46 (0)	-	0,00 (-0,04; 0,04)
DIRECT	24	5/475 (1)	5/481 (1)	1,01 (0,30; 3,48)	0,00 (-0,01; 0,01)
Metaanaliza	12 – 36	67/4408 (2)	83/4568 (2)	0,81 (0,59; 1,11)	-0,00 (-0,01; 0,00)
Zdarzenia niepożądane ogółem					
FREEDOM	36	3605/3886 (93)	3607/3876 (93)	1,0 (0,98; 1,01)	-0,00 (-0,01; 0,01)
McClung 2006	48	39/47 (82)	41/46 (89)	0,93 (0,79; 1,10)	-0,06 (-0,20; 0,08)
Seeman 2010	12	76/83 (92)	78/83 (94)	0,97 (0,89; 1,06)	-0,02 (-0,10; 0,05)
DIRECT	24	448/475 (94)	446/481 (93)	1,02 (0,98; 1,05)	0,02 (-0,02; 0,05)
Nakamura 2012	12	47/54 (87)	49/54 (91)	0,96 (0,84; 1,10)	-0,04 (-0,16; 0,08)
Metaanaliza	12 – 48	4215/4545 (93)	4221/4540 (93)	1,00 (0,99; 1,01)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
Seeman 2010	12	26/83 (31)	32/83 (39)	0,81 (0,53; 1,23)	-0,07 (-0,22; 0,07)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem					
FREEDOM	36	1004/3886 (26)	972/3876 (25)	1,03 (0,95; 1,11)	0,01 (-0,01; 0,03)
McClung 2006	48	5/47 (11)	5/46 (11)	0,98 (0,30; 3,16)	-0,00 (-0,13; 0,12)
Seeman 2010	12	2/83 (2)	5/83 (6)	0,40 (0,08; 2,00)	-0,04 (-0,10; 0,02)
DIRECT	24	18/164 (11)	9/165 (5)	2,01 (0,93; 4,35)	-0,00 (-0,05; 0,04)
Nakamura 2012	12	4/54 (7)	4/54 (7)	1,00 (0,26; 3,79)	0,00 (-0,10; 0,10)
Metaanaliza	12 – 48	1081/4545 (24)	1054/4540 (23)	1,02 (0,95; 1,10)	0,01 (-0,01; 0,02)

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		DEN	PLC		
Wycofanie z badania ogółem					
FREEDOM	36	630/3902 (16)	700/3906 (18)	0,90 (0,82; 0,99)	-0,02 (-0,03; 0,00)
McClung 2006	48	8/47 (17)	17/46 (37)	0,73 (0,28; 1,95)	-0,20 (-0,38; -0,02)
Seeman 2010	12	9/83 (11)	8/82 (10)	1,11 (0,45; 2,74)	0,01 (-0,08; 0,10)
DIRECT	24	86/500 (17)	95/511(19)	0,93 (0,71; 1,21)	-0,01 (-0,06; 0,03)
Nakamura 2012	12	6/56 (11)	5/57 (9)	1,22 (0,40; 3,77)	0,02 (-0,09; 0,13)
Metaanaliza	12 – 48	739/4588 (16)	825/4602 (18)	0,90 (0,82; 0,98)	-0,02 (-0,03; 0,00)
Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych					
FREEDOM	36	93/3886 (2)	81/3876 (2)	1,15 (0,85; 1,54)	0,00 (-0,00; 0,01)
McClung 2006	48	1/47 (2)	2/46 (4)	0,49 (0,05; 5,21)	-0,02 (-0,09; 0,05)
Seeman 2010	12	1/83 (1)	1/83 (1)	1,00 (0,06; 15,72)	0,00 (-0,03; 0,03)
DIRECT	24	5/475 (1)	2/481 (<1)	2,53 (0,49; 12,98)	0,01 (-0,00; 0,02)
Nakamura 2012	12	3/56 (5)	2/57 (4)	1,53 (0,27; 8,79)	0,02 (-0,06; 0,09)
Metaanaliza	12 – 48	103/4547 (2)	88/4543 (2)	1,17 (0,88; 1,55)	0,00 (-0,00; 0,01)
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych					
FREEDOM	36	192/3886 (5)	202/3876 (5)	0,95 (0,78; 1,15)	-0,00 (-0,01; 0,01)
DIRECT	24	23/475 (5)	31/481 (6)	0,75 (0,44; 1,27)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Metaanaliza	24 – 36	215/4361 (5)	233/4357 (5)	0,92 (0,77; 1,10)	-0,00 (-0,01; 0,01)

Zgony raportowano w 3 badaniach. W badaniach FREEDOM i DIRECT odsetek zgonów był bardzo niski i nie wystąpiły istotne statystycznie różnice między grupami. W badaniu McClung 2006 nie odnotowano zgonów.

W żadnym z omawianych badań nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem ryzyka występowania ZN ogółem, ZN związanych z leczeniem oraz liczbie pacjentów wycofanych z badań z powodu wystąpienia ZN. Istotnie statystycznie różnice w liczbie pacjentów wycofanych z badań uzyskano w badaniu FREEDOM oraz w metaanalizie przeprowadzonej dla tego punktu końcowego.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki metaanaliz dla odsetka pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane, odnotowane we włączonych do analizy badaniach klinicznych.

Tabela 14. Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji kobiet z osteoporozą – wyniki metaanaliz

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		DEN	PLC		
Szczegółowe zdarzenia niepożądane					
Infekcje	12 – 36	2413/4498 (54)	2451/4494 (55)	0,98 (0,95; 1,02)	0,00 (-0,00; 0,002)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	12 – 36	250/659 (38)	244/664 (37)	1,03 (0,90; 1,19)	0,01 (-0,04; 0,06)
Ból głowy	12 – 24	15/184 (8)	20/183 (11)	0,75 (0,39; 1,41)	-0,03 (-0,09; 0,03)
Ból kończyn	12 – 24	15/130 (11)	14/129 (11)	1,06 (0,54; 2,11)	0,01 (-0,07; 0,08)
Ból pleców	12 – 24	20/184 (11)	18/183 (10)	1,11 (0,60; 2,02)	0,01 (-0,05; 0,07)
Ból stawów	12 – 24	14/130 (11)	19/129 (15)	0,73 (0,38; 1,39)	-0,04 (-0,12; 0,04)
Grypa	12 – 24	23/130 (18)	16/129 (12)	1,43 (0,79; 2,57)	0,05 (-0,03; 0,14)
Zakażenie dróg moczowych	12 – 24	5/47 (10)	0/46 (0)	10,77 (0,61; 189,39)	0,11 (0,1; 0,20)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	12 – 24	13/101 (13)	14/100 (14)	0,92 (0,46; 1,86)	-0,01 (-0,11; 0,08)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		DEN	PLC		
Zaparcia	12 – 24	15/83 (18)	12/83 (14)	1,25 (0,62; 2,51)	0,04 (-0,08; 0,15)
Nowotwory	12 – 36	196/4361 (4)	177/4357(4)	1,11 (0,91; 1,35)	0,00 (-0,00; 0,01)
Wyprysk (egzema)	12 – 36	192/4415 (4)	151/4411 (3)	1,17 (0,63; 2,17)	0,00 (-0,03; 0,03)
Zapalenie zatok przynosowych	12 – 24	3/47 (6)	3/46 (6)	0,98 (0,21; 4,60)	-0,00 (-0,10; 0,10)
Kontuzja	12	5/101 (5)	10/100 (10)	0,50 (0,18; 1,39)	-0,05 (-0,12; 0,02)
Niestrawność	12	8/130 (6)	10/129 (8)	0,79 (0,32; 1,95)	-0,02 (-0,08; 0,05)
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane					
Infekcje	12 – 36	160/4197 (4)	139/4192 (3)	1,15 (0,92; 1,44)	0,00 (-0,00; 0,01)
Nowotwory		152/4415 (3)	135/4420 (3)	1,13 (0,90; 1,42)	0,00 (-0,00; 0,01)
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego		192/4361 (4)	185/4357(4)	1,04 (0,85; 1,26)	0,002 (-0,01; 0,01)

Zgodnie z wynikami metaanaliz dla odsetka poszczególnych zdarzeń niepożądanych między grupą przyjmującą DEN, a grupą przyjmującą PLC nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Populacja mężczyzn

Tabela 15. Liczba zdarzeń niepożądanych w populacji mężczyzn – badanie ADAMO

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)
		DEN	PLC		
Zgony	12	1/120 (<1%)	1/120 (<1%)	1,00 (0,06; 15,80)	0,00 (-0,02; 0,02)
ZN ogółem		86/120 (72%)	84/120 (70%)	1,02 (0,87; 1,20)	0,02 (-0,10; 0,13)
Ciężkie ZN ogółem		11/120 (9%)	10/120 (8%)	1,10 (0,49; 2,49)	0,01 (-0,06; 0,08)
Wycofanie z badania ogółem		10/121 (8%)	4/121 (3%)	2,50 (0,81; 7,75)	0,05 (-0,01; 0,11)
Wycofanie z badania z powodu ZN		3/121 (2%)	0/121 (0%)	7,00 (0,37; 134,08)	0,02 (-0,01; 0,06)
Przerwanie terapii z powodu ZN		4/120 (3%)	0/120 (0%)	9,00 (0,49; 165,35)	0,03 (-0,00; 0,07)

W badaniu ADAMO w populacji mężczyzn z osteoporozą nie stwierdzono żadnych istotnie statystycznych różnic pod względem ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą DEN, a grupą PLC.

Analiza bezpieczeństwa w przedłużonych okresach obserwacji

FREEDOM

W publikacji Papapoulos 2015 przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla badania FREEDOM w przedłużonym okresie obserwacji (do 8 lat po rozpoczęciu terapii). Poniżej przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat (> 0,2%) w obydwu grupach (kontynuacja DEN, zmiana z PLC na DEN).

Tabela 16. Liczba ZN na 100-pacjento-lat w przedłużonym badaniu FREEDOM

Punkt końcowy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	Rok 7	Rok 8
DEN → DEN		DEN faza randomizacji (lata 1-3) → DEN faza przedłużona (lata 4-8)						
Liczba pacjentów	N=3879	N=3682	N=3487	N=2343	N=2244	N=2067	N=1867	N=1742
ZN ogółem	188,5	154,9	131,6	134,8	116,9	114,2	120,8	106,3
Infekcje	37,7	31,9	31	30,3	26,8	27,5	28,9	26,9
Nowotwory	1,8	1,5	2,2	2	2,4	2	2,7	1,7
Egzema	1,6	1,1	0,9	1	1,3	1	0,7	0,7
Hipokalcemia	0	0	0	0	<0,1	0	<0,1	0
Zapalenie trzustki	<0,1	<0,1	<0,1	0	<0,1	0,2	<0,1	0,1

Punkt końcowy	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6	Rok 7	Rok 8
Ciężkie ZN ogółem	11,8	11,2	12	10,8	13	12,3	15,4	11,3
Infekcje	1,5	1,6	1,6	1,3	1,2	1,7	2,4	1,2
Zapalenie tkanki podskórnej	0,1	<0,1	0,2	<0,1	<0,1	0,1	0	0,2
ZN powodujące zgon	0,6	0,6	0,7	0,4	0,8	0,9	1,3	0,7
Martwica kości szczęki	0	0	0	0	0	0,2	<0,1	0
Atypowe złamanie kości udowej	0	0	0	0	0	0	<0,1	0
PLC → DEN PLC faza randomizacji (lata 1-3) → DEN faza przedłużona (lata 4-8)								
Liczba pacjentów	N=3883	N=3687	N=3454	N=2206	N=2105	N=1965	N=1756	N=1646
ZN ogółem	189,5	156,3	132,8	132,1	112,3	109,8	122,5	100,1
Infekcje	38,6	33,9	31,7	30,8	27,5	26	27,6	24,7
Nowotwory	1,8	1,6	1,5	1,9	1,6	2,1	2,6	2,1
Egzema	0,8	0,5	0,6	1	0,9	1,1	1,2	1
Hipokalcemia	<0,1	0	<0,1	0,2	<0,1	0	<0,1	0,2
Zapalenie trzustki	<0,1	<0,1	0	<0,1	0	<0,1	0	0
Ciężkie ZN ogółem	11,7	11,9	10,8	12,4	12,2	12,3	12,3	12,3
Infekcje	1,1	1,4	1,4	1,6	1,5	1,1	1,6	1,3
Zapalenie tkanki podskórnej	0	0	<0,1	0	<0,1	0	<0,1	0,1
ZN powodujące zgon	0,8	0,8	1	0,9	0,6	0,5	0,7	0,8
Martwica kości szczęki	0	0	0	0	0,1	0	<0,1	0
Atypowe złamanie kości udowej	0	0	0	0	0	<0,1	0	0

McClung 2006, DIRECT i ADAMO

Przedłużoną obserwację (do 8 lat od randomizacji) przeprowadzono w badaniu McClung 2006. Do analizy włączono 200 pacjentek, z których część w fazie randomizacji i przedłużonej obserwacji po 3-4 latach przyjmowało DEN w różnych dawkach lub PLC. W okresie obserwacji obejmującym 5-8 rok wszyscy pacjenci otrzymywali DEN w dawce 60 mg/6 mies.

Wyniki z przedłużonego badania DIRECT (do 3 lat po randomizacji) oraz z przedłużonego badania ADAMO (do 24 miesięcy po randomizacji) dotyczą pacjentów stosujących DEN od rozpoczęcia terapii.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa.

Tabela 17. Liczba ZN w przedłużonych okresach obserwacji

Punkt końcowy	McClung 2006 (8 lat) n/200 (%)	DIRECT (3 lata) n/475 (%)	ADAMO (2 lata) n/111 (%)
ZN ogółem	184 (92,0)	459 (96,6)	70 (63,0)
ZN powodujące zgon	bd	9 (1,9)	1 (<1,0)
Ciężkie ZN	45 (22,5)	91 (19,2)	9 (8,1)
Infekcje	121 (60,5)	324 (68,2)	21 (19,0)
Nowotwory	24 (12,0)	15 (3,2)	1 (<1,0)
Infekcje wymagające hospitalizacji	7 (3,5)	bd	bd
Wycofanie z badania z powodu ZN	10 (5,0)	6 (1,3)	1 (<1,0)
Zgony	9 (4,5)	bd	bd
Infekcje górnych dróg oddechowych	45 (22,5)	bd	bd
Ból stawów	37 (18,5)	bd	bd
Ból pleców	25 (12,5)	bd	bd
Nadciśnienie	25 (12,5)	bd	bd

Punkt końcowy	McClung 2006 (8 lat) n/200 (%)	DIRECT (3 lata) n/475 (%)	ADAMO (2 lata) n/111 (%)
Bóle kończyn	23 (11,5)	bd	bd
Zapalenie zatok	23 (11,5)	bd	bd
Zaćma	22 (11,0)	bd	bd
Infekcja dróg moczowych	20 (10,0)	bd	bd
Wyprysk	bd	94 (19,8)	bd
Nadwrażliwość	bd	126 (26,5)	2 (2,0)
Zaburzenie naczyń	bd	bd	7 (6,3)
Zaburzenia serca	bd	bd	2 (2,0)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie poszukiwał w ramach przeglądu systematycznego badań sklasyfikowanych niżej niż badania z randomizacją (np. badań obserwacyjnych).

W opinii analityków Agencji, odnalezione przez wnioskodawcę w ramach przeglądu systematycznego badania, są najlepszymi dostępnymi źródłami informacji o skuteczności denosumabu we wnioskowanej populacji. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w kolejnym rozdziale.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Prolia

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

Tabela 18. Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania (ChPL Prolia)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często: zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych niezbyt często: zapalenie uchyłka jelita grubego, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie ucha
Zaburzenia układu nerwowego	często: rwa kulszowa
Zaburzenia oka	często: zaćma
Zaburzenia żołądka i jelit	często: zaparcia, dolegliwości brzuszne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: wyprysk, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często: Ból kończyn, bóle mięśniowo – szkieletowe rzadko: martwica kości szczęki, atypowe złamania kości udowej
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko: nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	rzadko: hipokalcemia

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

W dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem kobiet z osteoporozą pomenopauzalną u około 0,05% (2 z 4050) pacjentek stwierdzono zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/l) po podaniu produktu Prolia. Zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/l) nie zgłaszano ani w dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów

otrzymujących ablację hormonalną, ani w badaniu klinicznym III fazy kontrolowanym placebo u mężczyzn z osteoporozą.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiej, objawowej hipokalcemii, przeważnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, otrzymujących produkt Prolia. Większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Przykładami klinicznych oznak ciężkiej, objawowej hipokalcemii są m.in.: wydłużenie odstępu QT, tężyczka, drgawki i zmiany stanu psychicznego. Do objawów hipokalcemii w badaniach klinicznych z denosumabem należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenie, kurcze i skurcze mięśni.

Zakażenia skóry

W badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo całkowita częstość występowania zakażeń skóry była podobna w grupie placebo i w grupie produktu Prolia u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną [placebo (1,2%, 50 z 4041) w porównaniu z produktem Prolia (1,5%, 59 z 4050)], u mężczyzn z osteoporozą [placebo (0,8%, 1 z 120) w porównaniu z produktem Prolia (0%, 0 z 120)] oraz u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego otrzymujących ablację hormonalną [placebo (1,7%, 14 z 845) w porównaniu z produktem Prolia (1,4%, 12 z 860)]. Zakażenia skórne prowadzące do hospitalizacji zgłaszano u 0,1% (3 z 4041) kobiet z osteoporozą pomenopauzalną otrzymujących placebo w porównaniu z 0,4% (16 z 4050) kobiet otrzymujących produkt Prolia. Przypadki te dotyczyły głównie zapalenia tkanki łącznej. Zakażenia skórne zgłaszane jako ciężkie działania niepożądane były podobne w grupie placebo (0,6%, 5 z 845) oraz w grupie otrzymującej produkt Prolia (0,6%, 5 z 860) w badaniach z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego.

Martwica kości szczęki

W badaniach klinicznych z udziałem ogółem 19 521 pacjentów z osteoporozą i rakiem piersi lub gruczołu krokowego otrzymujących ablację hormonalną ONJ była rzadko zgłaszana, u 14 pacjentów, w czasie leczenia produktem Prolia.

Atypowe złamania kości udowej

W programie badań klinicznych dotyczących osteoporozy, u pacjentów leczonych produktem Prolia rzadko zgłaszano atypowe złamania kości udowej.

Przypadki zaćmy

W pojedynczym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących terapię antyandrogenową (ang. androgen deprivation therapy, ADT) obserwowano różnicę w częstości występowania zaćmy jako działania niepożądanego (4,7% w grupie denosumabu; 1,2% w grupie placebo). Różnicy takiej nie obserwowano u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną ani u mężczyzn z osteoporozą, ani u kobiet przyjmujących inhibitory aromatazy z powodu raka piersi bez przerzutów.

Zapalenie uchyłka jelita grubego

W pojedynczym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących ADT obserwowano różnicę w częstości występowania zapalenia uchyłka jako działania niepożądanego (1,2% w grupie denosumabu, 0% w grupie placebo). Częstość występowania zapalenia uchyłka była porównywalna w leczonych grupach: u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, u mężczyzn z osteoporozą oraz u kobiet przyjmujących inhibitory aromatazy w leczeniu raka piersi bez przerzutów.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt Prolia zgłaszano rzadkie przypadki nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę, obrzęk twarzy, rumień i reakcje anafilaktyczne.

Bóle mięśniowo-szkieletowe

Bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym przypadki silnego bólu, były raportowane u pacjentów otrzymujących produkt Prolia po wprowadzeniu produktu do obrotu. W badaniach klinicznych bóle mięśniowo-szkieletowe były zgłaszane bardzo często zarówno w grupie denosumabu, jak i placebo. Bóle mięśniowo-szkieletowe prowadzące do przerwania leczenia w badaniu występowały niezbyt często.

URPL

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).

MHRA

Na stronie MHRA znajduje się komunikat z dnia 26 sierpnia 2014 roku, dla pracowników ochrony zdrowia dotyczący minimalizacji ryzyka związanego z wystąpieniem martwicy kości szczęki oraz hipokalcemii. Zaleca się w nim ocenę pacjenta pod względem czynników ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki przed rozpoczęciem leczenia. U pacjentów z czynnikami ryzyka zalecana jest ocena stomatologiczna oraz działania prewencyjne z zakresu stomatologii. W celu zapobiegania wystąpieniu hipokalcemii po przyjmowaniu denosumabu zalecane jest skorygowanie już istniejącej hipokalcemii przed rozpoczęciem leczenia. Pacjenci powinni przyjmować odpowiednie dawki wapnia oraz witaminy D. Zalecane jest monitorowanie poziomu stężenia wapnia przed każdym podaniem denosumabu, w ciągu 2 tyg. od podania pierwszej dawki pacjentom z czynnikami ryzyka (ciężka niewydolność nerek, klirens kreatyniny <30 ml/min), w przypadku podejrzenia wystąpienia hipokalcemii lub jeśli nie wskazano inaczej w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii denosumabem w populacji kobiet w porównaniu do placebo oparte są głównie na jednym randomizowanym badaniu wysokiej jakości – FREEDOM (5 pkt w skali Jadad). Z uwagi na znaczną liczebność grupy badanej wnioski płynące z wyników tego badania przeważają nad pozostałymi mniej licznymi próbami klinicznymi. Populacja analizowana w niniejszym badaniu (średni wiek pacjentek 72 lat) jak również w pozostałych próbach klinicznych nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej. Warto również zwrócić uwagę na znaczny odsetek pacjentek wycofanych z badań (w badaniach DIRECT i McClung 2006 odsetek ten jest bliski 20%). Mimo, iż głównym powodem nie były działania niepożądane leku uzyskane wyniki mogą odbiegać od tych w rzeczywistości. W opinii Analityków należy mieć jednak na uwadze, iż w innych badaniach dotyczących skuteczności m.in. bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy odsetek ten był jeszcze wyższy.

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, najistotniejszym punktem końcowym, który powinien być poddany analizie są incydenty nowych złamań osteoporotycznych. W drugiej kolejności należy zwrócić uwagę na wartości BMD czy markery obrotu kostnego. Zaleca się aby czas obserwacji pacjentów w badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w osteoporozie wynosił 2 lata (EMA Guidelines). Długi okres obserwacji pozwala na zbadanie utraty zdolności zapobiegania złamaniom z powodu zmienionej struktury kostnej. Jest to istotne również z uwagi na przewlekły charakter choroby i wynikającą z tego konieczność udokumentowania efektów terapeutycznych (i ich trwałości) w dłuższym czasie. W związku z powyższym w opinii Analityków należy szczególną uwagę zwrócić na wnioski z badań długoterminowych, w których pierwszorzędownym punktem końcowym były nowe złamania osteoporotyczne.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii denosumabem w populacji mężczyzn w porównaniu do placebo oparte są na jednym randomizowanym badaniu ADAMO (4/5 pkt w skali Jadad, brak opisu metody zaślepienia). W opinii analityków Agencji do głównych ograniczeń badania należy brak analizy istotnych klinicznych punktów końcowych takich jak odsetek złamań kręgowych, pozakręgowych lub złamań biodra jako pierwszorzędownych punktów końcowych. W badaniu pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa. W związku z powyższym w analizie brak jest danych potwierdzających skuteczność w zakresie zapobiegania złamaniom w populacji mężczyzn. Należy mieć również na uwadze, że do badania włączono niezbyt liczną grupę chorych a okres obserwacji był dość krótki. W opinii Analityków

badanie ADAMO nie daje pełnego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowej terapii denosumabem w populacji mężczyzn z osteoporozą.

W zakresie profilu bezpieczeństwa denosumabu zarówno analiza danych z badań klinicznych jak również odnalezione dodatkowe informacje z raportów okresowych wykazały, że istotne z klinicznego punktu widzenia działania niepożądane takie jak martwica kości szczęki, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości przewodu słuchowego, nowotwory z powodu stosowania denosumabu występują rzadko.

U chorych kontynuujących terapię denosumabem utrzymywało się niskie ryzyko złamań kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa, biodra, szyjki kości udowej oraz kości promieniowej. Zaletą wnioskowanej technologii jest również możliwość podskórnego podania raz na pół roku, co zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń dawkowania (wysokie compliance) i tym samym na powodzenie terapii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności denosumabu (dodanego do leczenia standardowego) w porównaniu z leczeniem standardowym (wapń + wit. D) w prewencji złamań we wnioskowanym wskazaniu (osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją / przeciwwskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

Denosumab (+ leczenie standardowe) vs Leczenie standardowe (wapń + wit. D)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horizont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

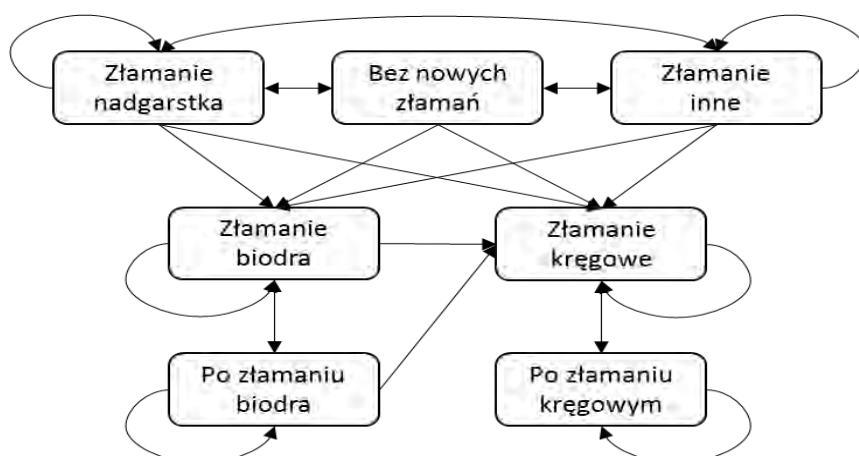
Koszty 5%, efekty 3,5%

Model

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o modele stworzone w programie Microsoft Excel. Wnioskodawca dostarczył dwa modele – model PMO (kobiety) oraz model MOP (mężczyźni).

Dostarczone modele są modelami typu Markowa, w których uwzględniono stany związane ze złamaniami (złamania biodra, kręgowo, nadgarstka, inne), zgon, oraz stan początkowy (bez nowych złamań). W modelach przyjęto długość cyklu wynoszącą 6 miesięcy (uwzględniono korektę połowy cyklu). Schemat możliwych przejść w modelach przedstawiono na rysunku poniżej (pominięto stan „zgon”).

Rysunek 1. Schemat przejść w dostarczonych modelach (PMO, MOP)



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Charakterystyka wejściowa pacjentek w modelu PMO określona została na podstawie danych z badania FREEDOM, które jest głównym badaniem rejestracyjnym leku Prolia w osteoporozie pomenopauzalnej. Dla mężczyzn w modelu MOP przyjęto, że charakterystyka wejściowa pacjentów odpowiadać będzie danym z badania ADAMO, które było jedynym włączonym przez wnioskodawcę do przeglądu systematycznego badaniem w populacji mężczyzn z osteoporozą.

Skuteczność kliniczna

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Ze uwagi na charakterystykę włączonych do przeglądu badań (wielkość populacji) wartości te są bardzo zbliżone do badania FREEDOM.

Uwzględnione w modelu wartości obejmowały względne ryzyko wystąpienia poszczególnych złamań (kliniczne złamania kręgosłupa, złamania biodra, złamania nadgarstka, złamania inne).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty leczenia złamań. W analizie nie uwzględniono kosztów występowania działań niepożądanych. Wykorzystane w analizie wnioskodawcy dane dotyczące kosztów wyznaczono w oparciu o wyniki badania OSTEOPRO 2009, opinii eksperta klinicznego, publikowane dane NFZ i MZ oraz dane wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności w zależności od wystąpienia i rodzaju złamania uwzględnione w modelu zostały przyjęte na podstawie metaanalizy odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego publikacji. Wnioskodawca odnalazł przegląd systematyczny użyteczności Si 2014, wobec czego zdecydował się na wykonanie jedynie aktualizacji tego przeglądu. Metaanalizy przeprowadzono dla wartości użyteczności uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

Tabela 19. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka początkowa pacjentów	K: 72 lata, T-score $\leq -2,16$, zł. kręg. 23,6%* M: 65 lat, T-score $\leq -1,90$, zł. kręg. 22,7%*	Kobiety: badanie FREEDOM Mężczyźni: badanie ADAMO
Skuteczność (95%CI) DEN vs PLC (zapobieganie złamaniom)	zł. kręgosłupowe 0,32 (0,21; 0,48) zł. pozakręgosłupowe 0,81 (0,69; 0,95) zł. nadgarstka 0,84 (0,64; 1,11) zł. biodra 0,58 (0,36; 0,94)	Przegląd systematyczny (analiza kliniczna wnioskodawcy)
Koszt leku Prolia z RSS / bez RSS		Wniosek refundacyjny, propozycja instrumentu dzielenia ryzyka
Koszt leczenia złamań [zł]	Tabela 37 w AE wnioskodawcy.	Badanie OSTEOPRO 2009, oszacowania wnioskodawcy
Wartości użyteczności (1 rok / kolejne lata)	osteoporoza 0,77 zł. biodra 0,56 / 0,63 zł. kręgosłupowe 0,53 / 0,69 zł. nadgarstka 0,71 / nd zł. inne 0,71 / nd	Przegląd użyteczności przeprowadzony przez wnioskodawcę

* odsetek pacjentów z wcześniejszym złamaniem kręgosłupowym

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna, populacja kobiet

Parametr	z RSS		bez RSS	
	DEN + BSC	BSC	DEN + BSC	BSC
Koszt leczenia [zł]	14 539	11 426	14 970	11 426
Koszt inkrementalny [zł]	3 113		3 543	
Efekt [QALY]	8,09	8,03	8,09	8,03
Efekt inkrementalny [QALY]	0,06		0,06	
ICUR [zł/QALY]	53 733		61 169	

Według modelu wnioskodawcy, w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej oraz zaproponowany RSS, stosowanie DEN (+BSC) w porównaniu z BSC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,06 QALY, przy koszcie wyższym o 3 113 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi 53 733 zł/QALY. W wariantcie bez RSS stosowanie DEN (+BSC) w porównaniu z BSC jest droższe o 3 543 zł, a inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wynosi 61 169 zł/QALY.

Tabela 21. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna, populacja mężczyzn

Parametr	z RSS		bez RSS	
	DEN + BSC	BSC	DEN + BSC	BSC
Koszt leczenia [zł]	12 242	9 003	12 669	9 003
Koszt inkrementalny [zł]	3 239		3 666	
Efekt [QALY]	8,09	8,02	8,09	8,02
Efekt inkrementalny [QALY]	0,07		0,07	
ICUR [zł/QALY]	43 744		49 505	

Według modelu wnioskodawcy, w populacji mężczyzn z osteoporozą, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej oraz zaproponowany RSS, stosowanie DEN (+BSC) w porównaniu z BSC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,07 QALY, przy koszcie wyższym o 3 239 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi 43 744 zł/QALY. W wariantcie bez RSS stosowanie DEN (+BSC) w porównaniu z BSC jest droższe o 3 666 zł, a inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wynosi 49 505 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania DEN (+BSC) vs BSC oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji wynoszą odpowiednio 1 437,30 zł w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz 1 816,76 zł w populacji mężczyzn z osteoporozą.

Tabela 22. Wartości progowe cen zbytu netto – oszacowania wnioskodawcy

Populacja	Model	wariant z RSS	wariant bez RSS
Osteoporoza pomenopauzalna u kobiet	PMO	1 437,30 zł	1 437,30 zł
Osteoporoza u mężczyzn	MOP	1 816,76 zł	1 816,76 zł

² 125 955 zł/QALY

Komentarz analityków Agencji:

1. W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.
2. Jak wskazano wcześniej (patrz rozdział 2.2) progowe ceny zbytu netto w wariacie z RSS zostały przez wnioskodawcę obliczone nieprawidłowo (z powodu nieuwzględnienia warunków zaproponowanego RSS).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i wielokierunkową analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian następujących parametrów modelu: dyskontowanie, użyteczności stanów zdrowia, mechanizm kompensowania liczby złamań, kontynuacja leczenia, koszty leków nierefundowanych, koszt „innych” złamań, wiek startowy pacjentów, czas wpływu złamań na śmiertelność, nieuwzględnienie wyników istotnych statystycznie, koszt podania DEN, efektywność DEN.

Przedłożone oszacowania wskazują, że największy wpływ na wynik analizy mają: początkowy wiek pacjentów oraz wartości stóp dyskontowych.

Tabela 23. Jednokierunkowa analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, wariant z RSS

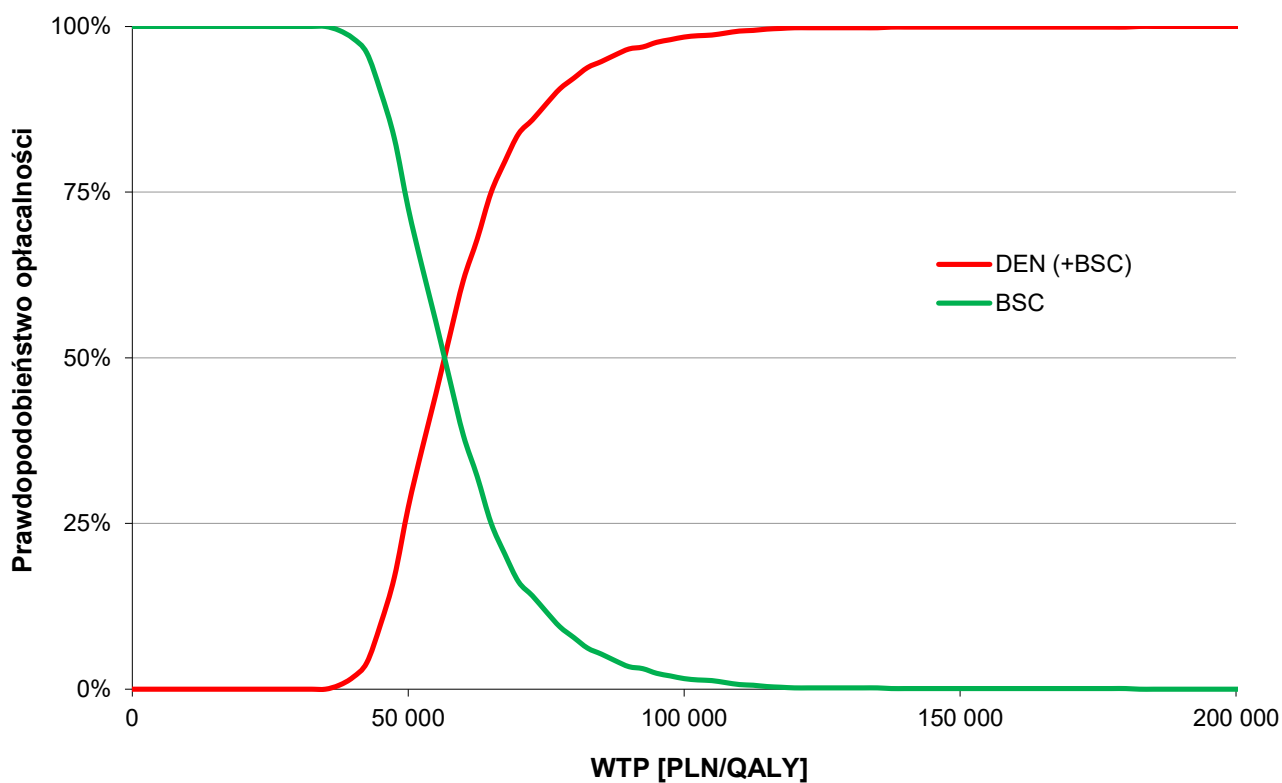
Parametr	Wartość	ICUR [zł/QALY]	
		PMO (kobiety)	MOP (mężczyźni)
Analiza podstawowa (DEN+BSC vs BSC)		53 733	43 744
Dyskontowanie	0% efekty, 5% koszty	42 476	32 313
	5% efekty, 5% koszty	40 353	29 977
	0% efekty, 0% koszty	59 981	50 522
Użyteczności	dolny 95% CI	48 469	42 174
	górnny 95% CI	60 416	45 475
Kompensacja złamań	nieuwzględniona	51 016	42 111
Porzucanie leczenia	nieuwzględnione	51 179	42 297
Leki nierefundowane	uwzględnione	54 212	44 160
Koszt „innych” złamań	minimalny	53 913	44 212
Wiek startowy	55 lat	113 267	55 922
Czas wpływu złamań na śmiertelność	3 lata	57 224	49 679
	dożywno	53 515	43 365
Wyniki NS	nieuwzględnione	54 076	43 819
Koszt podania DEN	nieuwzględniony	51 012	41 635
Efektywność DEN	Badanie FREEDOM	55 662	45 559

Analiza probabilistyczna

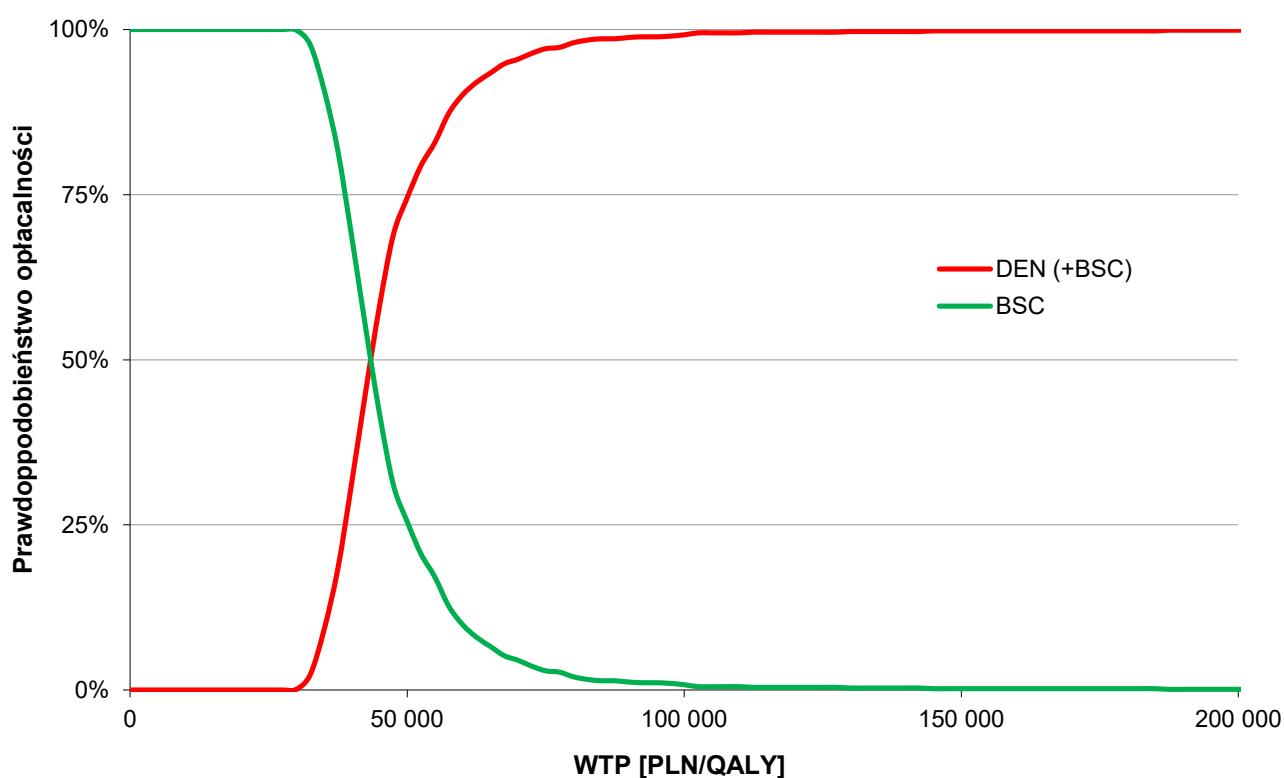
W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wybranych parametrów modelu (efektywność denosumabu, koszty leczenia złamań, wartości użyteczności po złamaniu). Zgodnie z wynikami analizy terapia DEN (+BSC) związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii standardowej (BSC).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prawdopodobieństwo, iż terapia DEN (+BSC) jest bardziej efektywna kosztowo niż terapia BSC przekracza wartość 50% przy wartościach WTP ok. 57 tys. zł/QALY w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz ok. 43 tys. zł/QALY w populacji mężczyzn z osteoporozą.

Rysunek 2. Krzywe akceptowalności kosztowej – wariant z RSS, perspektywa wspólna, populacja kobiet



Rysunek 3. Krzywe akceptowalności kosztowej – wariant z RSS, perspektywa wspólna, populacja mężczyzn



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zgodnie z komparatorami wskazanym w problemie decyzyjnym (terapia standardowa).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Uwzględniono dane dotyczące skuteczności w oparciu o przegląd systematyczny badań z randomizacją.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Jak wyżej.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe. Jako komparator zostało wybrane leczenie standardowe, tj. suplementacja wapnia oraz witaminy D. Wybór ten jest zgodny z pozostałymi analizami wnioskodawcy.

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W opinii analityków Agencji podejście to jest uzasadnione ze względu na przewlekłość ocenianej jednostki chorobowej (osteoporoza). Długość cyklu ustalono na 6 miesięcy, co można uznać za uzasadnione ze względu na dawkowanie denosumabu oraz dane dotyczące częstości złamań. Model uwzględni korektę połowy cyklu, która w ocenie analityków Agencji została przeprowadzona prawidłowo.

Struktura modelu obejmuje stany związane ze złamaniami oraz zgon. Analogiczne (lub podobne) struktury były wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych (np. Silverman 2015, Parthan 2014 i in.). Ze względu na charakterystykę modelu Markowa (ogólnie) oraz przyjętą strukturę w modelach wnioskodawcy część złamań (głównie „mniejszych”) będzie niedoszacowana. Aby przeciwdziałać temu efektowi wnioskodawca wprowadził mechanizm kompensacji. Można zauważyć, iż jego wpływ nie jest znaczący (patrz wyniki analizy wrażliwości), co dodatkowo potwierdza małą istotność ograniczeń strukturalnych modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca wskazuje, iż „z uwagi na brak badań przeprowadzonych w tak ściśle zdefiniowanej populacji, do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie próby randomizowane dla kobiet z osteoporozą pomenopauzalną bez względu na wiek, wcześniejsze leczenie oraz wcześniejsze złamanie. Poszukiwano także wyników dla subpopulacji zgodnych z populacją docelową lub możliwie jak najbardziej do niej zbliżonych”. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy „ze względu na ograniczenia danych dotyczących osteoporozy w populacji mężczyzn

w przypadku wybranych założeń dotyczących przebiegu choroby, terapii, kosztów dla populacji mężczyzn przyjęte zostały dane dla populacji kobiet. W szczególności założenia te przyjęto dla efektywności denosumabu i kosztów terapii osteoporozy.”

Biorąc pod uwagę powyższe, należy podkreślić, iż dane dotyczące skuteczności uwzględnione w obydwu modelach (zarówno dla kobiet jak i mężczyzn) pochodzą z badań klinicznych w populacji kobiet po menopauzie. Ograniczenie to ma duże znaczenie dla oceny efektywności kosztowej terapii u mężczyzn, gdyż opiera się na możliwości generalizowania wyników leczenia antyresorpcyjnego na inne populacje (na inną płć). Wprawdzie wnioskodawca wskazuje, iż w analizie klinicznej „wykazano uzyskiwanie zbliżonych wyników w populacji mężczyzn i kobiet w zakresie wpływu interwencji na mineralną gęstość kości”, jednakże nie odniesiono się do skuteczności przeciwwłamaniowej leczenia.

Głównych danych przemawiających za podobną skutecznością przeciwwłamaniową leków antyresorpcyjnych niezależnie od płci dostarczają badania nad zastosowaniem bisfosfonianów. Dla kwasu zoledronowego w dwóch badaniach RCT (Black 2007, Boonen 2012) wykazano zbliżoną względną skuteczność leczenia (ryzyko względne nowych złamań morfometrycznych kręgow wyniosło 0,32 u mężczyzn oraz 0,29 u kobiet po dwóch latach). Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, pomimo braku bezpośrednich dowodów dotyczących skuteczności przeciwwłamaniowej denosumabu u mężczyzn, przedstawione przez wnioskodawcę podejście, w opinii analityków Agencji, można uznać za zasadne.

W zakresie baraku badań klinicznych dotyczących ściśle określonej populacji wskazanej we wniosku (pacjenci po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją / przeciwwskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami) należy zauważyć, iż w przeprowadzonej na podstawie badania FREEDOM analizie w podgrupach, wykazano podobną skuteczność denosumabu niezależnie od wcześniejszego stosowania leków przeciwosteoporotycznych (RR = 0,31 u pacjentów stosujących wcześniej leki, RR = 0,33 u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leków przeciwosteoporotycznych).

Częstość złamań

Wnioskodawca wskazuje, iż „adaptacja modeli polegała na wprowadzeniu polskich danych kosztowych, danych dotyczących populacji wejściowej modelu (śmiertelność populacji ogólnej), aktualizacji danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia (...) oraz danych dotyczących efektywności klinicznej (...)”. W opinii analityków Agencji tak przeprowadzona aktualizacja jest niewystarczająca. W szczególności należało zaktualizować dane dotyczące częstości złamań aby uwzględnić charakterystykę pacjentów w Polsce.

Zgodnie z publikacją Kanis 2012 częstość złamań biodra jest w populacji polskiej ponad 2-krotnie niższe niż wskazują dane uwzględnione przez wnioskodawcę w modelu. W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przedstawili alternatywne oszacowania przy wartościach odpowiednio niższych częstości złamań (uwzględniono 2,4 razy niższą wartość dla kobiet i 1,9 razy niższą wartość dla mężczyzn, zgodnie z Kanis 2012).

W związku z przedstawionym powyżej ograniczeniem model wnioskodawcy nie odpowiada populacji polskiej, co uniemożliwia wykorzystanie wyników analiz wnioskodawcy przez decydentów w procesie refundacyjnym dla wnioskowanego leku.

Ryzyko złamań

W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnia oszacowanie ryzyka względnego złamań uwzględniając wartości T-score poniżej wartości odpowiadającej zdefiniowanej w analizie populacji. Nie odnaleziono w analizie wnioskodawcy wyjaśnienia takiego postępowania, a jedyna wzmianka wskazuje, iż zostało umożliwione „użytkownikowi ustawienie poziomu T-score zależnego od wieku populacji wyjściowej na poziomie poniżej ustawionego prog”, sugerując, iż nie jest to opcja podstawowa.

Wnioskodawca wskazuje, iż „w analizie przyjęto, że charakterystyka pacjentek w modelu PMO odpowiadać będzie charakterystyce wejściowej w badaniu FREEDOM”, w związku z czym uwzględnienie ryzyka dla innej (bardziej obciążonej) populacji nie znajduje w opinii analityków Agencji uzasadnienia. Wnioskodawca pomija również alternatywne oszacowania w ramach analizy wrażliwości. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji w analizie podstawowej należało przyjąć wartości zgodne z określoną charakterystyką populacji.

Modelowanie przeżycia

W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął, iż wzrost śmiertelności związany z występowaniem złamań utrzymuje się przez okres 8 lat po złamaniu. Wnioskodawca wskazuje, iż wzrost prawdopodobieństwa zgonu „w pewnym stopniu utrzymuje się w kolejnych latach, jednakże trudno ocenić, przez jaki czas”. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca ocenia zarówno krótszy (3 lata) jak i dłuższy (dożywotni) czas wpływu złamań na śmiertelność. W opinii analityków wobec niepewności zasadne było uwzględnienie w analizie podstawowej krótszego czasu wpływu na śmiertelność.

Na zasadność krótszego czasu wpływu na śmiertelność wskazują wyniki badania kohortowego w grupie bliźniąt jednojajowych (Michaelsson 2014), w którym wskazano, iż śmiertelność była wysoka w pierwszym roku po złamaniu biodra, po czym szybko malała – u kobiet brak wpływu już po pierwszym roku, u mężczyzn do 3 lat). Wobec powyższego w opinii analityków Agencji, zasadne jest uwzględnienie wpływu na śmiertelność do około trzeciego roku po złamaniu.

Koszt leczenia złamań

W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął koszt leczenia „innych złamań” jako średnią z kosztów leczenia złamań biodra, kręgosłupa oraz nadgarstka. W opinii analityków właściwsze byłoby przyjęcie kosztu na poziomie najmniej kosztownego złamania (tj. nadgarstka), co jest częściej spotykane w literaturze (innych analizach ekonomicznych). Należy tu podkreślić, iż wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości wykonał stosowne obliczenia, wykazując niewielki wpływ tego parametru na końcowe wyniki analizy.

Wnioskodawca w celu szacowania kosztów leczenia złamań wykorzystuje wyniki z badania OSTEOPROX 2009, które nie zostało przedstawione Agencji (przedstawiono jedynie wyniki zbiorcze), pomimo wyraźnej prośby. Również w przypadku danych uzyskanych od eksperta nie załączono kopii oryginału opinii eksperckiej. Podobna sytuacja miała miejsce przy poprzedniej ocenie leku Prolia w 2014 roku, kiedy wnioskodawca również nie przedstawił danych oryginalnych. W związku z powyższym nie jest możliwa ocena wiarygodności oszacowań kosztów leczenia złamań. Analitycy Agencji przeprowadzili analizę wrażliwości przyjmując różne odsetki (10 do 200%) wartości kosztów wskazanych przez wnioskodawcę. W wariantach podstawowych wnioskodawcy model charakteryzował się dużą odpornością na zmiany tego parametru, co wskazuje na małą istotność dokładnego oszacowania tych kosztów.

Użyteczności

W ramach syntezy wartości użyteczności wnioskodawca przeprowadził metaanalizę odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego danych. Zastosowane przez wnioskodawcę podejście podlega kilku ograniczeniom. W szczególności zakres włączonych do metaanalizy danych nie został w opinii analityków Agencji uzasadniony w wystarczającym stopniu. Przykładowo do analizy włączano dane, które nie pojawiły się w przeglądzie Si 2014 jak również w artykułach oryginalnych (np. SD dla większości punktów z Blomfeldt 2005). Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przyjęto podejście polegające na syntezie wartości bezwzględnych użyteczności co skutkowało wystąpieniem niezgodności w zakresie złamania nadgarstka. Jak wskazuje wnioskodawca „wynik uzyskany w metaanalizie nie opisuje poprawnie zależności pomiędzy wystąpieniem złamania nadgarstka i jakością życia”. Prowadzi to do potrzeby wykonania syntezy wartości względnej użyteczności złamania nadgarstka, co w opinii analityków Agencji powinno zostać uwzględnione od początku (metaanaliza wartości względnych).

Pomimo wskazanych ograniczeń w opinii analityków Agencji wartości uwzględnione w analizie wnioskodawcy są zbieżne z innymi analizami ekonomicznymi i przeglądami wartości użyteczności. Wobec powyższego można uznać, iż uwzględnione w modelu wartości użyteczności są poprawne, a wskazane wcześniej uwagi nie mają wpływu na wnioskowanie.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Analiza oparta została o adaptację modeli dostarczonych przez Zamawiającego: Denosumab postmenopausal osteoporosis (PMO) cost-effectiveness model (wersja 17.0) i Denosumab male osteoporosis (MOP) cost-effectiveness model (wersja 17.0). Poza ograniczonym i opisanym zakresem adaptacji nie ingerowano w strukturę tych modeli. Wszystkie ograniczenia oryginalnych aplikacji są więc również ograniczeniami niniejszej analizy.”
- „Odpowiednie wartości cech charakterystyki wyjściowej populacji zostały ustalone na podstawie charakterystyk pacjentek włączonych do badania FREEDOM (populacja kobiet) i ADAMO (populacja mężczyzn) uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Niemczyk-Szechowska 2015 (...). Charakterystyka populacji pacjentów w Polsce może różnić się od charakterystyki pacjentów w tych badaniach.”
- „Ze względu na ograniczenia danych dotyczących osteoporozy w populacji mężczyzn w przypadku wybranych założeń dotyczących przebiegu choroby, terapii, kosztów dla populacji mężczyzn przyjęte zostały dane dla populacji kobiet. W szczególności założenia te przyjęto dla efektywności denosumabu i kosztów terapii osteoporozy.”
- „Wpływ poszczególnych stanów zdrowia związanych z występowaniem osteoporozy na jakość życia pacjentów oceniono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego Si 2014 (...) uzupełnionego o publikacje odnalezione w ramach aktualizacji i adaptacji tego przeglądu. Wszystkie dane wykorzystane w ocenie użyteczności bazują na doniesieniach zagranicznych. Nie udało się odnaleźć badań dotyczących użyteczności przeprowadzonych w populacji polskiej, w których określono parametry użyteczności dla wszystkich rodzajów złamań. Wartości bazowe użyteczności (osteoporoza bez złamań) oraz ocenione po

złamaniach przyjęte do obliczeń mogą nieznacznie odbiegać od danych dotyczących wartości użyteczności w populacji polskiej.”

- „W analizie przy obliczeniach wartości użyteczności w pierwszym roku po złamaniu wykorzystano dane o jakości życia pacjentów z okresu do 12 miesiąca po złamaniu (w tym – dane raportowane konkretnie 12 miesięcy po złamaniu), za wyjątkiem parametrów opisujących jakość życia bezpośrednio po złamaniu. Tak przeprowadzone obliczenia mogą prowadzić do przeszacowania jakości życia pacjentów w pierwszym roku po złamaniu (z jednej strony – wyklucza się z obliczeń najniższe parametry użyteczności opisujące jakość życia pacjentów tuż po wystąpieniu zdarzenia, z drugiej – włącza do średniej wyniki pacjentów uzyskiwane pod koniec pierwszego roku po złamaniu, gdy jego wpływ na jakość życia jest już ograniczony). Przyjęte rozwiązanie pozwala jednak uwzględnić w metaanalizie współczynników użyteczności możliwie dużo wyników poszczególnych badań, jest ponadto rozwiązaniem konserwatywnym (potencjalne zawyżenie użyteczności przypisywanej pacjentom po złamaniu prowadzić może do zmniejszania różnic efektywności w porównywanych ramionach).”
- „Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi uzyskano w oparciu o badanie OSTEOPROTECT 2009, które było zaprojektowane w 2009 roku. W połowie 2011 r. zostały zmienione zasady rozliczania świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej co wiązało się z koniecznością przyjęcia szeregu założeń w celu oszacowania kosztów wizyt ambulatoryjnych.”
- „W analizie nie uwzględniano kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem denosumabu. Założenie takie jest uzasadnione ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy denosumabem dodanym do terapii standardowej i terapią standardową w odsetku pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem i ciężkimi działaniami niepożądanymi. W związku z tym nie ma ono znaczącego wpływu na wyniki analizy.”
- „Wszystkie zależności pomiędzy poszczególnymi ryzykami związanymi ze złamaniami oraz śmiertelnością modelowano w oparciu o dane z badań zagranicznych, ze względu na brak niezbędnych danych uzyskanych z badań tych zależności w populacji polskiej. Ze względu na różnorodność systemów zdrowotnych wpływającą na intensyfikację diagnostyki oraz dostęp do świadczeń zdrowotnych, istnieje możliwość, że szacowane na podstawie danych zagranicznych prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń mogą odbiegać od rzeczywistego występowania tych zdarzeń w Polsce.”

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach walidacji wewnętrznej modelu przeprowadził testowanie działania modelu poprzez kontrolę wpływu alternatywnych wartości parametrów modelu na kierunek zmian wyników końcowych. Wyniki zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy. Analiza wyników wskazuje na poprawność działania modelu w zakresie objętych testami.

Dodatkowo wnioskodawca zaprezentował wyniki walidacji zewnętrznej przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu. Wyniki wskazują, iż uzyskana w modelu liczba złamań była nieznacznie mniejsza (wariant bez dostosowania wskaźnika złamań) niż zapadalność oszacowana na podstawie danych rzeczywistych. Przy uwzględnieniu dostosowania wskaźnika złamań model w zakresie występowania złamań, pozwala na uzyskanie wyników zgodnych z rzeczywistymi.

Przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie analiz ekonomicznych wskazuje, iż większość analiz (o ile dało się to określić) była sponsorowana przez firmę Amgen, a struktura zastosowanych modeli była analogiczna do uwzględnionej w analizach wnioskodawcy. Biorąc pod uwagę, iż w analizach wnioskodawcy wykorzystano modele centralne dostarczone przez firmę Amgen, można podejrzewać, iż odnalezione analizy opierały się na tym samym modelu (prawdopodobnie w różnych wersjach). Jak wskazano wcześniej analogiczne (lub podobne) struktury były wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych (np. Silverman 2015, Parthan 2014 i in.).

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w wersji elektronicznej modelu, które wpływałyby na zmianę wnioskowania.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze wskazanymi wcześniej ograniczeniami analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia w celu oszacowania niepewności uwzględnionych w analizie wnioskodawcy założeń. W obliczeniach przyjęto krótszy czas wpływu złamania na śmiertelność, zmianę kalkulacji ryzyka złamań oraz oszacowanie częstości złamań dla populacji polskiej.

Tabela 25. Oszacowania z uwzględnieniem zmian Agencji, perspektywa wspólna, wariant z RSS

Parametr	Wartość	ICUR [zł/QALY]	
		PMO (kobiety)	MOP (mężczyźni)
Analiza podstawowa wnioskodawcy		53 733	43 744
Śmiertelność po złamaniu	3 lata	57 224	49 679
Ryzyko złamań	przy T-score	90 153	64 626
Częstość złamań	pop. polska	114 921	75 517
Wszystkie zmiany jednocześnie	jak wyżej	216 612	132 805

W opinii analityków Agencji, część założeń przyjętych przez wnioskodawcę była nieprawidłowa. Oszacowania uzyskane przy założeniu właściwych, według analityków Agencji, wartości parametrów wskazują na znaczny wzrost wartości ICUR (z ok. 54 tys. zł do ok. 217 tys. zł w populacji kobiet oraz z ok. 44 tys. zł do ok. 133 tys. zł w populacji mężczyzn).

Przy oszacowanych powyżej wartościach ICUR wartości progowe ceny zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, będzie równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą w wariantcie z RSS: 442,51 zł w populacji kobiet oraz 682,85 zł w populacji mężczyzn.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy opiera się na modelach centralnych dostarczonych przez firmę Amgen. Struktura przedłożonych modeli jest zgodna z innymi analizami ekonomicznymi dla leków antyresorpcyjnych. Wnioskodawca przeprowadził adaptację modeli centralnych do warunków polskich.

Modele przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzują się dużą odpornością na zmiany uwzględnionych parametrów. W ramach analizy wrażliwości największą zmianę wyników powodowała zmiana wieku pacjentów rozpoczynających leczenie, należy jednak podkreślić, iż przedstawiony przez wnioskodawcę wariant jest mało prawdopodobny, na co wskazują charakterystyki pacjentów uwzględnionych w badaniach klinicznych.

Głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest niewłaściwa (niepełna) aktualizacja danych uwzględnionych w modelach wnioskodawcy. Do dodatkowych ograniczeń analiz wnioskodawcy należą przyjęte przez wnioskodawcę założenia uwzględnione w modelach odnośnie ekstrapolacji skuteczności przeciwzłamaniowej denosumabu z populacji kobiet na populację mężczyzn oraz uwzględnienie ryzyka złamań niezgodnego z charakterystyką założonej populacji pacjentów. Dodatkowe oszacowania przeprowadzone przez analityków Agencji wskazują, iż wartości ICUR mogą być kilkukrotnie (nawet 3-4 krotnie) wyższe niż przedstawione przez wnioskodawcę.

³ 125 955 zł/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia do populacji kobiet i mężczyzn z osteoporozą, będących w wieku powyżej 55 lat, po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami lub z ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

Populacja

Proponowane wskazanie refundacyjne obejmuje osteoporozę po 55 roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ+pacjenta)

Horyzont czasowy

3-letni

Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków (denosumab), koszt podania leków, koszty leczenia złamań.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana (Prolia) nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu (brak rozszerzenia obecnie refundowanego wskazania);
- scenariusz nowy, zakładający refundację technologii wnioskowanej (Prolia) w rozpatrywanym wskazaniu (rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji docelowej, czyli osób z osteoporozą po 55 roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia, nietolerancją lub z przeciwwskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami, wnioskodawca oszacował na podstawie danych GUS (2014 rok) oraz wyników badań epidemiologicznych i obserwacyjnych. Dane te skompilowano następnie z danymi dotyczącymi stosowania bisfosfonianów.

Założenia dotyczące przyjętych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie opisano w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Scenariusz	2016	2017	2018
Prognozowana populacja docelowa			
Sc. istniejący	47 994	48 731	49 474
Sc. nowy	251 270	255 659	260 046
Prognozowana liczba pacjentów leczonych			
Sc. istniejący	9 186	9 634	9 944
Sc. nowy	17 100	24 979	27 227

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność populacji w scenariuszu nowym (osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn) wyniesie ponad 250 tys. osób, natomiast populacja w scenariuszu istniejącym (węższe wskazanie) wyniesie ok. 48. tys. osób. Denosumab będzie zaś stosowało ok. 9 do 10 tys. pacjentów w scenariuszu istniejącym oraz ok. 17 do 27 tys. w scenariuszu nowym.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, roczne koszty [mln zł]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
		2016	2017	2018	2016	2017	2018
Scenariusz istniejący							
Koszty DEN	bez RSS	10,9	11,4	11,8	15,5	16,3	16,8
	z RSS						
Koszty całkowite	bez RSS	187,2	190,8	194,2	194,7	198,6	202,2
	z RSS						
Scenariusz nowy							
Koszty DEN	bez RSS	15,6	29,6	32,2	22,2	42,2	46,0
	z RSS						
Koszty całkowite	bez RSS	191,9	209,6	215,4	201,5	225,2	232,2
	z RSS						
Koszty inkrementalne							
Koszty DEN	bez RSS	4,7	18,2	20,5	6,7	25,9	29,2
	z RSS						
Koszty całkowite	bez RSS	4,8	18,8	21,2	6,8	26,6	30,0
	z RSS						

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Prolia we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną rocznie o ok. 4,8 mln zł w roku 2016, 18,8 mln zł w 2017 roku oraz 21,2 mln zł w 2018.

Po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki płatnika publicznego i pacjentów (łącznie), w wariantcie nieuwzględniającym RSS wzrosną o około 6,8 mln zł w 2016, o około 26,6 mln zł w 2017 roku oraz o około 30,0 mln zł w 2018 roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 3 letni horyzont czasowy (2016 – 2018), przy czym poszerzenie wskazań refundacyjnych dla DEN nastąpi 1 września 2016 roku. Wg autorów analizy przyjęty przedział czasu pozwoli ustalić równowagę na rynku leków.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Według wnioskodawcy poprzednie rozszerzenie kryteriów refundacyjnych pozwoliło na osiągnięcie równowagi w okresie 1 roku, można zatem oczekiwać, że w podobnym czasie nastąpi stabilizacja sprzedaży w przypadku wnioskowanego rozszerzenia kryteriów refundacji. W opinii analityków Agencji nie wykazano osiągnięcia stałego poziomu sprzedaży leku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Według wnioskodawcy aktualnie żaden lek nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym decyzja o refundacji leku Prolia nie spowoduje przejęcia udziału w rynku innych leków.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK / NIE	Określono na podstawie komunikatów DGL. Prognozy sprzedażowe nie zostały uzasadnione. Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ koszty stosowania DEN w roku 2015 oraz liczba sprzedanych opakowań są zbliżone do tych, przedstawionych w analizie wnioskodawcy (opartych na komunikacie DGL).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Lek Prolia jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 231.0 (leki stosowane w chorobach kości – przeciwciała monoklonalne – denosumab) i jak założył wnioskodawca nie zachodzą okoliczności zmieniające kwalifikację wnioskowanej technologii do innej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK / NIE	Niepewność uzyskiwanych oszacowań wnioskodawca przedstawił w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnień dla przyjętych zakresów zmienności.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Populacja

Wnioskodawca w analizie przyjął, że „prognozowany wzrost sprzedaży leku Prolia wynikający z wnioskowanego poszerzenia kryteriów refundacji, przy założeniu, że proporcja wzrostu populacji kobiet spełniających wskazania refundacyjne do wzrostu populacji kobiet leczonych denosumabem będzie na takim samym poziomie jak w wyniku poprzedniego poszerzenia wskazań refundacyjnych.”

Należy zauważyć, iż obecnie jak i wcześniej refundowane wskazania dla leku Prolia obejmują zdiagnozowanie osteoporozy (T-score) jak również wystąpienie złamania, co wskazuje na populację z zaawansowaną chorobą (kilka czynników ryzyka), w której większość (o ile nie wszyscy) pacjentów kwalifikuje się do zastosowania leku antyresorpcyjnego. Proponowane kryteria refundacyjne są mniej restrykcyjne, w szczególności ze względu na brak kryteriów dotyczących wcześniejszych złamań, co może wskazywać na możliwy niższy wzrost (względny) sprzedaży niż prognozowany przez wnioskodawcę. Wobec powyższego przyjęty przez wnioskodawcę odsetek można traktować jako konserwatywny.

W ramach szacowania populacji pacjentów z osteoporozą wnioskodawca wykorzystał dane epidemiologiczne przedstawione w odnalezionych publikacjach. Publikacje te określały osteoporozę na podstawie kryteriów WHO (BMD T-score), natomiast jak argumentuje wnioskodawca według wytycznych osteoporoza może być również diagnozowana na podstawie przebytego złamania oraz ryzyka przyszłych złamań (FRAX). Wnioskodawca uwzględnił jedynie możliwość dodatkowej diagnozy na podstawie złamania, pomijając natomiast możliwość diagnozy na podstawie ryzyka wystąpienia złamań, co wskazuje na niekonsekwencję w zakresie argumentacji wnioskodawcy. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę przedstawioną argumentację wnioskodawcy liczebność populacji docelowej oszacowanej w AWB może być zaniżona.

W zakresie powyższych ograniczeń trudno jest wskazać wiarygodne oszacowania ze względu na mnogość poziomów ryzyka złamań w wytycznych oraz niewielką liczbę publikacji (obecnie). Podobne do uwzględnionych w polskich wytycznych (lub wytycznych NBHA) wskazania zaproponowane zostały przez NOF w 2008 r. W publikacji Berry 2010 przedstawiono wyniki wskazujące na możliwy prawie 2-krotny (z ponad 20 do ponad 40%) wzrost populacji kwalifikującej się do leczenia. Należy podkreślić, iż powyższe zależało będzie od interpretacji kryteriów refundacyjnych przez MZ.

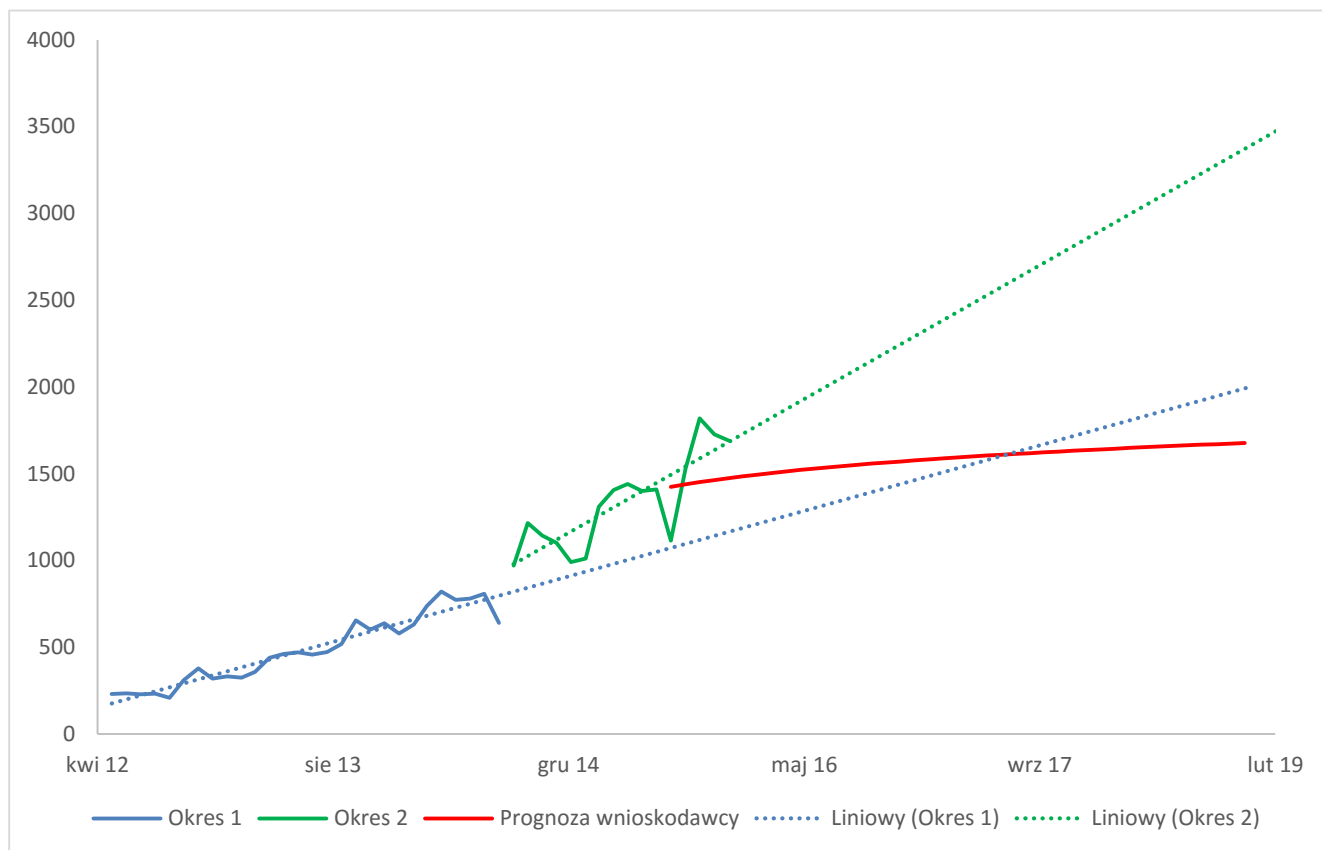
Jak wskazano we wcześniejszych rozdziałach (patrz rozdział 3.1.2.2) oszacowanie populacji docelowej przez wnioskodawcę obejmuje jedynie osteoporozę pierwotną podczas gdy zapisy wskazania nie wskazują na takie ograniczenie. Wnioskodawca pomniejsza populację docelową o osoby z osteoporozą wtórną zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. O ile zapis wskazania u kobiet jest dyskusyjny i będzie wymagał interpretacji przez MZ, o tyle u mężczyzn zapisy wskazania są jednoznaczne i nie jest zasadne pominięcie tej części pacjentów.

Dodatkowo w zakresie wyznaczenia części populacji dla której istnieją przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów doustnych wnioskodawca posłużył się wynikami badania OSTEOPATI 2010, które nie zostało załączone do wniosku, w związku z czym nie jest możliwa ocena jego wiarygodności. Należy jednak podkreślić, iż wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (w ograniczonym zakresie), która wykazała niewielki wpływ parametru na końcowe wyniki.

Prognoza sprzedaży

Wnioskodawca w swojej analizie zaznacza, że „dostępne były również dane za sierpień 2015, jednak wskazywały one na znaczny spadek liczby sprzedanych opakowań, co w świetle wcześniejszej stabilizacji sprzedaży może wynikać z błędu w raportowaniu. W konsekwencji w celu uniknięcia zaniżenia wielkości sprzedaży denosumabu, dane z sierpnia nie zostały uwzględnione w przeprowadzonej prognozie, co stanowi podejście konserwatywne”. W opinii analityków Agencji podejście wnioskodawcy jest nieuzasadnione. W opinii analityków Agencji należy zwrócić uwagę na całą wcześniejszą sprzedaż leku Prolia, tj. od maja 2012 r., która wskazuje, iż spadek sprzedaży w sierpniu 2015 r. odpowiada poprzednim, cyklicznym spadkom sprzedaży odnotowywanym w okolicach miesięcy sierpnia oraz stycznia/lutego. W związku z powyższym obserwowany spadek w sierpniu nie odbiega od danych historycznych i można spodziewać się wzrostu sprzedaży w kolejnych miesiącach (co potwierdzają dane z kolejnych komunikatów DGL). Biorąc pod uwagę powyższe, nie jest jasne pominięcie przez wnioskodawcę wyłącznie tego jednego okresu sprzedaży.

Wnioskodawca wskazuje, iż w analizie „(...) przeprowadzono prognozę logarytmiczną sprzedaży na kolejne miesiące począwszy od sierpnia 2015 do grudnia 2018”. Nigdzie jednakże nie uzasadniono wyboru metody prognozowania danych sprzedażowych. W opinii analityków Agencji dostępne dane nie uzasadniają przyjęcia przez wnioskodawcę modelu logarytmicznego. Dane z pierwszego okresu (maj 2012 – sierpień 2014 r.) refundacji wskazują na liniowy wzrost sprzedaży denosumabu. Dane z kolejnego (drugiego) okresu refundacji (wrzesień 2014 – grudzień 2015 r.) są trudniejsze w interpretacji ze względu na większy rozrzut (co wynika z wyższej bezwzględnej wartości sprzedaży) oraz mniejszą liczbę danych (krótszy okres), jednakże w opinii analityków nie ma podstaw do preferowania modelu logarytmicznego względem modelu liniowego. Liniowy wzrost sprzedaży może wynikać m.in. z obecnie małego wysycenia rynku (niewielki odsetek pacjentów leczonych w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia). Na rysunku poniżej przedstawiono prognozy liniowe na podstawie poszczególnych okresów refundacji oraz prognozę logarytmiczną wnioskodawcy.

Rysunek 4. Prognozy sprzedażowe denosumabu (Prolia)

Koszty

Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym uwzględnił koszty leku Prolia obniżone o wartość RSS. W opinii analityków Agencji, zgodnie z danymi DGL za okres styczeń-grudzień 2015 r. koszt leku jest porównywalny z kosztem ponoszonym przez NFZ wg obwieszczenia MZ, w związku z czym, uwzględnienie instrumentu dzielenia ryzyka w tym przypadku nie jest zasadne. Należy zauważyć, iż powyższe wpływa na zawyżenie przez wnioskodawcę oszacowanego wpływu na budżet.

Horyzont analizy

Wnioskodawca w ramach uzasadnienia długości horyzontu czasowego analizy wskazuje, iż „poprzednie rozszerzenie kryteriów refundacyjnych pozwoliło na osiągnięcie równowagi w okresie 1 roku, można zatem oczekiwać, że w podobnym czasie nastąpi stabilizacja sprzedaży w przypadku wnioskowanego rozszerzenia kryteriów refundacji”. Należy zauważyć, iż nie przedstawiono danych, które potwierdzałyby takie twierdzenia. Dostępne dane sprzedażowe wskazują na utrzymujący się trend wzrostowy sprzedaży, zarówno w pierwszym okresie refundacji, jak i w kolejnym po rozszerzeniu wskazań (patrz również uwagi dot. prognozy sprzedaży). Jak wskazano poprzednio, powyższe wynikać może z wciąż małego wysycenia rynku (niski odsetek pacjentów z populacji docelowej, którzy stosują lek).

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Populacja docelowa została oszacowana z wykorzystaniem danych z bardzo różnorodnych źródeł – zarówno danych sprzedażowych jak i badań epidemiologicznych, w tym polskich i zagranicznych. Kompilacja tak uzyskanych parametrów jest więc obciążona znaczną niepewnością.
- Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących niektórych parametrów uwzględnionych w analizie dla populacji mężczyzn (w tym odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów, odsetki pacjentów ze złamaniami osteroporotycznymi), parametry te przyjęto na takim samym poziomie jak w populacji kobiet.
- Liczbę złamań w analizowanej populacji i co za tym idzie wydatki ponoszone przez płatnika publicznego na ich leczenie zostały wyznaczone na podstawie oszacowanego w analizie ekonomicznej 10-letniego ryzyka złamań (osobno dla denosumabu i braku leczenia), które to przeliczono średnią liczbę złamań w okresie 1 roku. Wykorzystano również wyniki niniejszej analizy dotyczące całkowitej liczebności populacji refundacyjnej i liczby pacjentów otrzymujących pełną terapię denosumabem w danym roku analizy.

Podejście takie obarczone jest ograniczeniami i stanowi jedynie przybliżenie wydatków płatnika poniesionych na leczenie złamań w populacji objętej refundacją.

- W analizie uwzględniono koszty związane z lekami stosowanymi w leczeniu osteoporozy oraz koszty bezpośrednie związane ze złamaniami osteoporotycznymi, nie uwzględniono kosztów leczenia ewentualnych działań niepożądanych oraz pozostałych kosztów medycznych i kosztów niemedycznych związanych z leczeniem osteoporozy.
- W analizie pominięto koszty suplementacji wapnia i witaminy D, z uwagi na fakt, że nie stanowią one kosztów różniących i oszacowanie ich w żaden sposób nie wpłynęłoby na wyniki ani wnioskowanie w analizie.
- Koszty związane ze złamaniami osteoporotycznymi uzyskano w oparciu o badanie kosztowe przeprowadzone wśród specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy i jej powikłań. Ze względu na odmienne praktyki związane z leczeniem poszczególnych złamań, często ustalane przez poszczególne placówki indywidualnie, istnieje możliwość, że zaproponowane przez specjalistów schematy leczenia nie będą zgodne ze stanem odpowiadającym ogólnopolskiej praktyce. Koszty leczenia złamań osteoporotycznych, oszacowane w oparciu o tak zdefiniowane schematy leczenia, mogą zatem odbiegać od kosztów rzeczywistych.
- W badaniu kosztowym, w przypadku złamań biodra lub kręgu, dane zbierano w podziale na pierwszy rok po złamaniu oraz lata kolejne. W niniejszej analizie przyjęto, że koszt złamania będzie równy sumie kosztów wyznaczonych dla dwóch pierwszych lat po zdarzeniu. Kosztom „innych” złamań osteoporotycznych przypisano uśrednione koszty złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka, gdyż do badania kosztowego OSTEO 2009 nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamania biodra, kręgu czy nadgarstka. Rzeczywiste koszty związane z wystąpieniem złamań innych niż biodrowe, kręgowo i nadgarstka mogą odbiegać od przyjętej średniej.
- Kosztom „innych” złamań osteoporotycznych przypisano uśrednione koszty złamań biodrowych, kręgowych i nadgarstka, gdyż do badania kosztowego OSTEO 2009 nie włączano pacjentek ze złamaniami innymi niż złamania biodra, kręgu czy nadgarstka. Rzeczywiste koszty związane z wystąpieniem złamań innych niż biodrowe, kręgowo i nadgarstka mogą odbiegać od przyjętej średniej”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił, w jakim zakresie zmieniają się wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie ulegną parametry, cechujące się największą niepewnością. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z przeprowadzonej analizy wrażliwości, które w największym stopniu uległy zmianie względem wyników z analizy podstawowej.

Tabela 29. Wyniki scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne, perspektywa NFZ, wariant bez RSS [mln zł]

Parametr	Wartość	2016	2017	2018
Analiza podstawowa wnioskodawcy		4,8	18,8	21,2
Alternatywny odsetek złamań	42,25%	6,8	26,3	29,3
Rozpowszechnienie leczenia lekiem Prolia	Wzrost o 10%	5,2	21,9	24,5
	Spadek o 10%	4,3	15,8	17,9
Koszty bezpośrednie złamań	Nieuwzględnione	5,0	19,3	21,7
Koszty podania preparatu Prolia	Nieuwzględnione	4,5	17,8	20,0

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku ze wskazanymi wcześniej uwagami analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia w celu korekty uwzględnionych w analizie wnioskodawcy założeń. W obliczeniach przyjęto alternatywne wartości prognozy sprzedaży produktu leczniczego Prolia oraz zmianę w zakresie uwzględnienia w scenariuszu aktualnym instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 30. Wyniki obliczeń dodatkowych, koszty inkrementalne, perspektywa NFZ, wariant z RSS [mln zł]

Parametr	Wartość	2016	2017	2018
Analiza podstawowa wnioskodawcy		■	■	■
RSS w scenariuszu istniejącym	bez RSS	■	■	■
Prognoza sprzedaży	liniowa	■	■	■
Obie zmiany jednocześnie	jak wyżej	■	■	■

Oszacowania uzyskane przy założeniu alternatywnych wartości dotyczących prognozowanej sprzedaży oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w scenariuszu aktualnym wskazują na

6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację leku Prolia we wnioskowanym wskazaniu wskazują na wyższe inkrementalne koszty dla NFZ niezależnie od zastosowania bądź nie instrumentu dzielenia ryzyka. Uzyskane wyniki wynikają z rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Prolia do populacji kobiet i mężczyzn z osteoporozą, będących w wieku powyżej 55 lat.

Ze względu na wnioskowany poziom odpłatności (30%) wzrost wydatków odnotowano również w perspektywie świadczeniobiorcy (a co za tym idzie również w perspektywie wspólnej).

W opinii analityków Agencji do głównych ograniczeń analizy wnioskodawcy należy wybrany sposób prognozy zrefundowanych opakowań leku Prolia, który wydaje się być zbyt konserwatywny. Wnioskodawca nie uzasadnił swojego wyboru, co tym bardziej świadczy o niskiej wiarygodności przyjętego założenia. Dodatkowo nie zostały uwzględnione zalecenia z wytycznych Polskich (oraz NBHA), które jak wskazuje sam wnioskodawca w innych analizach (oraz piśmie wyjaśniającym) powinny zostać uwzględnione. Zalecenia te mogą spowodować znaczny wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia antyresorpcyjnego co może spowodować dodatkowy wzrost wydatków po stronie płatnika publicznego oraz pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSA), a także wprowadzenie na rynek leków generycznych zawierających pemetreksed oraz iwabradynę.

Oprócz zaproponowanej umowy podziału ryzyka, w wyniku której wystąpią oszczędności dla budżetu płatnika publicznego w wysokości 7 mln zł, źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją denosumabu stanowić będzie także wprowadzenie na rynek leków generycznych zawierających iwabradynę (grupa limitowa 31.1 Inne leki kardiologiczne – iwabradyna). Zgodnie z oszacowaniami rozwiązanie to pozwoli na uzyskanie oszczędności w wysokości 16,5 mln zł w horyzoncie czasowym analizy.

Jako kolejne źródło oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją leku Prolia wnioskodawca wskazał wprowadzenie na rynek leków generycznych zawierających pemetreksed (grupa limitowa 1034.0). Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami rozwiązanie to może pozwolić na uzyskanie oszczędności w wysokości 27,7 mln zł w horyzoncie czasowym analizy. Należy zauważyć, że na czas złożenia przez wnioskodawcę uzupełnień do analiz, wg Obwieszczenia MZ z dnia 25 lutego 2016 r. (tj. od 01.03.2016 r.) na wykazie leków refundowanych znalazły się odpowiedniki dla leku Alimta.

Wyniki Analizy Racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 31. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

Parametr	Suma w horyzoncie analizy
Oszczędności AR	51,2
Dodatkowe wydatki (wariant podstawowy AWB)	43,3
Różnica (oszczędności – wydatki)	7,9

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Należy jednak zauważyć, że dodatkowe wydatki (wariant podstawowy AWB) zostały oszacowane jako suma wydatków w horyzoncie analizy, uwzględniająca wyłącznie koszty leku. W opinii analityków jako podstawę do rozpatrywania w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca powinien uwzględnić całkowite wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Prolia. W związku z tym poniżej przedstawiono oszacowania analityków Agencji, przy uwzględnieniu kosztów całkowitych:

Tabela 32. Wyniki obliczeń dodatkowych [mln zł]

Parametr	Suma w horyzoncie analizy
Oszczędności AR	51,2
Dodatkowe wydatki (wariant podstawowy AWB)	44,8
Różnica (oszczędności – wydatki)	6,4

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Prolia we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.03.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych prolia oraz denosumab. Odnalezione w wyniku wyszukiwania rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla leku Prolia

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
Osteoporoza u kobiet	
PTAC 2015	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komitet rekomenduje finansowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których korzyść kliniczna ze stosowania leków doustnych była niewystarczająca oraz u których kwas zoledronowy jest przeciwwskazany z powodu niewydolności nerek.</p> <p>Szczegółowe kryteria obejmują:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ciężka, potwierdzona osteoporoza pomenopauzalna 2. Dowolne z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> – jedno znaczące złamanie osteoporotyczne udokumentowane radiologicznie oraz udokumentowany BMD T-score $\leq -2,5$; – jedno znaczące złamanie osteoporotyczne udokumentowane radiologicznie oraz albo podeszły wiek pacjenta albo densytometria nie może być wykonana z ważnych powodów logistycznych, technicznych lub patofizjologicznych; – dwa znaczące złamania osteoporotyczne udokumentowane radiologicznie; – udokumentowane T-score $\leq -3,0$; – 10-letnie ryzyko złamania biodra $\geq 3\%$, na podstawie FRAX lub Garvan, – udokumentowane stosowanie refundowanego alendronianu lub raloksyfenu (leczenie osteoporozy) 3. Co najmniej jedno nowe objawowe złamanie po co najmniej 12 miesiącach ciągłej terapii refundowanym lekiem antyresorpcyjnym w odpowiednich dawkach 4. Kwas zoledronowy jest przeciwwskazany (klirens kreatyniny < 35 ml/min) 5. Niestosowanie innych refundowanych leków antyresorpcyjnych lub teryparatydu. <p>W opinii komitetu skuteczność przeciwwłamaniowa denosumabu jest zbliżona do skuteczności doustnych bisfosfonianów, jednakże denosumab byłby stosowany jako leczenie II linii. Komitet zauważył, iż liczba obecnie refundowanych leków antyosteoporotycznych jest duża. Komitet uważa, iż w chwili obecnej największa niezaspokojona potrzeba dotyczy pacjentów, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie doustne oraz którzy nie mogą stosować kwasu zoledronowego z powodu niewydolności nerek.</p> <p>Komitet uznał, iż rozsądne jest ograniczenie stosowania denosumabu do powyżej opisanej grupy pacjentów ze względu na kwestie finansowe (denosumab jest droższy od refundowanych bisfosfonianów).</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie																			
NICE 2010	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Denosumab jest rekomendowany jako opcja lecznicza we wskazaniu: profilaktyka pierwotna złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nie można zastosować alendronianu oraz a bo ryzedronianu albo etydronianu, z powodu braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu ich podawania lub przeciwwskazań lub nietolerancji leczenia ww. lekami <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których występuje kombinacja T-score, wieku oraz liczby niezależnych czynników ryzyka wystąpienia złamania zgodnie z tabelą poniżej. <p>Tabela 33-1. BMD T-score poniżej (\leq) którego rekomendowane jest stosowanie denosumabu</p> <table border="1" data-bbox="454 535 1423 719"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wiek [lata]</th> <th colspan="3">Liczba niezależnych czynników ryzyka*</th> </tr> <tr> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>65 – 69</td> <td>niezalecane</td> <td>-4,5</td> <td>-4,0</td> </tr> <tr> <td>70 – 74</td> <td>-4,5</td> <td>-4,0</td> <td>-3,5</td> </tr> <tr> <td>75 lub więcej</td> <td>-4,0</td> <td>-4,0</td> <td>-3,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>* niezależne czynniki ryzyka wystąpienia złamania obejmują: złamanie biodra u rodzica, konsumpcja a alkoholu w ilości 4 jednostki lub więcej na dzień, reumatoidalne zapalenie stawów.</p> <p>Denosumab jest rekomendowany jako opcja lecznicza we wskazaniu: profilaktyka wtórna złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań i u których niemożliwe jest zastosowanie alendronianu oraz albo ryzedronianu albo etydronianu, z powodu braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu ich podawania lub przeciwwskazań lub nietolerancji leczenia ww. lekami.</p> <p>Komitet uznał, iż istnieją dobrej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną denosumabu w porównaniu do placebo, oraz że denosumab byłby efektywną klinicznie alternatywą dla istniejących opcji leczniczych w zakresie profilaktyki złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie.</p> <p>Komitet uznał, że leczenie denosumabem w profilaktyce złamań osteoporotycznych jest kosztowo efektywne we wskazaniach określonych jak powyżej.</p>	Wiek [lata]	Liczba niezależnych czynników ryzyka*			0	1	2	65 – 69	niezalecane	-4,5	-4,0	70 – 74	-4,5	-4,0	-3,5	75 lub więcej	-4,0	-4,0	-3,0
Wiek [lata]	Liczba niezależnych czynników ryzyka*																			
	0	1	2																	
65 – 69	niezalecane	-4,5	-4,0																	
70 – 74	-4,5	-4,0	-3,5																	
75 lub więcej	-4,0	-4,0	-3,0																	
NCPE 2010	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>NCPE, na podstawie obecnie dostępnych dowodów, uważa iż denosumab jest terapią efektywną kosztowo we wskazaniu: zapobieganie złamaniom osteoporotycznym u kobiet po menopauzie. Analiza ekonomiczna wykazała, iż denosumab jest kosztowo efektywny w porównaniu do alendronianu (co tydzień) oraz dominuje nad innymi komparatorami (ryzedronian, raloksyfen, stront).</p>																			
SMC 2010	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>SMC rekomenduje finansowanie denosumabu we wskazaniu: leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, spełniających następujące warunki: T-score < -2,5 do \geq -4,0, brak możliwości stosowania doustnych bisfosfonianów z powodu: przeciwwskazania, nietolerancji lub niemożliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu ich podawania.</p> <p>Leczenie denosumabem przez 3 lata znacząco zredukowało częstość występowania nowych złamań: kręgowych, pozakręgowych oraz złamań biodra w porównaniu do placebo u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań.</p>																			
HAS 2011	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komisja rekomenduje finansowanie (refundacja na poziomie 65%) denosumabu we wskazaniu: leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet z podwyższonym ryzykiem złamań, jako druga linia leczenia po terapii z użyciem bisfosfonianów.</p> <p>Wysokie ryzyko złamań oznacza pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – u których wystąpiło złamanie osteoporotyczne, – w przypadku braku złamania, znaczące obniżenie gęstości kości (T score < -3) lub T score \leq -2,5 w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka wystąpienia złamania, w szczególności: wiek > 60 lat, wcześniejsze lub obecne stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów w dawce odpowiadającej \geq 7.5 mg/dzień prednizonu, BMI < 19 kg/m², złamanie szyjki kości udowej u matki, wczesna menopauza (przed 40 rokiem życia.). <p>Z powodu niewykazania wyższości denosumabu nad bisfosfonianami, których rola w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej jest dobrze udokumentowana oraz w związku z niepewnością odnośnie długoterminowej tolerancji, w związku z wykazaniem skuteczności po terapii bisfosfonianami Komisja uważa, że denosumab powinien być stosowany w leczeniu II linii po terapii bisfosfonianami.</p> <p>Korzyść kliniczna: znaczna w terapii II linii po bisfosfonianach.</p> <p>Dodatkowa korzyść kliniczna: niewie ka w terapii II linii po bisfosfonianach.</p>																			

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2012	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PBAC rekomenduje włączenie denosumabu (Prolia) na listę leków refundowanych ze środków publicznych, we wskazaniu: leczenie osteoporozy u kobiet w wieku ≥ 70 lat, z gęstością mineralną kości T-score $\leq -2,5$.</p> <p>Rekomendacja PBAC została podjęta na podstawie porównania kosztów z alendronianem (70 mg / tydzień). Na podstawie przedstawionych danych PBAC uznał, iż skuteczność i krótkoterminowe bezpieczeństwo denosumabu są podobne do alendronianu, jednakże dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa obydwu terapii są niewystarczające do dokonania porównania. Odpowiadające dawki wynoszą 60 mg denosumabu co pół roku oraz 70 mg alendronianu raz na tydzień.</p>
PBAC 2010	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PBAC rekomenduje włączenie denosumabu (Prolia) na listę leków refundowanych ze środków publicznych, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie osteoporozy u kobiet w wieku ≥ 70 lat, z gęstością mineralną kości T-score $\leq -3,0$; - leczenie potwierdzonej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet ze złamaniem niskoenergetycznym. <p>Rekomendacja PBAC została podjęta na podstawie porównania kosztów z kwasem zoledronowym. PBAC uznał, iż skuteczność denosumabu jest podobna do kwasu zoledronowego. Odpowiadające dawki wynoszą 60 mg denosumabu co pół roku oraz 5 mg kwasu zoledronowego co rok.</p>
CADTH 2011	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie denosumabu we wskazaniu: leczenie kobiet z osteoporozą pomenopauzalną i wskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami, u których bisfosfoniany są przeciwwskazane, ze względu na nadwrażliwość lub zaburzenia przełyku (zwięźnienie, achalazja), u których występują dwa spośród następujących trzech czynników: wiek > 75 lat, wcześniejsze złamanie osteoporotyczne, BMD T-score $\leq -2,5$.</p> <p>W jednym podwójnie zaślepionym badaniu kontrolnym z randomizacją, w którym porównywano denosumab z placebo u kobiet po menopauzie z niskim BMD T-score, denosumab wykazał istotnie statystycznie większą redukcję w częstości występowania nowych złamań kręgowych i biodra, zarówno w populacji ogólnej badania jak i w predefiniowanych subpopulacjach wysokiego ryzyka. Wyniki inkrementalne analizy użyteczności-kosztów w populacji wysokiego ryzyka dla porównania denosumab vs brak leczenia wskazują, iż koszt roku skorygowanego o jakość wynosi 29 000 \$. Koszt roku skorygowanego o jakość był wyższy gdy analizowano wyniki w całej analizowanej populacji pacjentów.</p>
Osteoporoza u mężczyzn	
CADTH 2015	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie denosumabu we wskazaniu: w celu zwiększenia masy kostnej u mężczyzn z osteoporozą, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a także po niepowodzeniu lub w przypadku nietolerancji innych dostępnych opcji leczenia osteoporozy, pod warunkiem obniżenia ceny leku, a także spełnienia następujących kryteriów klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wysokie ryzyko złamań zdefiniowane jako umiarkowane 10-letnie ryzyko złamań (10-20%) z wcześniejszą historią złamań lub wysokie 10-letnie ryzyko złamań ($\geq 20\%$) zdefiniowane przez Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada (CAROC) lub World Health Organization's Fracture Risk Assessment (FRAX) - występowanie przeciwwskazań do stosowania doustnych bifosfonianów <p>W jednym podwójnie zaślepionym badaniu RCT (ADAMO), w którym porównywano denosumab z placebo u mężczyzn z niskim poziomem BMD, wykazano istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść denosumabu w zakresie zwiększenia BMD.</p> <p>Wskazano na wyższy koszt denosumabu (Prolia) niż koszt generycznego leku zawierającego kwas zoledronowy, a także na porównywalną cenę do leku oryginalnego. Denosumab okazał się także droższy od doustnych bifosfonianów, z inkrementalnym kosztem wynoszącym od 116 do 600 \$/rok.</p>
SMC 2014	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Z powodu nieprzedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, nie rekomenduje się finansowania denosumabu we wskazaniu: leczenie osteoporozy u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.</p>
AWMSG 2014	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Z powodu nieprzedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, nie rekomenduje się finansowania denosumabu we wskazaniu: leczenie osteoporozy u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.</p>
PBAC 2013	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PBAC rekomenduje włączenie denosumabu (Prolia) na listę leków refundowanych ze środków publicznych, we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie osteoporozy u pacjentów w wieku ≥ 70 lat, z gęstością mineralną kości T-score $\leq -2,5$; - leczenie potwierdzonej osteoporozy u pacjentów ze złamaniem niskoenergetycznym. <p>PBAC zaakceptował tezę o niegorszej skuteczności denosumabu wobec kwasu zoledronowego. Komitet uznał, iż przy uwzględnieniu skorygowanej ceny, oszczędności finansowe są nadal możliwe.</p>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Finansowanie leku Prolia ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Po bisfosfonianach, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Belgia	80%	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ (DXA < 6 mies.) lub wcześniejsze złamanie kręgow	Nie
Bułgaria	25%	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Chorwacja	100%	1 linia leczenia	Nie
Cypr	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Czechy	94%	1-sza linia leczenia, dla pacjentek ze wcześniejszymi złamaniami, 2-ga linia leczenia w przypadku nietolerancji; tylko dla kobiet z T score $\leq -2,5$ i $> -4,0$; Preskrypcja ograniczona do reumatologów, ortopedów, endokrynologów, ginekologów, traumatologów i internistów, Leczenie dłuższe niż 2 lata powinno być potwierdzone przez wzrost substancji kostnej	Nie
Dania	100% (szpitalna)	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Estonia	90% (program) lub 75%	1-sza linia leczenia, poważna niewydolność nerek, achalazja przełyku, zwężenie przełyku	Nie
Finlandia	35%	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Francja	65%	2-ga linia leczenia po bisfosfonianach; wcześniejsze złamanie lub T score $\leq -3,0$ lub T score $\leq -2,5$ i kliniczne czynniki ryzyka	Nie
Grecja	70%	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Hiszpania	100%	1-sza linia leczenia, wzrost ryzyka złamania	Nie
Holandia	100%	1-sza linia leczenia, wzrost ryzyka złamania	Nie
Irlandia	100%	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Islandia	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Liechtenstein	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Litwa	50% lub 80%	2-ga linia leczenia po generykach, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Luksemburg	80%	1-sza linia leczenia	Nie
Łotwa	50%	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Malta	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie	Brak produktu w obrocie
Niemcy	100%	1-sza linia leczenia, wzrost ryzyka złamania	Nie
Norwegia	94%	2-ga linia leczenia po generykach, wiek > 75 lat	Nie
Portugalia	100%	1-sza linia leczenia, wzrost ryzyka złamania	Nie
Rumunia	100%	1-sza linia leczenia	Nie
Słowacja	98%	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Słowenia	100%	1-sza linia leczenia, wcześniejsze złamanie, 2-ga linia leczenia, dla pacjentów z nietolerancją	Nie
Szwajcaria	100%	1-sza linia leczenia, T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie
Szwecja	100%	2-ga linia leczenia po bisfosfonianach; T score $\leq -2,5$ lub wcześniejsze złamanie	Nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	70%	2-ga linia leczenia; wcześniejsze złamanie; wtórna prewencja złamań w osteoporozie pomenopauzalnej, T score <-3,0 w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia bisfosfonianami, przy nieskuteczności bisfosfonianów po 12 miesiącach terapii, preskrypcja ograniczona do endokrynologów, ortopedów, traumatologów, reumatologów, internistów, ginekologów, a w przypadku lekarzy rodzinnych ograniczenia o 12 miesięcy terapii po zaleceniu przez specjalistę.	Tak
Wielka Brytania	100%	2-ga linia leczenia po bisfosfonianach; wcześniejsze złamanie; i/lub różne kombinacje wieku, T-score i klinicznych czynników ryzyka BMD; T score ≤ -2,5	Nie
Włochy	100%	1-sza linia leczenia, wiek >70 i T score ≤ -2,5 i wcześniejsze złamanie biodra lub kręgu	Tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Prolia jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Wskazania refundacyjne obejmują zwykle I linię leczenia, przy czym często występują ograniczenia dotyczące podwyższonego ryzyka złamań (BMD T-score, wcześniejsze złamanie). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymane opinie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</p> <p>Denosumabum (Prolia)</p> <p>A. zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złamań kręgow, • złamań pozakręgowych oraz • bliższego końca kości udowej <p>co przekłada się na ograniczenie potencjalnych kosztów związanych ze złamaniami. Ponadto wiadomo, że wystąpienie osteoporotycznych złamań kręgow oraz bliższego końca kości udowej zwiększa śmiertelność chorych.</p> <p>B. Jest bardziej skutecznie w porównaniu do bisfosfonianów stosowanych doustnie w zakresie przyrostu gęstości masy kostnej zarówno kości korowej, jak i gąbczastej.</p> <p>C. Ze względu na sposób podawania (iniekcje podskórne co 6 miesięcy) pacjenci stosujący denosumabum (Prolia) w dużo większym stopniu dostosowują się do zaleceń lekarskich niż pacjenci, którzy przyjmują leki 1 x w tygodniu (bisfosfoniany podawane doustnie). Duża wartość reżimu leczenia (adherence), przestrzegania zaleceń (compliance) oraz wytrwania w leczeniu (persistence) jest kluczowa dla efektywnego leczenia osteoporozy.</p> <p>D. Stosowanie denosumabu (Prolia) jest możliwe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w odróżnieniu od bisfosfonianów, które są przeciwwskazane, gdy GFR < 30-40 ml/min). Lek może być również stosowany u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p> <p>E. Leczenie jest odwracalne, w odróżnieniu do bisfosfonianów, które kumulują się w tkance kostnej.</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</p> <p>–</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</p> <p>Denosumabum (Prolia) to nowoczesny lek stosowany w leczeniu chorych z osteoporozą. Nowatorstwo wynika z mechanizmu działania. Częsteczką denosumabu (Prolia) to ludzkie, monoklonalne przeciwciało, które naśladuje osteoprotegerynę (OPG) będącą naturalnym czynnikiem antyresorpcyjnym kości. Dotychczasowe ponad 10-letnie obserwacje dowodzą, że lek jest bardzo skuteczny w redukcji złamań osteoporotycznych (osteoporotyczne złamania kręgow, złamania pozakręgowie oraz biodra), przy jednoczesnej, bardzo dobrej tolerancji leczenia – badanie FREEDOM oraz Extension FREEDOM. Denosumabum (Prolia) przyczynia się do zwiększenia gęstości mineralnej kości (BMD – bone mineral density), hamując działanie osteoklastów.</p> <p>Denosumabum (Prolia) może być podawany pacjentom z niewydolnością nerek oraz wątroby. Ponadto, działanie leku jest w pełni odwracalne – lek nie ulega kumulacji.</p> <p>Ta ostatnia kwestia powinna być szczególnie podnoszona, gdyż leczenie bisfosfonianami wiąże się z ich kumulacją w tkance kostnej, co długotrwale zmienia metabolizm kości. Zbyt duże zmniejszenie obrotu kostnego może u niektórych osób lub w niesprzyjających okolicznościach (np. adynamiczna choroba kości u osób z przewlekłą niewydolnością nerek) być niekorzystne i prowadzić do złamań „ze zmęczenia”. W przypadku stosowania leku denosumabum (Prolia), efekt działania leku obserwuje się tyko w czasie jego stosowania (do 6 miesięcy od podania leku).</p> <p>Dotychczasowe kryteria refundacyjne leku [(1) kobiety > 60 roku życia (2) z osteoporozą pomenopauzalną (T-score ≤ -2,5 stwierdzone w badaniu DXA), (3) u których dokonano się osteoporotyczne złamanie oraz stwierdzono (4) przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami lub stwierdzono niepowodzenie w leczeniu bisfosfonianami] sprawiło, że liczba osób mogących skorzystać z refundacji była i jest stosunkowo niewielka.</p> <p>Rozszerzenie wiekowej grupy chorych oraz uwzględnienie mężczyzn może poszerzyć grupę osób kwalifikującą się do przepisywania leku z refundacją co będzie dobrym kierunkiem w procesie szerszego stosowania denosumabu (Prolia) w leczeniu osteoporozy.</p> <p>Denosumabum (Prolia) stanowi jedyną refundowaną alternatywę dla pacjentek z przeciwwskazaniami, nietolerancją na doustne bisfosfoniany lub brakiem ich skuteczności.</p> <p>Uwzględniając skuteczność terapeutyczną, profil bezpieczeństwa oraz sposób podawania, lek denosumabum (Prolia) powinien być refundowany ze środków publicznych w omawianym wskazaniu.</p>

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. Paweł Małydk Konsultant krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</p> <p>Leczenie lekiem Prolia (denosumab) prowadzi do:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wysokiej skuteczności przeciwłamaniowej, niezależnie od jego umiejscowienia i stopnia zaawansowania osteoporozy (staw biodrowy, kręgosłup), – charakteryzuje się większą skutecznością w porównaniu do bisfosfonianów, daje większy przyrost masy kostnej w wszystkich lokalizacjach, – przyrost gęstości masy kostnej w przypadku długoterminowego leczenia Prolią przekłada się na utrzymanie niskiej częstości złamań kości (wykazano to w badaniu FREEDÓM Extension), – łatwe dla chorych stosowanie – jedna iniekcja podskórna na 6 miesięcy, – korzystny profil bezpieczeństwa (bad. FREEQDM Extension), – ponieważ nie stwierdzono niekorzystnego działania na nerki i wątrobę, lek może być stosowany u osób z przewlekłymi współistniejącymi chorobami, – niskie ryzyko interakcji z innymi lekami, – poprawa jakości życia u pacjentek leczonych Prolią w porównaniu z leczonymi alendronianem doustnym (badanie DAPS). <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</p> <p>Brak argumentów.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</p> <p>Prolia (denosumab) jest jedyną refundowaną terapią alternatywną dla pacjentek z przeciwwskazaniami i nietolerancją na doustne bisfosfoniany lub brakiem ich skuteczności.</p> <p>Obecnie kryteria refundacyjne znacząco zaniżają populację pacjentek, dlatego istnieje potrzeba obniżenia ich wieku, co umożliwi leczenie chorych kobiet, u których jeszcze nie doszło do złamań niskoenergetycznych niezależnie od poziomu BMD i rozszerzenie refundacji o możliwość skutecznego leczenia osteoporozy u mężczyzn. Większy dostęp grup chorych do leczenia preparatem Prolia może ograniczyć znacząco koszty powikłań osteoporozy w postaci kosztownego leczenia złamań, związanych z tym hospitalizacji, zaopatrzenia ortop., fizjoterapii.</p> <p>Prolia (denosumab) jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dużym bezpieczeństwie stosowania oraz cechuje udokumentowaną klinicznie skutecznością w redukcji ryzyka złamań w obrębie całego szkieletu. Grupę z wyboru stanowią kobiety i mężczyźni z osteoporozą po resekcji żołądka, czynną chorobą wrzodową i refluksową, z zaburzeniami połykania, niewydolnością nerek, dla których obecnie nie ma alternatywnych leków.</p>

10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.02.2016 r., znak PLR.4600.144.(5).2016/MKR (data wpływu do AOTMiT 26.02.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Problem zdrowotny

„Osteoporoza jest chorobą układową szkieletu charakteryzującą się zmniejszoną masą kości, zmienioną mikroarchitekturą, oraz zwiększoną podatnością na złamania” (WHO 1994). Osteoporoza obejmuje rozpoznania M80-M82 wg ICD-10.

Podstawą rozpoznania osteoporozy wg WHO jest pomiar gęstości mineralnej kości (BMD) bliższego końca kości udowej (BKKU) za pomocą densytometrii (dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska DXA). 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 odchyłeń standardowych od szczytowej masy kostnej. 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.

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. W pierwszej kolejności wykorzystuje się zazwyczaj doustne bifosfoniany. Do innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy należą: denosumab, ranelinian strontu, teryparatyd, raloksyfen.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27) w leczeniu osteoporozy, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych, dostępne są bisfosfoniany doustne (kwas alendronowy, ryzedronowy), denosumab (obecnie refundowany we wskazaniu: osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami doustnymi lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania), kalcytonina oraz pochodne witaminy D (alfakalcydol, kalcyfediol, kolekalcyferol).

W niniejszej analizie jako komparator wskazał terapię standardową (tj. suplementację wapnia oraz witaminy D), co w opinii analityków stanowi uzasadniony wybór.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 badań RCT (19 publikacji) porównujących denosumab z placebo oraz przedłużenia dla 4 badań (7 publikacji). Spośród odnalezionych badań 5 z nich obejmowało populację kobiet, 1 populację mężczyzn (ADAMO). W niniejszej AWA zdecydowano się na pominięcie wyników z badania DEFEND, w którym populację badaną stanowili pacjenci niezgodni z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (patrz rozdz. 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia – Uwagi analityków Agencji).

Wyniki metaanaliz w zakresie ryzyka występowania nowych złamań kręgowych, nowych lub pogarszających się złamań kręgowych, złamań pozakręgowych a także złamań biodra wykazały, że stosowanie denosumabu w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ich wystąpienia.

Występowanie klinicznych złamań osteoporotycznych, osteoporotycznych złamań klinicznych złamań kręgowych oraz wielokrotnych (≥ 2) złamań kręgowych raportowano jedynie w badaniu FREEDOM, gdzie wykazano IS różnice na korzyść ocenianej interwencji. W badaniu FREEDOM raportowano także wyniki dotyczące występowania złamań nadgarstka, jednak nie stwierdzono IS różnic pomiędzy DEN a PLC.

W populacji mężczyzn, w badaniu ADAMO nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem DEN a PLC, odnośnie występowania złamań klinicznych oraz nowych złamań kręgowych.

Analiza bezpieczeństwa

W żadnym z omawianych badań nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod względem ryzyka występowania ZN ogółem, ZN związanych z leczeniem oraz liczbie pacjentów wycofanych z badań z powodu wystąpienia ZN. Istotnie statystycznie różnice w odsetku pacjentów wycofanych z badań uzyskano w badaniu FREEDOM oraz w metaanalizie przeprowadzonej dla tego punktu końcowego. Zgony raportowano w 3 badaniach. W badaniach FREEDOM i DIRECT odsetek zgonów był bardzo niski i nie wystąpiły istotne statystycznie różnice między grupami. W badaniu McClung 2006 nie odnotowano zgonów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Według modelu wnioskodawcy, w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej oraz zaproponowany RSS, stosowanie DEN (+BSC) w porównaniu z BSC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,06 QALY, przy koszcie wyższym o 3 113 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi 53 733 zł/QALY. W wariancie bez RSS stosowanie DEN (+BSC) w porównaniu z BSC jest droższe o 3 543 zł, a inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wynosi 61 169 zł/QALY.

Według modelu wnioskodawcy, w populacji mężczyzn z osteoporozą, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej oraz zaproponowany RSS, stosowanie DEN (+BSC) w porównaniu z BSC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,07 QALY, przy koszcie wyższym o 3 239 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynosi 43 744 zł/QALY. W wariancie bez RSS stosowanie DEN (+BSC) w porównaniu z BSC jest droższe o 3 666 zł, a inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wynosi 49 505 zł/QALY.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania DEN (+BSC) vs BSC oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji wynoszą odpowiednio 1 437,30 zł w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz 1 816,76 zł w populacji mężczyzn z osteoporozą. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W związku ze zidentyfikowanymi przez analityków Agencji ograniczeniami (patrz rozdz. 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu), przeprowadzono dodatkowe obliczenia w celu oszacowania niepewności uwzględnionych w analizie wnioskodawcy założeń. W obliczeniach przyjęto krótszy czas wpływu złamania na śmiertelność oraz zmianę kalkulacji ryzyka złamań. Oszacowania uzyskane przy założeniu właściwych, według analityków Agencji, wartości parametrów wskazują na kilkukrotny (nawet 3-4 krotny) wzrost wartości ICUR.

Przy oszacowanych wartościach ICUR wartości progowe ceny zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, będzie równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą w wariancie z RSS: 442,51 zł w populacji kobiet oraz 682,85 zł w populacji mężczyzn.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność populacji w scenariuszu nowym (osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn) wyniesie ponad 250 tys. osób, natomiast populacja w scenariuszu istniejącym (węższe wskazanie) wyniesie ok. 48. tys. osób. Denosumab będzie zaś stosował ok. 9 do 10 tys. pacjentów w scenariuszu istniejącym oraz ok. 17 do 27 tys. w scenariuszu nowym.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Prolia we wnioskowanym wskazaniu, w wariancie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną rocznie o ok. 4,8 mln zł w roku 2016, 18,8 mln zł w 2017 roku oraz 21,2 mln zł w 2018.

Po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki płatnika publicznego i pacjentów (łącznie), w wariancie nieuwzględniającym RSS wzrosną o około 6,8 mln zł w 2016, o około 26,6 mln zł w 2017 roku oraz o

około 30,0 mln zł w 2018 roku.

W rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia/wątpliwości zidentyfikowane przez analityków Agencji. Oszacowania uzyskane przy założeniu alternatywnych wartości dotyczących prognozowanej sprzedaży oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w scenariuszu aktualnym wskazują

Dodatkowo wydatki płatnika publicznego oraz pacjentów mogą być jeszcze wyższe niż oszacowane ze względu na uwzględnienie w wytycznych rozpoznawania i leczenia osteoporozy kryteriów kwalifikacji opartych na ryzyku wystąpienia złamania (kalkulator FRAX). Powyższe będzie zależało od interpretacji wskazania przez MZ.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 8 rekomendacji pozytywnych (PTAC 2015, NICE 2010, NCPE 2010, SMC 2010, HAS 2011, PBAC 2010 oraz 2012, CADTH 2011) odnoszących się do leczenia osteoporozy u kobiet, a także 2 pozytywne (CADTH 2015, PBAC 2013) i 2 negatywne (AWMSG 2014, SMC 2014) rekomendacje dotyczące leczenia osteoporozy u mężczyzn.

W rekomendacjach dotyczących leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz leczenia osteoporozy u mężczyzn, zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne denosumabu, jego koszty oraz dostępność innych opcji leczenia. W związku z powyższym wiele rekomendacji zaleca refundację denosumabu w przypadku niepowodzenia lub gdy niemożliwe jest stosowanie bisfosfonianów.

Obydwie negatywne rekomendacje wynikały z nieprzedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ADAMO	Orwoll E et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. 2012; J. Clin. Endocrinol. Metab. 97(9):3161–3169.
	Langdahl BL et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial 2015. J. Clin. Endocrinol. Metab. 100(4):1335–1342.
DIRECT	Nakamura T et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT) 2014. J. Clin. Endocrinol. Metab. 99(7):2599–2607.
	Sugimoto T et al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT) 2015. Osteoporos Int 26(2):765–774.
FREEDOM	Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. The New England journal of medicine. 2009; 361(8):756–765.
	Boonen S et al. Treatment with Denosumab Reduces the Incidence of New Vertebral and Hip Fractures in Postmenopausal Women at High Risk. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011; 96(6):1727–1736.
	McClung MR 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.
	Bone HG et al. The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013.
	Palacios S et al. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. 2015; Climacteric 1–8.
	Papapoulos S et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. Journal of Bone and Mineral Research. 2012; 27(3):694–701.
McClung 2006	Papapoulos S et al. (2015) The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int.
	McClung MR et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. The New England journal of medicine. 2006; 354(8):821–831.
	Lewiecki EM et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007; 22(12):1832–1841.
	Beck TJ et al. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. 2008; 11(3):351–359.
	Miller PD et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. Bone. 2008; 43(2):222–229.
	Miller PD et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011; 96(2):394–402.
Nakamura 2012	McClung MR et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2013; 24(1):227–235.
Nakamura 2012	Nakamura T et al. Dose–response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. 2012; Osteoporosis International 23(3):1131–1140.
Seeman 2010	Seeman E et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. 2010; J. Bone Miner. Res. 25(8):1886–1894.

Rekomendacje kliniczne

PGR IUFMC 2012	Buczowski K. et al. Osteoporoza. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej Forum Medycyny Rodzinnej 2012;6(4):153-160
Polska 2013	Lorenc R. et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. Medycyna Praktyczna – Reumatologia 1/2013
PTR 2015	Leszczyński P. et al. Diagnostyka i Leczenie Osteoporozy – Zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. Via Medica. Forum Reumatologiczne 2015 tom I, nr 1, 12-24

Rekomendacje refundacyjne

AWMSG 2014	The All Wales Medicines Strategy Group, Denosumab (Prolia®) solution for injection, 2014 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1150 (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
CADTH 2011	The Canadian Expert Drug Advisory Committee, FINAL RECOMMENDATION, 2011 https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Prolia_April-1-11.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)

CADTH 2015	The Canadian Expert Drug Advisory Committee. FINAL RECOMMENDATION https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0414_cdr_complete_Prolia-Men_Sept-21-15-e.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
HAS 2011	Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, 14 grudnia 2011 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/prolia_ct_10890.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/prolia_14122011_avis_ct10890.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/prolia_14122011_synthese_ct10890.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
NCPE 2010	National Centre for Pharmacoeconomics, The Cost-effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Prevention of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Women, lipiec 2010 http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Summary2.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
NICE 2010	National Institute for Health and Clinical Excellence, Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women, październik 2010, https://www.nice.org.uk/guidance/TA204 (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
PBAC 2010	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/Denosumab.pdf ;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/ (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
PBAC 2012	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/denosumab.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/denosumab-psd-07-2013.pdf ;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/ (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
PTAC 2015	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) and PTAC Subcommittees 2008 https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-05-updated.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
SMC 2010	The Scottish Medicines Consortium, denosumab, 60mg solution for injection in a pre-filled syringe (Prolia®), SMC No. (651/10), listopad 2010, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Prolia_FINAL_November_2010_for_website.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)
SMC 2014	The Scottish Medicines Consortium, denosumab (Prolia®) 60 mg solution for injection in a pre-filled syringe (No: 1013/14), 2014, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Prolia_Non_Sub_FINAL_Oct_2014_for_website.pdf (dostęp na dzień 07.04.2016 r.)

Pozostałe publikacje

Berry 2010	Berry S.D. et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to Postmenopausal Women and Men: The Framingham Osteoporosis Study. <i>Osteoporos Int.</i> 2010 January ; 21(1): 53–60.
Borenstein 2007	Borenstein M., Hedges L, Rothstein H. Meta-Analysis Fixed effect vs. random effects. In; 2007, str. 30
Borenstein 2009	Borenstein M., L. V. Hedges, J. P. T. Higgins and H. R. Rothstein <i>Introduction to Meta-Analysis</i> . 2009 John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 978-0-470-05724-7, rozdz. 13, str.8
ChPL Prolia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolia (15.01.2015)
Cochrane Handbook	Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0 [updated March 2011], rozdz. 9.5.4 Incorporating heterogeneity into random-effects models.
Kanis 2012	Kanis JA et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. <i>Osteoporos Int.</i> 2012 Sep;23(9):2239-56. Epub 2012 Mar 15.
Komunikat MZ 2015	Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji denosumabu, 27.03.2015 r. http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-denosumabu/ (dostęp 07.04.2016 r.)
Lorenc 2011	Lorenc R, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie Aktualizacja 2011. <i>Medycyna Praktyczna.</i> 2011; (1):1–40
Lorenc 2013	Lorenc R, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie Aktualizacja 2013. <i>Medycyna Praktyczna, wyd. specj. Reumatologia</i> 1/2013
MZ 25022016	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27)
NBHA 2014	Siris E.S. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group, <i>Osteoporos Int</i> (2014) 25:1439–1443
Szczekliki 2015	Gajewski A., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015, <i>Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2015

13. Załączniki

- Załącznik 1. Zastosowanie denosumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0. [REDACTED]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.
- Załącznik 2. Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. [REDACTED]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.
- Załącznik 3. Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. [REDACTED]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.
- Załącznik 4. Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. [REDACTED]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.
- Załącznik 5. Denosumab w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz osteoporozy u mężczyzn. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.0. [REDACTED]. HTA Consulting, Kraków – grudzień 2015.