



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

## **Cholekalcyferol, ryzedronian sodu we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
dalszego finansowania ze środków publicznych  
leków zawierających daną substancję czynną  
we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.10.2016

Data ukończenia: 22 marca 2016 r.

**Wykaz skrótów****ACR** – American College of Rheumatology**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**bd** – brak danych**BMD** – gęstość mineralna kości**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego**CrI** – ang. *credible interval*, przedział wiarygodności**DEX/DEXA** – (ang. Dual Energy X-ray Absorptiometry) dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska**DVO** - Dachverband Osteologie**EULAR** - The European League Against Rheumatism**EMA** – European Medicines Agency**FDA** – U. S. Food and Drug Administration**FRAX algorytm** – (ang. *Fracture Risk Assessment Tool*)**GKS** - glikokortykosteroidy**GUS** – Główny Urząd Statystyczny**ITT** – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem**JSBMR** - Japanese Society for Bone and Mineral Research**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)**NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence**NLPZ** – niesterydowe leki przeciwzapalne**NOF** - National Osteoporosis Foundation**RCT** – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora**SD** – (ang. *standard deviation*) odchylenie standardowe**SEIOMM** - Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji**T-score** - stosunek gęstości mineralnej kości osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej**TSH** - hormon tyreotropowy**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 opieki zdrowotnej** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)**WHO** – World Health Organisation**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	7
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>8</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	8
3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	9
3.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	10
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	12
<b>4. Opinie ekspertów.....</b>	<b>13</b>
<b>5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>16</b>
6.1. Metodologia analizy klinicznej.....	16
6.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna .....	16
6.2.1. Wyniki badań pierwotnych.....	19
6.2.2. Ograniczenia włączonych badań.....	20
6.3. Bezpieczeństwo stosowania .....	20
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>22</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	22
7.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	22
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>26</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>28</b>
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	28
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	28
9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	30
<b>10. Piśmiennictwo .....</b>	<b>31</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2016-03-11  
PLA.4600.167.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Leki wymienione w załączniku do pisma zlecającego PLA.4600.167.2016.1.ISU, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zawierające substancje czynne: *colecalfiferolum* i *risedronatum natricum* we wskazaniu pozarejestacyjnym zgodnych ze zleceniem.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną *colecalfiferolum* oraz produkty lecznicze zawierające substancję czynną *risedronatum natricum*, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345, z późn. zm.) zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych we wskazaniu osteoporoza posterydowa - profilaktyka - na podstawie na podstawie pisma zlecającego**

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
<b>Colecalciferolum</b>			
Dev kap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	10 ml	5909990260218	Medana Pharma SA, Polska
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	5909991047818	PPF Hasco-Lek S.A., Polska
<b>Risedronatum natricum</b>			
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	4 szt. (1 blist. po 4 szt.)	5909990082599	Sanofi-Aventis Sp. z o.o., Polska
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	12 szt. (3 blist. po 4 szt.)	5909990082629	Sanofi-Aventis Sp. z o.o., Polska

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do zlecenia otrzymanego pismem PLA.4600.167.2016.1.ISU, ocena substancji czynnych odnosi się do wskazania osteoporoza posterydowa – profilaktyka.

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 11.03.2016 r. pismem znak PLA.4600.167.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania opinii Rady Przejrzystości (RP) odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leków wymienionych w załączniku do przedmiotowego pisma (niniejsze opracowanie dotyczy oceny substancji czynnych: *colecalfiferolum* oraz *risedronatum natricum* we wskazaniu osteoporoza posterydowa).

Preparaty zawierające:

- **Risedronatum natricum** znajdują się w grupie limitowej: 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzedronowy i są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu: osteoporoza i wydawane za odpłatnością 30% ceny leku.
- **Colecalciferolum (vit. D3)** znajdują się w grupie limitowej: 18.2, Witamina D i jej metabolity - cholekalcyferol i kalcyfediol i są finansowane ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i wydawane za odpłatnością ryczałtową.

Jednocześnie na podstawie art. 31n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Minister Zdrowia zlecił Prezesowi Agencji przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Z uwagi na fakt, że wskazane technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji w 2012 r. (AOTM-OT-434-8/2012) oraz w 2013 r. (AOTM-OT-434-38/2013), oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, opracowania te częściowo wykorzystano i zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych poprzez: przeprowadzenie ponownego przeglądu systematycznego dowodów naukowych, wyszukiwanie rekomendacji klinicznych, uwzględnienie opinii ekspertów oraz przedstawienie wpływu refundacji przedmiotowych substancji na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań.

**Tabela 2. Podstawowe informacje z poprzednich ocen oraz z aktualnego opracowania**

Opracowania	Wytyczne praktyki klinicznej	Dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii
<b>AOTM-OT-434-8/2012</b>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje. Amerykańskie wytyczne (ACR 2010) dot. kobiet przed lub po menopauzie oraz mężczyzn rozpoczynających terapię glikokortykosteroidami – zalecane interwencje: alendronian lub ryzedronian.</p> <p>Natomiast polskie zalecenia z 2011 roku wskazują, iż preparaty wapnia i witaminy D3 są podstawą profilaktyki osteoporozy u osób, u których planuje się lub kontynuuje leczenie GKS (glikokortykosteroidami), a alendronian i ryzedronian zmniejszają częstość złamań kręgow u kobiet i mężczyzn leczonych GKS.</p> <p>W ocenie Prescrire, nie ma dowodów naukowych wskazujących na uzasadnione stosowanie bisfosfonianów redukujących częstość objawowych złamań u pacjentów stosujących GKS.</p>	<p>W opracowaniu dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych technologii we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka, ograniczono się jedynie do przedstawienia wytycznych.</p>
<b>AOTM-OT-434-38/2013</b>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (2 polskie, 2 europejskie i 1 światowa). Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2013 r. a także Zalecenia</p>	<p>W opracowaniu z 2013 roku, ograniczono się do przedstawienia jedynie przeglądów systematycznych, które ukazały się po czasie oceny przedmiotowej technologii w 2012 roku.</p>

Opracowania	Wytyczne praktyki klinicznej	Dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii
	Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, z 2012 wskazują, iż bisfosfoniany (głównie aledronian i ryzedronian) i witamina D są podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia farmakologicznego i profilaktyki osteoporozy. Europejskie wytyczne z 2013 r. – wskazują na efektywności wapnia, witaminy D i bisfosfonianów w zapobieganiu oraz leczeniu osteoporozy spowodowanej przez gl kokortykoterapię. Zgodnie ze światowymi rekomendacjami z 2012 roku ryzedronian, alendronan i inne są uznawane za I linię leczenia u pacjentów leczonych GKS.	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy 3 publikacje (Geddes 2013, Levis 2012, Murad 2012). Wyniki z 2 PS (przeglądy systematyczne) wskazują na redukcję ryzyka złamań w przypadku stosowania ryzedronianu oraz w 1 PS wykazano redukcję ryzyka złamań w grupie przyjmujących cholekalcyferol w porównaniu z grupą placebo.
<b>OT.434.10.2016</b>	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, które ukazały się po czasie oceny przedmiotowej technologii medycznej w 2013 roku. Wyniki wyszukiwania opisano w rozdziale 5. niniejszego opracowania.	W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny i 2 badania pierwotne, których charakterystyka i wyniki zostały przedstawione w rozdziale 6. Wskazanie dowodów naukowych.

Z uwagi na fakt, że poprzednie oceny cholekalcyferolu jak i ryzedronianu obejmowały obok profilaktyki osteoporozy posterydowej także inne osteoporozy: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii 0-18 lat, osteoporoza u mężczyzn, przy przeprowadzaniu wyszukiwania dowodów naukowych skupiono się także na uzupełnieniu raportu o ewentualne badania kliniczne/ rekomendacje kliniczne, jeśli nie zostały one uwzględnione w poprzednim opracowaniu.

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

„Osteoporoza jest chorobą układową szkieletu charakteryzującą się zmniejszoną masą kości, zmienioną mikroarchitekturą, oraz zwiększoną podatnością na złamania” (definicja wg WHO; 1994).

Osteoporoza (ICD-10 M80) obejmuje łącznie 23 jednostki chorobowe wg ICD-10 m.in. M80.4 Osteoporoza indukowana lekami ze złamaniem patologicznym oraz M81.4 Osteoporoza indukowana lekami.

Osteoporozę dzieli się na miejscową (stany zapalne, algodystrofie) i uogólnioną – dotyczącą całego szkieletu. Pod względem etiologii w osteoporozie uogólnionej wyróżnia się postaci pierwotne (idiopatyczne i inwolucyjne) i wtórne.

Osteoporoza wtórna może być wynikiem działania różnych czynników, w tym stosowanych leków, stanów chorobowych i chorób genetycznych związanych z utratą masy kostnej. Osteoporozę wtórną może wywołać także wiele z leków stosowanych w leczeniu chorób przewlekłych. **W tej grupie wymienia się głównie glikokortykosteroidy (GKS). Potwierdzono, że stosowanie doustne glikokortykosteroidów skutkuje spadkiem masy kostnej i zwiększeniem ryzyka złamań.** Zaznaczenia wymaga fakt, iż GKS są stosowane w chorobach zapalnych, które również stanowią przyczynę osteoporozy o nasileniu zależnym od ich aktywności.

### Epidemiologia

W Polsce osteoporozę stwierdza się u ~7% kobiet w wieku 45-54 lat, u ~25% w wieku 65-74 lat i u blisko 50% w wieku 75-84 lat.

Wg danych GUS w roku 2008 populacja Polski liczyła 38 135 tys. osób, w tym kobiet w wieku 50 lat i więcej 7.262 tys., a mężczyzn 5.595 tys. Przyjmując znaną częstość złamań u kobiet w Polsce oraz podaną w innych publikacjach częstość złamań u mężczyzn (odpowiednio 30% i 8%) można oszacować, że w Polsce w roku 2008 w populacji powyżej 50 roku życia było 2 636 tys. złamań osteoporotycznych, w tym 2 179 tys. u kobiet i 447 tys. u mężczyzn. Biorąc za kryterium wzrost liczby osób starszych w populacji na podstawie prognoz GUS, przewiduje się zwiększenie liczby złamań osteoporotycznych do 32,8% w roku 2035 w odniesieniu do roku 2008.

Według Janiszewska 2015 dane dotyczące epidemiologii występowania osteoporozy w Polsce są niepełne i fragmentaryczne. Niemniej jednak można na ich podstawie wnioskować, iż 30% kobiet po przekroczeniu 50 r.ż choruje a osteoporozę. Ogółem osteoporozę stwierdzono u 4 mln osób w Polsce, co stanowi 20% dorosłych. Oszacowano ponadto, iż osteoporoza dotyczy 2,4 mln polskich kobiet (20% populacji kobiet w Polsce), natomiast u ponad 40% kobiet stwierdzono osteopenię.

Szacuje się, że około 1% populacji angielskiej i około 0,2-0,5% populacji amerykańskiej przewlekłe stosuje GK. W Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych w tym zakresie, należy jednak przyjąć, że odsetek chorych przyjmujących GK jest podobny. Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami jest przyczyną 25% przypadków osteoporozy u mężczyzn i jest u nich przyczyną znacznego wzrostu liczby złamań. Około 30-50% chorych przyjmujących przewlekłe GK doznaje złamań kręgow i odcinka bliższego kości udowej.

W krajach Europy Zachodniej profilaktyczne leczenie przeciwosteoporotyczne stosuje 4-14% chorych zagrożonych osteoporozą posterydową.

### Obraz kliniczny

Osteoporoza jest chorobą, która nie manifestuje się charakterystycznymi objawami klinicznymi. Objawy są najczęściej następstwem złamań kości długich lub kręgow.

### Rozpoznanie

Kryteria rozpoznawania osteoporozy według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na podstawie oceny BMD BKKU (lub kręgow) u kobiet po menopauzie i mężczyzn za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DEXA) na podstawie wskaźnika T (wyrażanego jako liczba odchyłeń standardowych; punkt odniesienia stanowi szczytowa masa kostna):

1) > -1 SD - wartość prawidłowa

- 2) od -1 SD do -2,5 SD - osteopenia  
 3) < -2,5 SD - osteoporoza  
 4) < -2,5 SD i złamanie osteoporotyczne - osteoporoza zaawansowana.

Definicja osteoporozy opiera się więc na oznaczeniach densytometrycznych, ale - jak wykazano w wieloletnich badaniach epidemiologicznych – ich uzupełnienie o czynniki ryzyka złamań zwiększa czułość, nie zmniejszając swoistości. Stanowi to podstawę algorytmu FRAX, który integruje wartości densytometryczne z wybranymi klinicznymi czynnikami ryzyka złamań.

[Źródło: Raport nr: AOTM-OT-434-8/2012 oraz nr: AOTM-OT-434-38/2013, Bachta 2012, Janiszewska 2015]

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Interwencja oceniana

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące cholekalcyferolu i ryzedronianu

Tabela 3. Oceniane interwencje

Substancja chemiczna	Colecalciferolum (vit. D3)
Kod ATC	A 11 CC 05
Grupa farmakoterapeutyczna	Witamina D i analogi
Mechanizm działania	<p>Najważniejszą funkcją witaminy D jest regulowanie metabolizmu wapnia i fosforanów, wspólnie z kalcytoniną i parathormonem.</p> <p>Witamina D3 jest czynnikiem przeciwkrzywiczym. Jest konieczna do prawidłowej czynności przytarczyc. Najważniejszymi narządami i układami, na które oddziałuje są jelito, nerki i układ kostny. Witamina D odgrywa zasadniczą rolę we wchłanianiu wapnia i fosforanów z jelit, transporcie soli mineralnych i procesie wapnienia kości, reguluje także wydalanie wapnia i fosforanów przez nerki. W jelicie witamina D pobudza wchłanianie Ca<sup>2+</sup> i fosforanów (w komórkach jelita pobudza syntezę białek wiążących Ca<sup>2+</sup> (CaBP) - białek tych nie stwierdza się w śluzówce jelit osób z niedoborem witaminy D, w nerkach pobudza wchłanianie zwrotne jonów a w kościach mobilizację i odkładanie soli mineralnych. Wszystkie te procesy sprzyjają utrzymaniu prawidłowego stężenia wapnia i fosforanów w osoczu. Stężenie jonów wapniowych oddziałuje na szereg ważnych procesów biochemicznych warunkujących utrzymanie właściwego napięcia mięśni, pobudzenia nerwowego i krzepnięcia krwi. Witamina D bierze udział w syntezie kwasu adenozynotrifosforowego, działa antagonistycznie do kortyzolu, hamującego wchłanianie wapnia.</p> <p>Witamina D uczestniczy także w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, wpływając na wytwarzanie limfokin. Nie wywołuje zmian w obrazie morfologicznym krwi obwodowej. Niedobór witaminy D w pożywieniu, zaburzenie jej wchłaniania, niedobór wapnia, choroby wątroby oraz stosowanie niektórych leków a także brak ekspozycji na światło słoneczne prowadzi w okresie szybkiego wzrostu dziecka do krzywicy, zaś u dorosłych do osteomalacji.</p> <p>Stosowanie witaminy D w profilaktyce krzywicy jest niezbędne u większości niemowląt i małych dzieci. Kobiety w okresie menopauzy, u których często występuje osteoporoza w związku ze zmianami hormonalnymi, powinny zwiększyć dzienną dawkę witaminy D.</p> <p>Witamina D3 aktywuje czynność fosfatazy alkalicznej. Spadek aktywności fosfatazy alkalicznej w trakcie leczenia krzywicy może być wskaźnikiem prawidłowego stosowania witaminy D. Pokrycie indywidualnie ustalonego zapotrzebowania powinno uwzględniać podaż ze wszystkie źródeł witaminy D.</p>
Substancja chemiczna	Risedronatum natricum
Kod ATC	M 05 BA 07
Grupa farmakoterapeutyczna	bisfosfoniany
Mechanizm działania	<p>Ryzedronian jest pirydynolobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny ulega zmniejszeniu, podczas gdy zachowana zostaje aktywność osteoblastów i mineralizacja kości. W badaniach przedklinicznych ryzedronian wykazywał silne działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciwresorpcyjne oraz zależne od dawki zwiększenie masy kostnej oraz biomechanicznej wytrzymałości szkieletu.</p>

[Źródło: ChPL Devikap, Juvit, Vigantol, Risendros 35]



## 3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich zarejestrowanych wskazań z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych substancji czynnych.

**Tabela 4. Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych**

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Postać/dawka	Wskazania zarejestrowane
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap*	Płyn doustny. 15 000 j.m./ml	Profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D. Zapobieganie i leczenie krzywicy, tężyczka hipokalcemiczna, osteomalacja i choroby kości na podłożu metabolicznym. Profilaktycznie w stanach złego wchłaniania (w wyniku przewlekłych schorzeń jelit, marskości wątroby, rozległej resekcji żołądka i jelit). Leczenie wspomagające w osteoporozie.
	JUVIT D <sub>3</sub> **	Krople doustne, roztwór. 20 000 j.m./ml	Zapobieganie krzywicy u dzieci. Zapobieganie schorzeniom gdy stwierdzono ryzyko niedoboru witaminy D. Leczenie krzywicy i osteomalacji wywołanych niedoborem witaminy D.
Risedronatum natricum	RISENDROS 35***	Tabletka powlekana. 35 mg (4 szt. (1 blist.po 4 szt.))	Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej: w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow.
	RISENDROS 35***	Tabletka powlekana. 35 mg (12 szt. (3 blist.po 4 szt.))	Leczenie rozpoznanej osteoporozy pomenopauzalnej: w celu zmniejszenia ryzyka złamań szyjki kości udowej. Leczenie osteoporozy u mężczyzn z dużym ryzykiem złamań.

\* Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 2013-10-02

\*\* Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 2014-05-02 (brak zmian względem ChPL uwzględnionej w raporcie AOTM-OT-434-38/2013)

\*\*\* Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 2015-12 (zmiany względem ChPL uwzględnione w raporcie AOTM-OT-434-38/2013 nie obejmują zmiany wskazań)

W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych nie stwierdzono zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań niepożądanych produktów Devikap i Juvit D<sub>3</sub>, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji.

Zmiany w ChPL leku Risedros 35 z 2015 r. w stosunku do ChPL uwzględnionego w raporcie z 2013 r. dotyczą:

- dodania w pkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania:

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem ryzedronianu, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

- dodania w pkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania dodano:

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej

widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny. Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

- dodania w pkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację:

Badania na zwierzętach wykazały, że niewielkie ilości ryzedronianu sodu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią.

- dodania w pkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne:

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

##### *Pacjenci stosujący kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ*

Częstość występowania działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka układu pokarmowego u pacjentów regularnie przyjmujących kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ (3 lub więcej dni w tygodniu) i leczonych ryzedronianem sodu była podobna jak w grupie kontrolnej pacjentów.

#### **Ponadto uzupełniono informacje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności ryzedronianu u dzieci i młodzieży o 3-letnie badanie RCT z podwójnie ślepą próbą.**

Pozostałe informacje umieszczone w aktualizacji ChPL zostały opisane w dalszych częściach raportu.

[Źródło: ChPL Risendros 35]

Poza ww. refundowanymi produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną cholekalcyferol do obrotu na terytorium Polski dopuszczone są jeszcze produkty lecznicze Vigantoletten 1000 i Vigantoletten 500, także inne produkty złożone zawierające w swoim składzie cholekalcyferol (Adrovanse (Acidum alendronicum + Colecalciferolum); Alantavit (Allantoinum + Colecalciferolum + Retinolum); Calcium 500 D (Calcii lactogluconas + Colecalciferolum + Acidum ascorbicum); Fosavance (Natrii alendronas + Colecalciferolum); Natecal D3 (Calcii carbonas + Colecalciferolum); Recalvit D (Colecalciferolum + Calcii carbonas); Vantavo (Acidum alendronicum + Colecalciferolum); Vitaminum A + D3 Medana (Colecalciferolum + Retinolum); Vitaminum A 2000 + D3 400 Hasco (Retinoli palmitas + Colecalciferolum)).

[Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> [data dostępu: 2016-03-18]

### **3.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą**

Wskazane technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji w 2012 r. (AOTM-OT-434-8/2012) oraz w 2013 r. (AOTM-OT-434-38/2013). Na podstawie dwóch raportów, zostały wydane 4 opinie RP.

AOTM-OT-434-38/2013

*Pismem z dnia 05.03.2013 r. znak MZ-PL-460-14444-33/GB/13 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące wydania opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w oparciu o ponowną, pogłębioną analizę wskazań pozarejestrycyjnych dotychczas objętych refundacją dla zastosowania:*

- **colecalfiferolum (vit. D3)** we wskazaniu: profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii – u dzieci do 18 r.ż., profilaktyka osteoporozy posterydowej – zgodnie z zaleceniami EULAR, osteoporoza
- **risedronatum natricum** we wskazaniu: profilaktyka osteoporozy posterydowej.

AOTM-OT-434-8/2012

Pismem z dnia 7 marca 2012 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło „Radzie Przejrzystości przygotowanie, w terminie 14 dni, opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (...)” w zakresie „leków stosowanych w pediatrii i schorzeniach reumatologicznych” zawierających substancje czynne: *Acidum alendronicum*, *Colecalciferolum (vit. D3)*, *Risedronatum natricum* – dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.”

Zakres wskazań pozarejestacyjnych koniecznych do objęcia refundacją dotyczy (zgodnie z załącznikiem do zlecenia MZ):

- innych osteoporoz niż wymienione w ChPL, profilaktyki osteoporozy posterydowej (substancja czynna *acidum alendronicum*, zgodnie z zaleceniami ACR i polskimi);
- osteoporozy, profilaktyki osteoporozy posterydowej (substancja czynna: **Colecalciferolum - vit. D3**, zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi);
- innych osteoporoz niż wymienione w ChPL, profilaktyki osteoporozy posterydowej (substancja czynna **risedronatum natricum**, zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi).

Tabela 5. Opinie/uchwały Rady Przejrzystości AOTM dotyczące ocenianych leków.

Dokument	Opinie RP
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b>	
<b>Przedmiot oceny</b>	cholekalcyferol
<b>Treść stanowiska</b>	Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne</u> objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną <i>colecalfiferolum (vit. D3)</i> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyk
<b>Uzasadnienie</b>	Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2013 r. a także Zalecenia Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, 2012 wskazują, iż bisfosfoniary i witamina D są podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia farmakologicznego i profilaktyki osteoporozy. Identyfikacja i uzupełnienie niedoboru witaminy D stanowi warunek niezbędny farmakoterapii osteoporozy. Na podstawie opinii ekspertów Rada uważa, że stosowanie kolekalcyferolu we wskazaniu: profilaktyka osteoporozy posterydowej jest postępowaniem standardowym w tej chorobie, natomiast charakterystyki produktu nie uwzględniają tego jednoznacznie, bądź ograniczają się jedynie do krzywicy i osteomalacji.
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b>	
<b>Przedmiot oceny</b>	Ryzedronian
<b>Treść stanowiska</b>	Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne</u> objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną <i>risedronatum natricum</i> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.
<b>Uzasadnienie</b>	Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2013 r. a także Zalecenia Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego, 2012 wskazują, iż bisfosfoniary i witamina D są podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia farmakologicznego i profilaktyki osteoporozy. Identyfikacja i uzupełnienie niedoboru witaminy D stanowi warunek niezbędny farmakoterapii osteoporozy. Na podstawie opinii ekspertów Rada uważa, że stosowanie rizedronianu we wskazaniu: profilaktyka osteoporozy posterydowej jest postępowaniem standardowym w tej chorobie.
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 362/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.</b>	

<b>Przedmiot oceny</b>	cholekalcyferol, ryzedronian
<b>Treść stanowiska</b>	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne colecalciferolum (wit. D) i risedronatum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</i>
<b>Uzasadnienie</b>	<i>Polskie zalecenia z 2011 roku wskazują, iż preparaty wapnia i witaminy D3 są podstawą profilaktyki osteoporozy, w której podawanymi lekami są preparaty witaminy D3 oraz bisfosfoniany, hamujące czynność osteoklastów (antyresorpcyjne), do których należy risedronatum natricum.</i>
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 44/2012 z dnia 27 marca 2012 r.</b>	
<b>Przedmiot oceny</b>	m. in. cholekalcyferol, ryzedronian
<b>Treść stanowiska</b>	<i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynne ryzedronian sodu we wskazaniu: inne osteoporozy niż wymienione w ChPL (zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi), profilaktyka osteoporozy posterydowej oraz preparatów kolekalcyferolu we wskazaniu osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej (zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi).</i>
<b>Uzasadnienie</b>	<i>Stosowanie alendronianu i ryzedronianu zmniejsza częstość złamań kręgow u kobiet i mężczyzn leczonych glikokortykosteroidami (GKS). (...) Ryzedronian zwiększa wskaźnik Bone Mass Density u mężczyzn z osteoporozą, ale wpływ takiego postępowania na ryzyko złamań pozostaje nieznan. Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee zarekomendował rozszerzenie listy wskazań refundowanych dla alendronianu i jego skojarzenia z wapniem lub kolekalcyferolem (2010 r.) oraz dla ryzedronianu sodu i ryzedronianu sodu z wapniem (2008 r.) o leczenie osteoporozy wywołanej glikokortykosteroidami u pacjentów poddanych długoterminowej terapii (min. 3 miesiące). Również Haute Autorité de Sante we Francji w 2007 r. wydała pozytywną rekomendację odnośnie finansowania ryzedronianu sodu we wskazaniu leczenie osteoporozy u mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań.  Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2011 r. proponują suplementację wapnia i witaminy D u wszystkich osób, u których planuje się lub kontynuuje leczenie GKS. Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie z 2011 r. wskazują, iż preparaty wapnia i witaminy D są podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia farmakologicznego osteoporozy. Identyfikacja i uzupełnienie niedoboru witaminy D stanowi warunek niezbędny farmakoterapii osteoporozy. Na podstawie opinii ekspertów Rada uważa, że stosowanie kolekalcyferolu we wskazaniu: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej jest postępowaniem standardowym w tej chorobie, natomiast charakterystyki produktu nie uwzględniają tego jednoznacznie, bądź ograniczają się jedynie do krzywicy i osteomalacji</i>

[Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/ww.aotm> (dostęp: 17.03.2016 r.)]

### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

W aktualnym Obwieszczeniu MZ z dn. 25 lutego b.r., z wyjątkiem substancji będących przedmiotem niniejszej analizy, nie ma technologii medycznych refundowanych we wskazaniu: osteoporoza posterydowa – profilaktyka.

Niemniej jednak dane literaturowe wskazują, że najczęściej stosowanymi lekami zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu osteoporozy posterydowej u pacjentów leczonych GKS, są bisfosfoniany: alendronian, ryzedronian, zoledronian. Z uwagi na fakt, że bisfosfoniany powinny być stosowane w połączeniu z wapniem i witaminą D, obie oceniane technologie nie stanowią względem siebie komparatorów.

Eksperci kliniczni, których opinie wykorzystano w raporcie AOTM-OT-434-38/2013 wskazali, że jedynie alendronian zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mógłby zastąpić wnioskowaną interwencję - ryzedronian.

Na obwieszczeniu znajduje się także lek z grupy bisfosfonianów - zoledronian podawany dożylnie i refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, za odpłatnością ryczałt. Na podstawie opinii eksperta lekami pierwszego rzutu są bisfosfoniany doustne, preparaty wapnia i witaminy D<sub>3</sub>, a zastosowanie innych leków np. dożylnego zoledronianu można rozważyć jako leczenie II rzutu lub stosowanie w przypadku przeciwwskazania do form doustnych, w związku z czym należy uznać, że zoledronian i.v. nie stanowi technologii opcjonalnej dla doustnego ryzedronianu. W Obwieszczeniu MZ znajdują się także dwie inne substancje z grupy bisfosfonianów, jednak nie odnaleziono wskazującej, iż preparaty te mogłyby być stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z powyższym, należy przypuszczać, że alendronian z grupy bisfosfonianów wymieniany w rekomendacjach jak i przez ekspertów klinicznych będzie stanowił technologię opcjonalną względem obecnie refundowanego *off label* ryzedronianu. Alendronian był już przedmiotem opinii Agencji w 2012 roku

(Opinia Rady Przejrzystości nr 44/2012 z dnia 27 marca 2012 r.). Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, iż lek ten nie uzyskał pozytywnej opinii Rady Przejrzystości we wskazaniu osteoporoza posterydowa – profilaktyka, a jedynie we wskazaniu inne osteoporozy niż wymienione w ChPL (zgodnie z zaleceniami ACR i polskimi) pomimo, iż w zleceniu MZ wymieniono oba wskazania. Obecnie jest refundowany z 30% odpłatnością we wskazaniu osteoporoza.

Zarazem z uwagi na brak refundowanych technologii medycznych, które mogłyby zastąpić ryzedronian w rozpatrywanym wskazaniu, zasadne wydaje się przeprowadzenie dla tej substancji porównania z brakiem leczenia (lub placebo). Natomiast w przypadku cholekalcyferolu brak leczenia (placebo) wydaje się być jedynym możliwym porównaniem.

[Źródło: Raport AOTM-OT-434-38/2013; Aktualne zalecenia w postępowaniu w osteoporozie indukowanej glikokortykosteroidami <http://www.osteoporoza.pl> (dostęp: 18.03.2016 r.)]

#### 4. Opinie ekspertów

Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie stanowisk do ekspertów klinicznych odnośnie dalszego finansowania przedmiotowych technologii medycznych lub z prośbą o informację w sprawie podtrzymania lub zmiany opinii w przypadku ekspertów, którzy przekazali stanowiska na potrzeby realizacji raportu AOTM-OT-434-38/2013.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano stanowisk eksperckich.

#### 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 17.03.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania cholekalcyferolu i ryzedronianu sodu we wskazaniu pozarejestacyjnym określonym we wniosku.

Wyszukiwanie przeprowadzono na następujących stronach internetowych:

- <https://scholar.google.pl/>
- <http://www.guideline.gov/>

Wykorzystano słowa kluczowe: *glucocorticoid-induced osteoporosis guidelines* z datą odcięcia 2013 r., tj. datą zakończenia pracy nad poprzednim raportem Agencji - AOTM-OT-434-38/2013.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne: JSBMR 2014, NOF 2014, SEIOMM 2014 oraz DVO 2014, dotyczące leczenia osteoporozy, spośród których wszystkie wskazują na zwiększone ryzyko występowania osteoporozy u osób przyjmujących przewlekłe GKS (w dawce  $\geq 5$  mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentu przez  $\geq 3$  miesiące).

Wytyczne ze Stanów Zjednoczonych, Hiszpanii i Japonii wskazują na konieczność suplementacji witaminy D. Jednakże rekomendacje hiszpańskie nie wskazują, jaka forma witaminy D jest zalecana. Wytyczne japońskie wymieniają kalcytriol i alfakalcydol jako alternatywną farmakoterapię. Tylko rekomendacje amerykańskie wymieniają witaminę D2 (ergokalcyferol) i **witaminę D3 (cholekalcyferol)**.

Wszystkie wytyczne wymieniają bisfosfoniany, a wśród nich ryzedronian jako jedną z możliwych do zastosowania terapii.

Według wytycznych japońskich ryzedronian stanowi obok kwasu alendronowego I linię leczenia, aczkolwiek jego dobową dawkę jest niższą niż zarejestrowaną w Polsce. Wśród leków dopuszczonych do obrotu przez FDA, jako leki stosowane w celu przeciwdziałania osteoporozie indukowanej GKS, wytyczne amerykańskie wymieniają ryzedronian i kwas zoledronowy. Wytyczne niemieckie wskazują natomiast, iż ryzedronian może być stosowany u kobiet, natomiast nie wymieniają go jako dostępnej opcji terapeutycznej dla mężczyzn.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej po 2013 r. (uzupełnienie do raportu AOTM-OT-434-38/2013).

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Japonia	JSBMR 2014	<p><b>Aktualizacja wytycznych dotyczących profilaktyki i leczenia osteoporozy indykowanej glikokortykosteroidami</b>  <b>Wytyczne dotyczą kobiet i mężczyzn powyżej 18 r.ż., którzy planują lub przyjmują GKS dłużej niż 3 miesiące.</b>  <b>Wytyczne wymieniają ryzedronian, natomiast nie wskazują na możliwość stosowania cholekalcyferolu.</b></p> <p>Wszyscy pacjenci, którzy przyjmują glikokortykosteroidy (GKS) powinni być zachęceni do zredukowania czynników ryzyka, zmiany stylu życia, bez względu na dawkę i czas trwania terapii GKS.</p> <p>Wytyczne wskazują, iż u pacjentów należy przeprowadzić ocenę punktową czynników ryzyka związanych z wystąpieniem złamań, tj. obecność wcześniejszych złamań, wiek, dawka GKS, BMD (<i>bone mineral density</i>) (max. ilość punktów – 19):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba punktów &lt;3 – <i>follow-up</i> pacjenta z oceną czynników ryzyka.</li> <li>• liczba punktów ≥3: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pierwsza linia leczenia: kwas alendronowy, <b>ryzedronian</b>,</li> <li>○ leczenie alternatywne: teryparatyd, ibandronat, alflakacydol, kalcytriol;</li> </ul> </li> </ul> <p>Wytyczne dotyczące stosowanych interwencji dotyczą jedynie leków dopuszczonych do obrotu na terenie Japonii w leczeniu osteoporozy.</p> <p>Zalecane dawki leków określonych w zleceniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ryzedronian – 2,5 mg dziennie, 17,5 mg tygodniowo, 75 mg miesięcznie.</b></li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Stany Zjednoczone	NOF 2014	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące zapobiegania i leczenia osteoporozy</b>  <b>Wytyczne obejmują populację kobiet w okresie pomenopauzalnym i mężczyzn w wieku ≥ 50 lat.</b>  <b>Wytyczne wymieniają ryzedronian i cholekalcyferol.</b></p> <p>Wytyczne wśród czynników wpływających na rozwój osteoporozy i powstanie złamań wymieniają GKS w dawce ≥ 5 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentu przez ≥ 3 miesiące.</p> <p><u>Ogólne rekomendacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• konsultacja dotycząca ryzyka osteoporozy i związanych z nią złamań,</li> <li>• porada dotycząca diety bogatej w wapń,</li> <li>• porada w zakresie spożycia witaminy D (800-1000 IU/dzień), włączając w to w razie konieczności suplementację u pacjentów w wieku ≥ 50 lat,</li> <li>• zalecenie wykonywania ćwiczeń wzmacniających mięśnie, poprawiających zwinność, wytrzymałość i postawę, aby zmniejszyć ryzyko upadków i złamań,</li> <li>• ocena ryzyka upadków i wprowadzenie modyfikacji, które mogą im zapobiegać (ćwiczenia, skorygowanie niedoboru wit. D, unikanie leków wpływających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, staranne dobieranie leków hipotensyjnych, korekcja wzroku),</li> <li>• porady w zakresie zaprzestania palenia tytoniu i nadmiernego spożycia alkoholu.</li> </ul> <p><u>Leczenie niedoborów witaminy D</u></p> <p>Osoby dorosłe, u których stwierdzono niedobór witaminy D mogą być leczone witaminą D2 lub witaminą D3 w dawce 50 000 IU 1x w tygodniu lub odpowiednio obliczoną dawką dzienną przez okres 8-12 tygodni w celu uzyskania poziomu 25(OH)D w wysokości około 30 ng/ml. Leczenie to powinno być kontynuowane dawką 1500-2000 IU/dzień lub inną w celu utrzymania docelowego poziomu wit. D w surowicy.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p>Wśród leków dopuszczonych do obrotu przez FDA znajdują się również leki dopuszczone do obrotu we wskazaniu zbliżonym lub zgodnym z wnioskowanym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas alendronowy – leczenie osteoporozy u mężczyzn i kobiet przyjmujących GKS,</li> </ul>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzedronian sodu - przeciwdziałanie i leczenie osteoporozy u kobiet i mężczyzn, którzy rozpoczynają przyjmowanie lub przyjmują GKS,</li> <li>• kwas zoledronowy - przeciwdziałanie i leczenie osteoporozy u kobiet i mężczyzn, u których planuje się stosowanie GKS przez przynajmniej 12 miesięcy.</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Hiszpania	SEIOMM 2014	<p><b>Uaktualnione wytyczne kliniczne dotyczące osteoporozy pomenopauzalnej, osteoporozy indukowanej przez GKS i osteoporozy u mężczyzn</b></p> <p>Leczeniem z wyboru dla pacjentów z osteoporozą indukowaną GKS są bisfosfoniary. Pacjentom należy podawać <b>witaminę D</b> i wapń. Aktywne metabolity witaminy D mogą powodować utratę masy kostnej, jednak nie ma dowodów na ich wpływ na zapobieganie złamaniom.</p> <p>Leczeniem powinny być objęte kobiety i mężczyźni w wieku powyżej 50 lat, którzy przyjmują dzienne dawki prednizonu wynoszące <math>\geq 5</math> mg (lub jego ekwiwalentu) przez ponad 3 miesiące.</p> <p>Osoby przed 50 rokiem życia powinny być leczone jedynie w przypadku wcześniejszych złamań, bardzo niskiego BMD lub w przypadku przyjmowania bardzo wysokich dawek GKS.</p> <p>Wśród bisfosfoniarów wytyczne wymieniają: alendronian, <b>ryzedronian</b>, ibandronat i zoledronian.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
Niemcy	DVO 2014	<p><b>Wytyczne dotyczące profilaktyki, diagnostyki i terapii osteoporozy u mężczyzn powyżej 60. roku życia i kobiet w okresie pomenopauzalnym.</b></p> <p>Lekami dopuszczonymi do obrotu, które stosowane są w leczeniu osteoporozy indukowanej GKS u kobiet po menopauzie jest kwas alendronowy (10 mg/dzień), <b>ryzedronian (5 mg/dzień)</b>, zoledronian i teryparatyd.</p> <p>U mężczyzn natomiast dopuszczone do stosowania są: kwas alendronowy (10 mg/dzień), teryparatyd i zoledronian.</p>

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Metodologia analizy klinicznej

Ponieważ cholekalcyferol i ryzedronian we wskazaniu osteoporoza posterydowa – profilaktyka były już przedmiotem oceny Agencji, przy przeprowadzaniu analizy klinicznej skupiono się na przeglądach systematycznych opublikowanych po dacie ukończenia poprzedniego raportu Agencji. Postanowiono również uzupełnić raport o ewentualne badania pierwotne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu, jeśli nie zostały one uwzględnione w nowo odnalezionych lub przedstawionych w poprzednich raportach przeglądach systematycznych. Na potrzeby identyfikacji badań dotyczących stosowania ocenianych substancji w profilaktyce osteoporozy posterydowej przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** pacjenci przyjmujący długotrwale glikokortykosteroidy

**Interwencja:** cholekalcyferol lub ryzedronian

**Komparator:** placebo/brak leczenia (ryzedronian, cholekalcyferol), alendronian (ryzedronian)

**Punkty końcowe:** zmiana gęstości mineralnej kości lub odsetek złamań kości

**Typ badań:** przegląd systematyczny z metaanalizą, RCT

**Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15 marca 2016 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9. *Załączniki*.

### 6.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz medycznych włączono do analizy 1 przegląd systematyczny z metaanalizą opublikowany po dacie ukończenia poprzedniego raportu Agencji w 2013 roku.

Dodatkowo włączono 1 badanie dotyczące ryzedronianu i 1 badanie dotyczące cholekalcyferolu (witaminy D<sub>3</sub>) nieuwzględnione w poprzednim raporcie ani w odnalezionym przeglądzie systematycznym.

Ze względu na ograniczenia czasowe, w opracowaniu części dotyczącej bezpieczeństwa wykorzystano jedynie informacje znajdujące się w charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 7 zawiera opis odnalezionego przeglądu systematycznego, natomiast w tabeli 8 przedstawiono charakterystykę włączonych badań pierwotnych.

Ocenę skuteczności terapii ryzedronianem i cholekalcyferolem w badaniach pierwotnych przeprowadzono na zastępczym punkcie końcowym, którym jest parametr laboratoryjny – mineralna gęstość kości, powiązany prawdopodobnie z istotnym klinicznie punktem końcowym – złamanie kości.

Natomiast w przeglądzie systematycznym oceniano zarówno istotne klinicznie (złamania kości), jak i zastępcze punkty końcowe (mineralna gęstość kości).

**Tabela 7. Charakterystyka i wyniki z przeglądu systematycznego włączonego do oceny skuteczności terapii osteoporozy posterydowej (Amiche 2016)**

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Amiche 2016</b> Źródło finansowania: stypendia Canadian Network for Advanced Interdisciplinary Methods for Comparative	<b>Cel:</b> porównawcza ocena skuteczności terapii osteoporozy wśród osób stosujących doustne GKS  <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa (bayesowska)	<b>Populacja:</b> Pacjenci stosujący doustne GKS przez cały okres badania.  <b>Porównane interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo;</li> <li>• witamina D;</li> <li>• analogi witaminy D;</li> <li>• wapń;</li> </ul>	<b>Włączone badania:</b> 27 (w tym 25 z komparatorem w postaci placebo). W 24 badaniach wapń ± witamina D były stosowane jako adjuwant. Początkowy średni wynik <i>T-score</i> pacjentów wynosił od -2,71 do 0,71.  <b>Kluczowe wyniki*:</b> Ryzedronian vs placebo + wapń + witamina D: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RR złamania kręgowego: 0,30 (95% CrI: 0,14; 0,61);</b></li> </ul>



Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Effectiveness Research (CAN-AIM), Leslie Dan Faculty of Pharmacy Dean's Entrance Scholarship, Drug Safety and Effectiveness Cross-Disciplinary Training	metaanaliza sieciowa) <b>Przeszukiwane bazy</b> (limit czasowy): Medline (do 30 marca 2015 r.), ClinicalTrials.gov	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryzedronian;</li> <li>aledronian;</li> <li>etidronian;</li> <li>bandronian;</li> <li>kwas zoledronowy;</li> <li>denosumab;</li> <li>zastępcza terapia hormonalna;</li> <li>teryparatyd;</li> <li>kombinacje powyższych.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe:</b> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złamania kręgosłupa.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inne złamania;</li> <li>zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej.</li> </ul> <p><b>Metodyka badań:</b> podwójnie zaślepienie RCT, co najmniej 15 pacjentów w każdym ramieniu, okres obserwacji ≥ 6 miesięcy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR innego złamania: 0,18 (95% CrI: 0,01; 1,38);</li> <li><b>średnia różnica BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa: 0,03 (95% CrI: 0,01; 0,04);</b></li> <li>średnia różnica BMD w szyjce kości udowej: 0,083 (95% CrI: -195; 196);</li> </ul> <p>Placebo ± wapń vs placebo + wapń + witamina D:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RR złamania kręgowego: 1,43 (95% CrI: 0,58; 3,80);</li> <li>RR innego złamania: 1,05 (95% CrI: 0,21; 5,04)</li> <li>średnia różnica BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa: 0,01 (95% CrI: 0,01**; 0,02)</li> <li>średnia różnica BMD w szyjce kości udowej: 0,001 (95% CrI: -0,025; 0,022).</li> </ul> <p>Ryzedronian vs alendronian:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>RR złamania kręgowego: 0,30 (95% CrI: 0,10; 0,86);</b></li> <li>RR innego złamania: 1,54 (95% CrI: 0,26; 10,94)</li> </ul> <p><u>Miejsca substancji w rankingu skuteczności</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Złamania kręgosłupa (9 interwencji): ryzedronian: 3 (95% CrI: 1; 5); witamina D + wapń + placebo: 7 (95% CrI: 5; 9);</li> <li>Inne złamania (8 interwencji) ryzedronian: 5 (95% CrI: 1; 8); witamina D + wapń + placebo: 7 (95% CrI: 4; 8);</li> <li>BMD w odcinku lędźwiowym (12 interwencji) ryzedronian: 7 (95% CrI: 5; 9); witamina D + wapń + placebo: 10 (95% CrI: 8; 11);</li> <li>BMD w szyjce kości udowej (9 interwencji) ryzedronian: 8 (95% CrI: 1; 9); witamina D + wapń + placebo: 6 (95% CrI: 4; 9).</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów:</b> Przeprowadzona metaanaliza sieciowa wskazuje, że teryparatyd i ryzedronian są skuteczniejsze niż placebo w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa u pacjentów stosujących doustne GKS.</p>

\* przedstawiono jedynie wyniki dotyczące ocenianych technologii.

CrI – (ang. *credible interval*) odpowiednik przedziału ufności w analizie Bayesowskiej

\*\* dolna granica przedziału wiarygodności została podana za publikacją źródłową, wydaje się ona jednak stanowić błąd pisarski – zgodnie z wykresem ilustrującym wyniki, przedział wiarygodności zawiera wartość 0  
BMD – gęstość mineralna kości

Tabela 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Ryzedronian</b>			
<p><b>Kriel 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Procter and Gamble Pharmaceuticals</p>	<p>- wieloośrodkowe, - dwuramiennie, - randomizowane, - podwójnie zaślepienie, - brak informacji o hipotezie, - okres obserwacji: 8 tygodni, - interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzedronian, 35 mg / tydzień</li> <li>• placebo, 1 x / tydzień</li> </ul> <p>Pacjenci w obu grupach otrzymywali witaminę D (440 j.m.) i wapń (500 mg).</p> <p>Ocena w skali Jadada: 3/5 (brak adekwatnego opisu metod randomizacji i zaślepienia).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z zespołem jelita drażliwego rozpoczynający terapię prednizolonem w początkowej dawce 40 mg, polegającą na redukcji dawki o 5 mg co tydzień przez 8 tygodni.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Wiek &lt; 16 lat; osteoporoza; leczenie GKS w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie; ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę; przyjmowanie leków oddziałujących na kości; choroba wpływająca na metabolizm kostny; nietolerancja laktozy.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzedronian: 40</li> <li>• placebo: 43</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzedronian: 1 (2,5%)</li> <li>• placebo: 4 (9,3%)</li> </ul> <p>W analizie uwzględniono pacjentów, którzy ukończyli badanie, tj. u których dokonano pomiaru początkowego i końcowego.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, trójkącie Warda, szyjce kości udowej i całym stawie biodrowym.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu markerów metabolizmu kości;</li> <li>• zdarzenia niepożądane*.</li> </ul>
<b>Cholekalcyferol</b>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Buckley 1996</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	- jednoosrodkowe, - dwuramienne, - randomizowane, - podwójnie zaślepione, - brak informacji o hipotezie, - okres obserwacji: 2 lata, - interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>witamina D<sub>3</sub> (500 j.m. / dzień) + węglan wapnia (1000 mg / dzień)</li> <li>placebo</li> </ul> Ocena w skali Jadada: 4/5 (niekompletny opis pacjentów wyłączonych z analizy wyników).	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek 18–65 lat, zdiagnozowane reumatoidalne zapalenie stawów, poziom kreatyniny we krwi < 176,8 μmol/l, prawidłowa funkcja wątroby. <u>Kryteria wykluczenia</u> Stosowanie leków przeciwdrgawkowych, hydrochlorotiazidu, bisfosfonianów, fluorku, kalcytoniny lub kalcytriolu; historia zaburzeń wchłaniania, nadczynności przytarczyc, unieruchomienia, chorób metabolicznych układu kostnego, zaburzeń tarczycy z nieprawidłowym wydzielaniem TSH. <u>Liczba pacjentów</u> 130 ogółem, brak danych o liczbie pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych grup. Liczba pacjentów włączonych do analizy wyników (96 ogółem): <ul style="list-style-type: none"> <li>witamina D<sub>3</sub> + CaCO<sub>3</sub>: 47 (w tym 31 przyjmujących GKS)</li> <li>placebo: 49 (w tym 35 przyjmujących GKS)</li> </ul> <u>Utrata pacjentów</u> 29 ogółem (22%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>witamina D<sub>3</sub> + CaCO<sub>3</sub>: 15</li> <li>placebo: 14</li> </ul>	Roczna zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, trójkącie Warda i krętarzu.

\* Zdarzenia niepożądane nie zostały przedstawione z podziałem na grupy, dlatego też nie zostały opisane w niniejszym raporcie

### 6.2.1. Wyniki badań pierwotnych

#### Ryzedronian

W badaniu Kriel 2010 porównywano wpływ ryzedronianu i placebo na gęstość mineralną kości u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy przez 8 tygodni. Dodatnia różnica między grupami oznacza wynik korzystny dla ryzedronianu.

**Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności ryzedronianu**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana [%]		Różnica średnich (95% CI)* [%]	
		Ryzedronian (n = 39)	Placebo (n = 39)		
Zmiana BMD	Kriel 2010	staw biodrowy	-0,50	-0,50	0,00 (-0,85; 0,85)
		trójkąt Warda	-0,80	-2,20	1,40 (-0,01; 2,81)
		szyjka kości udowej	0,00	-0,40	0,40 (-0,45; 1,24)
		odcinek lędźwiowy kręgosłupa	0,10	0,80	-0,70 (-0,43; 1,83)

\* obliczenia własne analityków Agencji

BMD – gęstość mineralna kości

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w grupie chorych leczonych ryzedronianem w porównaniu do placebo w ocenie zmiany gęstości mineralnej kości.

## Cholekalcyferol

W badaniu Buckley 2010 porównywano wpływ połączenia cholekalcyferolu i wapnia na wskaźnik rocznej zmiany gęstości mineralnej kości. Poniżej przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy w czasie trwania badania.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności cholekalcyferolu (witaminy D<sub>3</sub>)

Punkt końcowy	Badanie	Liczba pacjentów	Roczny wskaźnik zmiany BMD* [%]		Różnica średnich (95% CI)* [%]
			Witamina D <sub>3</sub> + CaCO <sub>3</sub>	Placebo	
Zmiana BMD	odcinek lędźwiowy kręgosłupa	66	bd	bd	2,65 (0,73; 4,57)
	szyjka kości udowej	58	bd	bd	0,75 (-0,86; 2,36)
	krętarz	58	bd	bd	2,08 (0,43; 3,37)
	trójkąt Warda	58	bd	bd	0,26 (-2,25; 2,77)

\* wyniki skorygowane ze względu na natężenie i czas trwania choroby u pacjentów

BMD – gęstość mineralna kości, CaCO<sub>3</sub> – węgiel wapnia

Odnotowano istotną statystycznie przewagę witaminy D i wapnia nad placebo w zakresie zmiany BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i krętarzu.

### 6.2.2. Ograniczenia włączonych badań

- Badanie Kriel 2010 cechuje się bardzo krótkim okresem obserwacji (8 tygodni).
- W badaniach Kriel 2010 i Buckley 1996 nie przeprowadzono analizy ITT. W Buckley 1996 brak jest informacji o wyjściowej liczbie pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych grup.
- Metaanaliza Amiche 2016 uwzględnia badania, w których wyjściowy wynik *T-score* pacjentów wskazuje na już istniejącą osteoporozę.
- Ryzedronian w większości badań uwzględnionych w metaanalizie Amiche 2016 podawany był w dawkach 5 mg / dzień. Preparat Risedros 35, oceniany w niniejszym raporcie, podawany jest w dawkach 35 mg raz w tygodniu. Według informacji zawartych w ChPL Risedros 35 profile bezpieczeństwa stosowania i tolerancji preparatów 5 mg na dobę i 35 mg na tydzień są podobne, brak jest natomiast informacji o potencjalnych różnicach w ich skuteczności.

### 6.3. Bezpieczeństwo stosowania

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Devikap, Juvit D3, Risendros 35

##### o Działania niepożądane

Zgodnie z ChPL preparatów zawierających cholekalcyferol i ryzedronian działania niepożądane praktycznie nie występują przy podawaniu w zalecanych dawkach. W przypadku rzadko występującej nadwrażliwości na witaminę D<sub>3</sub> lub przy stosowaniu zbyt dużych dawek przez dłuższy czas może dojść do hiperkalcemii oraz zatrucia określanego jako hiperwitaminoza D.

Tabela 11. Bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych zawierających cholekalcyferol oraz ryzedronianu na podstawie ChPL

Produkt leczniczy	Działania niepożądane
	<b>Cholekalcyferol</b>
Devikap	Objawy hiperwitaminozy obejmują: - zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca; - zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, letarg; - zaburzenia oka: zapalenie spojówek, światłowstręt; - zaburzenia żołądka i jelit: utrata łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia;

Produkt leczniczy	Działania niepożądane
	- zaburzenia nerek i dróg moczowych: mocznica, wielomocz; - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni i stawów, osłabienie mięśniowe; - zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, ubytek masy ciała, nadmierne pragnienie, obfite pocenie, zapalenie trzustki; - zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie; - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: świąd skóry; - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: podwyższona aktywność aminotransferaz; - zaburzenia psychiczne: obniżone libido, depresje, zaburzenia psychotyczne. Mogą również wystąpić: wodnisty wyciek z nosa, hipertermia, suchość w jamie ustnej, zwiększenie stężenia wapnia we krwi i (lub) w moczu, kamica nerkowa i zwapnienia tkanek.
Juvit D <sub>3</sub>	<u>Zaburzenia rytmu serca:</u> uszkodzenia mięśnia sercowego <u>Zaburzenia układu nerwowego:</u> ból głowy <u>Zaburzenia żołądka i jelit:</u> utrata łaknienia, nudności, wymioty, biegunka <u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</u> hiperkalciuria, uszkodzenie nerek, wielomocz <u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</u> ból mięśni i stawów <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</u> zwapnienia ektopowe, uczucie suchości w jamie ustnej.
<b>Ryzedronian</b>	
Risendros 35	Ryzedronian był stosowany w badaniach klinicznych III fazy u ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych była łagodna lub umiarkowana i zwykle nie wymagała przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ ) w porównaniu do PLC: <u>Zaburzenia układu nerwowego:</u> Często: ból głowy (1,8% w porównaniu z 1,4%). <u>Zaburzenia żołądka i jelit:</u> Często: zaparcie (5,0% w porównaniu z 4,8%), niestrawność (4,5% w porównaniu z 4,1%), nudności (4,3% w porównaniu z 4,0%), ból brzucha (3,5% w porównaniu z 3,3%), biegunka (3,0% w porównaniu z 2,7%). <u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</u> Często: bóle mięśniowo-kostne (2,1% w porównaniu z 1,9%). Następujące dodatkowe działania niepożądane opisano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznaną): <u>Zaburzenia oka:</u> zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka <u>Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej:</u> Bóle mięśniowo-kostne (2,1% w porównaniu z 1,9%) martwica kości szczęki <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</u> nadwrażliwość i reakcje skórne w tym obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, pokrzywka i pęcherze skórne, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, czasami o ciężkim przebiegu w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevens-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka i leukocytoklastyczne oddzielenie nabłonka, łysienie. <u>Zaburzenia układu immunologicznego:</u> reakcja anafilaktyczna <u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</u> Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W większości zgłoszonych przypadków pacjenci byli również leczeni innymi lekami o znanym wpływie na zaburzenia wątroby.

Źródło: [ChPL Devikap, Juvit D<sub>3</sub>, Risendros 35]

Zgodnie z dodaną informacją do aktualnej ChPL Risendros 35 z 2015 roku, po wprowadzeniu ryzedronianu do obrotu obserwowano rzadko nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej oraz bardzo rzadko martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. Obydwa działania niepożądane związane są ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów. Szczegółowe zmiany w ChPL Risendros 35 z 05/2015 opisano w rozdziale 3.1.1. *Zagadnienia rejestracyjne*.

○ **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nieodnaleziono dodatkowych informacji dotyczących działań niepożądanych opublikowanych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA, FDA, URPL, WHO.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W niniejszym podrozdziale przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania preparatów leczniczych zawierających cholekalcyferol i ryzedronian, dla których źródłem jest Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ**

Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa Cena Zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Colecalciferolum, We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (off label przewlekła choroba nerek; osteoporoza posterydowa - profilaktyka), poziom odpłatności ryczał</b>							
<b>18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalciferol i kalcyfediol</b>							
Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	10 ml	5909990260218	2,92	3,07	4,30	4,30	3,20
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	5909991047818	4,00	4,20	5,84	5,73	3,31
<b>Risedronatum natricum, we wskazaniu: osteoporoza (off label osteoporoza posterydowa - profilaktyka), odpłatność 30%</b>							
<b>147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzedronowy</b>							
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	5909990082599	14,68	15,41	18,00	9,55	11,32
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	12 szt. (3 blist.po 4 szt.)	5909990082629	43,20	45,36	50,99	28,65	30,94

### 7.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Biorąc także pod uwagę informację przedstawioną w raporcie AOTM-OT-434-38/2013 odnośnie gromadzenia danych przez płatnika publicznego, Narodowy Fundusz Zdrowia nie dysponuje informacjami w zakresie finansowania produktów leczniczych we wskazaniach pozarejestacyjnych: *Zgodnie z przekazaną informacją (pismo z dnia 5.11.2013 r. znak: NFZ/CF/DGL/2013/073/0345/W/30535/TC) zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie informacji gromadzonych przez apteki oraz przekazywanych Narodowemu Funduszowi Zdrowia, skutkują tym, że „komunikat elektroniczny przekazywany przez apteki do Oddziałów Wojewódzkich NFZ nie zawiera informacji o wskazaniach pozarejestacyjnych na podstawie, których zaordynowano dany lek. W związku z powyższym niemożliwe jest przekazanie informacji o realizacji recept na produkty lecznicze wymienione w piśmie [produkty lecznicze, których dotyczy opracowanie – przypis analityka].”*

W związku z powyższym nie było możliwe oszacowanie wpływu finansowania cholekalcyferolu i ryzedronianu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Dane pochodzące z komunikatów DGL

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite wydatki na finansowanie cholekalcyferolu i ryzedronianu ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, które zostały wymienione w tabeli 4 *Wszystkie zarejestrowane wskazania ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych*. Dane uzyskano korzystając z informacji przedstawionych w komunikatach Narodowego Funduszu Zdrowia o kwotach refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach.

**Tabela 13. Liczba opakowań i wartość refundacji witaminy D i ryzedronianu w latach 2012-2015**

Produkt leczniczy	EAN	2012		2013		2014		2015 (do listopada)	
		Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ ml*	5909990178513	38 505	102 369	98 809	259 818	144 311	369 989	217 291	557 737
Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	5909990260218	241 841	285 791	242 467	281 226	290 882	325 681	313 246	351 812
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	5909991047818	15 593	41 140	15 642	40 773	26 591	67 836	27 941	71 126
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	5909990082599	17 693	178 107	173 054	1 659 188	130 060	1 067 663	95 952	765 465
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	5909990082629	3	28	1 079	26 921	14 525	355 843	20 691	491 238
<b>Łącznie witamina D</b>	-	295 940	429 300	356 918	581 816	461 784	763 505	558 478	980 675
<b>Łącznie ryzedronian</b>	-	17 696	178 135	174 133	1 686 110	144 585	1 423 506	116 643	1 256 703

\* uwzględniono także dodatkowy kod EAN 5909990178513 dla substancji czynnej cholekalcyferol, z uwagi na to, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ do końca roku 2015 finansowany był także lek Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ ml

Z danych NFZ wynika, że od roku 2012 roku corocznie sprzedawano ok. 150 tys. opakowań leków zawierających ryzedronian i od 300 tys. do 560 tys. opakowań leków zawierających witaminę D (wyraźny trend wzrostowy).

Na podstawie przedstawionych danych w tabeli powyżej można zauważyć dwukrotny wzrost wydatków na refundację leków zawierających cholekalcyferol w roku 2015 (dane do listopada) w porównaniu do roku 2013 oraz spadek wydatków na refundację ryzedronianu (ok. 1,7 mln PLN w 2013 roku do 1,3 mln PLN w 2015 roku).

#### Koszty miesięcznej terapii osteoporozy

Biorąc pod uwagę fakt, iż brak jest źródłowych danych dotyczących finansowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi, przedstawiono koszty poprzez oszacowanie kosztów terapii w krótkim horyzoncie czasowym (1 miesiąc) – oszacowanie opracowano na podstawie stanowisk eksperckich przedstawionych w raporcie AOTM-OT-434-38/2013.

**Tabela 14. Koszty terapii osteoporozy posterydowej poszczególnymi preparatami w horyzoncie jednego miesiąca**

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena detaliczna [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	Dawkowanie	Koszt stosowana za jednostkę leku		Miesięczny koszt stosowania	
						perspektywa pacjenta [zł]	perspektywa NFZ [zł]	perspektywa pacjenta [zł]	perspektywa NFZ [zł]
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml	4,34	3,20	1,10	800-1200 j.m. 1-2/d*	0,000021	0,000007	0,648889	0,223056
	Juvit D3, krople doustne, 20000 j.m./ml, 10 ml	5,84	3,31	2,53		0,000017	0,000013	0,503396	0,384771
Risedronatum natricum	Risendros 35, 35 mg, 4 tabl.	18,00	11,32	6,68	5 mg/d	0,080857	0,047714	12,297024	7,256548
	Risendros 35, 35 mg, 4 tabl. 12 szt. (3 blist.po 4 szt.)	50,99	30,94	20,05		0,073667	0,047738	11,203472	7,260169

\*Dawkowanie zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych przedstawione w raporcie AOTM-OT-434-38/2013. Ze względu na zawartość w 1 ml witaminy D3 w 1 kropli leku, dla preparatu Devikap przyjęto dawkowanie na poziomie 1000 j.m., a dla Juvit D3 1180 j.m. – obie wartości mieszczą się w zakresie podawanym przez ekspertów klinicznych.

Dodatkowo, w celu zobrazowania kosztów terapii osteoporozy w przypadku zaprzestania refundacji ocenianych technologii medycznych, w poniższej tabeli zestawiono koszty stosowania tych leków wraz z aledronianem, ponieważ substancja ta zarówno w opinii ekspertów klinicznych (AOTM-OT-434-38/2013) jak i wytycznych jest wymieniana, jako technologia, która mogłaby zastąpić ryzedronianu.



Tabela 15. Koszty terapii osteoporozy poszczególnymi preparatami w horyzoncie jednego miesiąca – perspektywa pacjenta (odpłatność za lek 100%)

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Cena detaliczna [zł]	Dawkowanie	Koszt stosowania za jednostkę leku [zł]	Miesięczny koszt stosowania – perspektywa pacjenta [zł]
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml, 10 ml	4,34	800-1200 j.m. 1-2/d*	0,00**	0,65
	Juvit D3, krople doustne, 20000 j.m./ml, 10 ml	5,84		0,00**	0,59
Risedronatum natricum	Risendros 35, 35 mg, 4 tabl.	18,00	5 mg/d	0,16	19,55
	Risendros 35, 35 mg, 4 tabl. 12 szt. (3 blist.po 4 szt.)	50,99		0,12	18,46
Acidum alendronicum	Alendran 70, tabl., 70 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	11,66	10 mg/d	0,04	12,67
	Alendrogen, tabl., 70 mg, 4 szt.	9,55		0,03	10,37
	Alendronat Aurobindo, tabl., 70 mg, 4 szt.	9,26		0,03	10,06
	Alendronat Bluefish, tabl., 70 mg, 4 szt.	9,28		0,03	10,08
	Alendronate Arrow, tabl., 70 mg, 4 szt.	10,53		0,04	11,44
	Alendronatum 123ratio, tabl., 70 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	9,39		0,03	10,20
	Alendronic Acid Genoptim, tabl., 70 mg, 4 tabl.	10,52		0,04	11,43
	Ostemax 70 comfort, tabl., 70 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	11,48		0,04	12,47
	Ostenil 70, tabl., 70 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	11,66		0,04	12,67
	Ostenil 70, tabl., 70 mg, 6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	17,2		0,04	12,46
	Ostolek, tabl. powl., 70 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	11,39		0,04	12,37
	Sedron 70 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 70 mg, 4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	10,3		0,04	11,19
	Sedron 70 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 70 mg, 12 szt. (3 blist.po 4 szt.)	26,48		0,03	9,59

\*Dawkowanie zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych przedstawione w raporcie AOTM-OT-434-38/2013. Ze względu na zawartość w 1 ml witaminy D3 w 1 kropli leku, dla preparatu Devikap przyjęto dawkowanie na poziomie 1000 j.m., a dla Juvit D3 1180 j.m. – obie wartości mieszczą się w zakresie podawanym przez ekspertów klinicznych.

\*\* Przedstawione wyniki zostały zaokrąglone do dwóch miejsc po przecinku (0,00003 PLN)

Zestawienie kosztów preparatów zawierających cholekalcyferol, ryzedronian i aledronian wykazało, że miesięczny koszt terapii aledronianem jest od 30 do 50% tańszy niż w przypadku stosowania ryzedronianu.

Przeanalizowano także inne niż refundowane preparaty zawierające substancję czynną cholekalcyferol (colecalfiferol). Leki, które znajdują się na Obwieszczeniu MZ (Devikap i Juvit D3) są najtańsze spośród wszystkich dostępnych preparatów w Polsce.

## 8. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia MZ

Przedmiotem zlecenia MZ była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków: **colecalfiferolum (vit. D3)** i **risedronatum natricum** we wskazaniu innym niż wymienione w ChPL: osteoporoza posterydowa, na podstawie zlecenia MZ z dnia 11.03.2016 r. (znak: PLA.4600.167.2016.1.ISU), zgodnie z postawą prawną: art. 31 n.

Z uwagi na fakt, że wskazane technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny Agencji w 2012 r. (AOTM-OT-434-8/2012) oraz w 2013 r. (AOTM-OT-434-38/2013), niniejsze opracowanie stanowi aktualizację i uzupełnienie informacji zawartych w ostatnim opracowaniu, tj. w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa z wykorzystaniem ogólnodostępnych informacji dotyczących rejestracji produktów leczniczych, ewentualnych informacji dotyczących badań pierwotnych i wtórnych, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych.

### Problem zdrowotny

Osteoporoza jest chorobą układu kostnego z charakterystycznym zmniejszeniem masy kostnej oraz zaburzeniami jej mikroarchitektury. Czynniki dietetyczne, tj. niedostateczna podaż wapnia, niedobór witaminy D oraz niedobory białka powodują znaczący wzrost ryzyka rozwoju osteoporozy. Postępowanie kliniczne w osteoporozie ma za zadanie zmniejszyć ryzyko kolejnych złamań. Właściwa dawka wapnia i witaminy D dostarczana z pożywieniem jest kluczowym elementem w zapobieganiu i terapii osteoporozy. Przy kwalifikowaniu do terapii farmakologicznej stawia się na zindywidualizowany dobór leku, gdzie należy zwrócić uwagę na ogólny stan pacjenta, jego stan hormonalny, typ osteoporozy i przewidywalne tempo utraty masy kostnej. Terapia osteoporozy opiera się na kilku grupach leków. Są to leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany, estrogeny, raloksyfen, kalcytonina), leki anaboliczne (parathormon) oraz leki o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu).

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (AOTM-OT-434-38-2013) pacjenci rozpoczynający leczenie GKS powinni być leczeni ryzedronianem sodu, w przypadku przeciwwskazań do stosowania leczenia doustnego lub u pacjentów, u których planuje się stosowanie GKS przez przynajmniej 12 miesięcy można rozważyć zastosowanie np. dożylnego zoledronianu.

W przypadku witaminy D3 brak jest alternatywnej formy terapii zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce osteoporozy.

Przedstawione stanowiska ekspertów w zakresie technologii stosowanych we wskazaniu osteoporoza posterydowa, znalazły swoje odzwierciedlenie w odnalezionych rekomendacjach klinicznych.

### Skuteczność praktyczna i kliniczna

Ponieważ Rada Przejrzystości wypowiedziała się już na temat finansowania cholekalcyferolu i ryzedronianu we wskazaniu osteoporoza posterydowa – profilaktyka, przy przeprowadzaniu analizy klinicznej skupiono się na przeglądach systematycznych opublikowanych po dacie ukończenia poprzedniego raportu Agencji. Raport uzupełniono o ewentualne badania pierwotne, które nie zostały ujęte we włączonym do analizy przeglądzie systematycznym.

Ocenę skuteczności klinicznej terapii ryzedronianem i cholekalcyferolem w osteoporozie posterydowej przeprowadzono na podstawie istotnych klinicznie (złamania kości) i zastępczych punktów końcowych (średnia mineralna gęstość kości).

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, porównujący skuteczność różnych terapii w profilaktyce i leczeniu osteoporozy posterydowej, opublikowany po dacie zakończenia poprzedniego raportu Agencji, a także 2 RCT: 1 porównujące ryzedronian z placebo pod względem zmian BMD u pacjentów stosujących GKS przez 8 tygodni i 1 porównujące cholekalcyferol + wapń z placebo u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zawierające analizę podgrupy pacjentów przyjmujących przewlekłe GKS.

Metaanaliza sieciowa przeprowadzona w ramach włączonego opracowania wtórego wskazuje na istotną statystycznie przewagę ryzedronianu nad placebo w redukcji ryzyka złamania w obrębie kręgosłupa i w zakresie zmiany BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, a także na jego przewagę względem alendronianu w zakresie redukcji ryzyka złamania w obrębie kręgosłupa. Natomiast uwzględnione badanie pierwotne Kriel 2010 nie wykazało istotnych statystycznie różnic między ryzedronianem i placebo pod względem zmian w BMD, co może jednak być związane z krótkim (8-tygodniowym) okresem obserwacji i stosowania GKS przez pacjentów.

W przypadku cholekalcyferolu metaanaliza nie wykazała jego przewagi nad placebo pod względem redukcji ryzyka złamań oraz zmiany BMD. W badaniu Buckley 1996 (gdzie cholekalcyferol był podawany z wapniem) uzyskano natomiast istotnie statystycznie korzystniejszy wskaźnik zmiany BMD u stosujących go pacjentów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

### Rekomendacje kliniczne

W ramach przeprowadzonej aktualizacji rekomendacji klinicznych dla ryzedronianu i cholekalcyferolu odnaleziono 4 wytyczne (data publikacji 2014 rok). Odnalezione źródła wskazują na zwiększone ryzyko występowania osteoporozy u osób przyjmujących przewlekle GKS (w dawce  $\geq 5$  mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentu przez  $\geq 3$  miesiące). Wszystkie wytyczne wymieniają bisfosfoniany, a wśród nich ryzedronian jako jedną z możliwych do zastosowania terapii.

W przypadku niskiego ryzyka złamań pacjent powinien być obserwowany i kontrolowany należy także zastosować suplementację witamina D. Na każdym etapie należy ocenić czynniki ryzyka występujące u pacjenta, tj. obecność wcześniejszych złamań, wiek, dawka GKS, BMD (*bone mineral density*). Natomiast przy umiarkowanym ryzyku wystąpienia złamań, pacjent powinien przyjmować ryzedronian lub kwas alendronowy.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z aktualnym 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), przedmiotowe substancje są obecnie finansowane w Polsce we wskazaniu pozarejestryjnym: osteoporoza posterydowa - profilaktyka. Kategorią dostępności refundacyjnej cholekalcyferolu to ryczałt, natomiast ryzedronianu 30%.

Zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ, UCZ dla preparatów zawierających cholekalcyferol wynoszą: 2,92 zł dla leku Devikap i 4,00 zł dla leku Juvit D3, natomiast UCZ dla ryzedronianu 14,68 PLN i 43,20 zł dla produktu Risendros 35 (odpowiednio dla opakowania tabl. powł., 35 mg 4 szt. (1 blist.po 4 szt.) i tabl. powł., 35 mg 12 szt. (3 blist.po 4 szt.)).

Zestawienie kosztów preparatów zawierających cholekalcyferol, ryzedronian i aledronian wykazało, że miesięczny koszt terapii aledronianem jest od 30 do 50% tańszy niż w przypadku stosowania ryzedronianu.

Przeanalizowano także inne niż refundowane preparaty zawierające substancję czynną cholekalcyferol (colecalfiferol). Leki, które znajdują się na Obwieszczeniu MZ (Devikap i Juvit D3) są najtańsze spośród wszystkich dostępnych preparatów w Polsce.

Z danych NFZ-DGL (dot. tylko wskazań zarejestrowanych) wynika, że od roku 2012 roku corocznie sprzedawano ok. 150 tys. opakowań leków zawierających ryzedronian i od 300 tys. do 560 tys. opakowań leków zawierających witaminę D (wyraźny trend wzrostowy). Zaobserwowano dwukrotny wzrost wydatków na refundację leków zawierających cholekaryferol w roku 2015 (dane do listopada) w porównaniu do roku 2013 oraz spadek wydatków na refundację ryzedronianu (ok. 1,7 mln PLN w 2013 roku do 1,3 mln PLN w 2015 roku).

### Stanowiska eksperckie

Na dzień zakończenia prac nad analizą nie otrzymano opinii ekspertów.

Eksperci, którzy przesłali swoje stanowiska na potrzeby opracowania raportu AOTMiT-OT-434-38/2013 wypowiedzieli się za dalszym finansowaniem przedmiotowych technologii medycznych.

## 9. Załączniki

### 9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji

Raport nr: AOTM-OT-434-38/2013. Cholekalcyferol we wskazaniach: osteoporoza, profilaktyka osteoporozy posterydowej, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii 0-18 lat; ryzedronian we wskazaniu profilaktyka osteoporozy posterydowej. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport nr: AOTM-OT-434-8/2012. Kwas alendronowy, cholekalcyferol i ryzedronian sodu we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości.

### 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((corticosteroid) OR steroid) OR glucocorticosteroid) OR glucocorticoid)) AND (("Osteoporosis"[Mesh] OR osteoporosis)) AND (((("Cholecalciferol"[Mesh] OR Cholecalciferol) OR "vitamin D3")) OR ((Risedronate) OR "Risedronate Sodium"[Mesh])) AND prevention	814
#2	<b>Filters (#1): Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews</b>	<b>264</b>

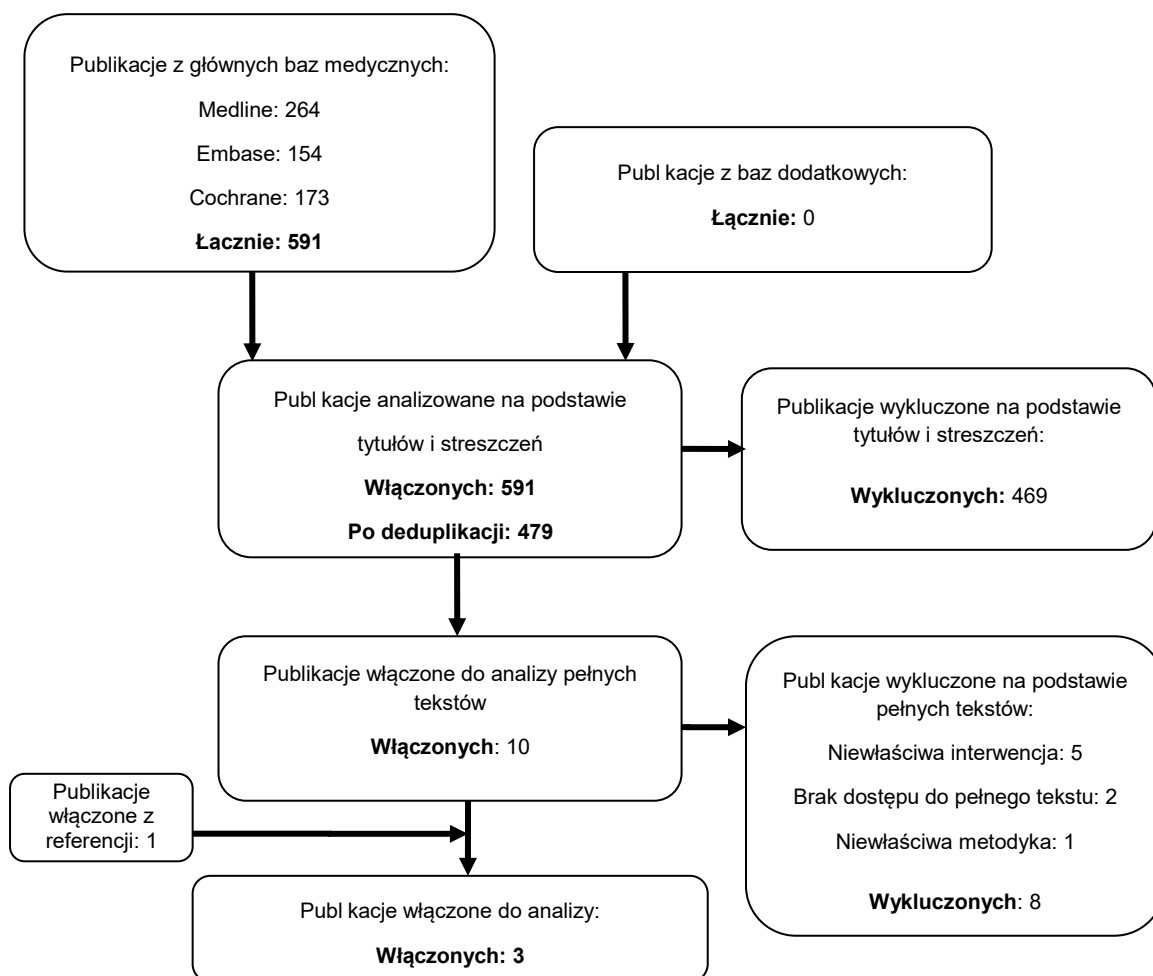
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cholecalciferol.mp. or exp colecalciferol/	11874
#2	vitamin d.mp.	79808
#3	risedronate.mp. or exp risedronic acid/	6755
#4	1 or 2 or 3	89098
#5	exp corticosteroid induced osteoporosis/	1715
#6	osteoporosis.mp.	111233
#7	corticosteroid.mp.	199739
#8	steroid.mp.	229441
#9	glucocorticoid.mp.	86893
#10	7 or 8 or 9	465431
#11	6 and 10	15022
#12	prevention.mp.	574822
#13	5 or 11	15022
#14	4 and 12 and 13	1073
#15	4 and 5 and 12	244
#16	limit 14 to meta analysis	61
#17	limit 14 to "systematic review"	54
#18	limit 14 to randomized controlled trial	66
#19	limit 14 to controlled clinical trial	73
#20	<b>16 or 17 or 18 or 19</b>	<b>154</b>

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2016 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cholecalciferol] explode all trees	1576
#2	Cholecalciferol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	938
#3	vitamin d:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6190
#4	#1 or #2 or #3	6911
#5	MeSH descriptor: [Risedronate Sodium] explode all trees	221
#6	risedronate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	386
#7	#5 or #6	386
#8	#4 or #7	7176
#9	MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees	3430
#10	osteoporosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6054
#11	#9 or #10	6054
#12	glucocorticoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2060
#13	corticosteroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7575
#14	steroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12387
#15	glucocorticosteroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	181
#16	#12 or #13 or #14 or #15	20041
#17	#11 and #16	505
#18	prevention:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57340
#19	<b>#8 and #17</b>	<b>173</b>

## 9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań



## 10. Piśmiennictwo

<b>Amiche 2016</b>	Amiche M.A., Albaum J.M., Tadrous M., Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis, Osteoporos Int
<b>Bachta 2012</b>	Bachta A., Kulig M., Tlustochowicz W., Osteoporoza posterydowa, Postępy Nauk Medycznych 3/2012, 213-217
<b>BUCKLEY 1996</b>	Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S., Calcium and Vitamin D3 Supplementation Prevents Bone Loss in the Spine Secondary to Low-Dose Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ann Intern Med.1996;125:961-968
<b>DVO 2014</b>	Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2014
<b>Janiszewska 2015</b>	Janiszewska M., Kulik T., Dziedzic M., Osteoporoza jako problem społeczny – patogeneza, objawy i czynniki ryzyka osteoporozy pomenopauzalnej, Probl Hig Epidemiol 2015, 96(1): 106-114
<b>JSBMR 2014</b>	Suzuki Y., Nawata H., Soe S., et.al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update, J Bone Miner Metab, 2014
<b>Kriel 2010</b>	Kriel M.H., Tobias J.H., Creed T.J., et.al., Use of risedronate to prevent bone loss following a single course of glucocorticoids: findings from a proof-of-concept study in inflammatory bowel disease, Osteoporos Int (2010) 21:507–513
<b>NOF 2014</b>	Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, Osteoporos Int, 2014 25:2359–2381
<b>SEIOMM 2014</b>	González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014). Rev Clin Esp. 2015;215:515---526
	Opinia Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 24 marca 2014 r.
	Opinia Rady Przejrzystości nr 51/2014 z dnia 24 marca 2014 r.
	Opinia Rady Przejrzystości nr 362/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r.
	Opinia Rady Przejrzystości nr 44/2012 z dnia 27 marca 2012 r.
	ChPL Devikap
	ChPL Juvit D3
	ChPL Risendros 35