



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań  
we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl  
we wskazaniu osteoporoza**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.27.2018

Data ukończenia: 25 lipca 2018

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALE</b>	Alendronian
<b>BIS</b>	Bisfosfoniany
<b>BMD</b>	Mineralna gęstość kości (ang. bone mineral density)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DXA</b>	Dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FRAX</b>	Kalkulator ryzyka złamania (ang. Fracture Risk Assessment Tool)
<b>GIO</b>	Osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>IOF</b>	Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy (ang. International Osteoporosis Foundation)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>OB</b>	Odczyn Biernackiego
<b>PO</b>	Osteoporoza postmenopauzalna
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>RIS</b>	Ryzedronian
<b>RTG</b>	Diagnostyczne badania radiologiczne
<b>RZS</b>	Reumatoidalne Zapalenie Stawów
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>Technologia</b>	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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.)
<b>TRP</b>	Teryparatyd
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

**Spis treści**

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	5
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>6</b>
3.1. Osteoporoza .....	6
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej .....	8
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	8
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>10</b>
4.1. Technologia oceniana – opis .....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>11</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego .....</b>	<b>13</b>
6.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	14
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	16
6.3. Alternatywne technologie medyczne .....	17
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>19</b>
7.1. Opis metodyki .....	19
7.2. Opis włączonych badań .....	19
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....	19
7.2.2. Ocena jakości badań .....	20
7.3. Wyniki .....	21
7.3.1. Przeglądy systematyczne .....	21
7.3.2. Badania pierwotne .....	23
7.3.2.1. Analiza skuteczności .....	23
7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	23
7.3.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej .....	24
7.4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	24
7.5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	24
<b>8. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Źródła .....</b>	<b>28</b>
<b>10. Załączniki .....</b>	<b>29</b>
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	29
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	31
10.3. <b>Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu .....</b>	<b>32</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT</i>	2018-06-15
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.46434.2236.2018.SK

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl; we wskazaniu osteoporoza, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2017 r., poz. 2211).

---

*Typ zlecenia:* art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1844 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*

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl

---

*Do finansowania we wskazaniu:*

- osteoporoza
-

## **2. Przedmiot i historia zlecenia**

### **2.1. Korespondencja w sprawie**

Pismem z dnia 15.06.2018 r., znak: PLD.46434.2236.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 21.06.2018 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl we wskazaniu osteoporoza.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

W toku czynności procesu analitycznego, zwrócono się do Ministerstwa Zdrowia o udostępnienie dodatkowych danych dotyczących produktu leczniczego Forsteo i innych leków stosowanych w ocenianym wskazaniu.

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Osteoporoza

##### Definicja

Osteoporoza jest chorobą szkieletu charakteryzującą się ubytkiem masy kostnej, zaburzeniami mikroarchitektury kości oraz pogorszeniem jakości tkanki kostnej. Prowadzi to do osłabienia ich wytrzymałości i w następstwie do złamań pod wpływem niewielkich tzw. niskoenergetycznych urazów.

[Źródło: Zgliczyński 2011]

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, Osteoporoza znajduje się w kategorii zaburzeń mineralizacji i struktury kości (M80-M85) i obejmuje kody od M80 do M82.

**Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10: Zaburzenia mineralizacji i struktury kości M80-82**

Kod ICD-10	Opis
M80	Osteoporoza ze złamaniami patologicznymi
M80.0	Osteoporoza pomenopauzalna ze złamaniem patologicznym
M80.1	Osteoporoza po zabiegu usunięcia jajników ze złamaniem patologicznym
M80.2	Osteoporoza w następstwie unieruchomienia ze złamaniem patologicznym
M80.3	Osteoporoza w następstwie pooperacyjnego zespołu upośledzonego wchłaniania ze złamaniem patologicznym
M80.4	Osteoporoza polekowa ze złamaniem patologicznym
M80.5	Osteoporoza idiopatyczna ze złamaniem patologicznym
M80.8	Inne postacie osteoporozy ze złamaniem patologicznym
M80.9	Nieokreślona osteoporoza ze złamaniem patologicznym
M81	Osteoporoza bez złamań patologicznych
M81.0	Osteoporoza pomenopauzalna
M81.1	Osteoporoza po zabiegu usunięcia jajników
M81.2	Osteoporoza w następstwie unieruchomienia
M81.3	Osteoporoza w następstwie pooperacyjnego zespołu upośledzonego wchłaniania
M81.4	Osteoporoza polekowa
M81.5	Osteoporoza idiopatyczna
M81.6	Zrzesztnienie kości ograniczone [Lequesne'a]
M81.8	Inne postacie osteoporozy: Osteoporoza starcza
M81.9	Osteoporoza, nieokreślona
M82	Osteoporoza w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej
M82.0	Osteoporoza w przebiegu szpiczaka mnogiego (C90.0†)
M82.1	Osteoporoza w przebiegu chorób endokrynologicznych (E00–E34†)
M82.8	Osteoporoza w przebiegu innych chorób sklasyfikowanych gdzie indziej

[Źródło: ICD-10]

##### Epidemiologia

W Polsce osteoporoza dotyczy ok. 20% populacji. Osteoporoza pierwotna rozwija się u kobiet po menopauzie (ok. 25%) i rzadziej u mężczyzn w podeszłym wieku. Osteoporoza wtórna, będąca następstwem stanów patologicznych bądź działaniem leków, występuje z częstością zależną od przyczyny. Za najczęstszą osteoporozę wtórną uważa się osteoporozę jatrogenną wywołaną przewlekłym przyjmowaniem GKS.

Do czynników zagrożenia osteoporozą i złamaniami należą: złamania niskoenergetyczne, niskie BMI, nikotynizm, spożywanie alkoholu w ilości >2j/24h (tj. > 20g alkoholu etylowego), reumatoidalne zapalenie stawów, przyjmowanie leków GKS, złamania szyjki kości udowej u rodziców). Najpoważniejszym następstwem osteoporozy jest podwyższone ryzyko złamań

[Źródło: Szczeklik 2017]

Według własnych danych szacunkowych Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii (woj. lubelskie), prof. dr hab. n. med. Marii Majdan, „powikłana niereagująca na dostępne leczenie osteoporoza postmenopauzalna występuje u około 50% z 1000 chorych (szacunek własny). Osteoporoza powikłana leczeniem

GKS u mężczyzn i kobiet to około 30%, a osteoporoza wtórna, (choroby przewodu pokarmowego, endokrynne, nerek - około 20%)”.

Według opinii prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii „niezależnie od wskazań będzie to niewielka liczba chorych [...]. W Polsce na osteoporozę choruje około 4 milionów osób, obniżenie masy kości stwierdza się u 40% kobiet > 50 roku życia i około 10% mężczyzn. Złamania szyjki kości udowej stanowią tak ogromne ryzyko dla zdrowia i życia chorych szczególnie w starszym wieku. Należy tutaj wyraźnie podkreślić, że według różnych źródeł roczna śmiertelność obojga płci po tym złamaniu wynosi 11,2%-49,4%. W ciągu roku umiera co trzeci chory. Dzięki ogromnemu postępowi medycyny, roczna śmiertelność, spowodowana złamaniem szyjki kości udowej nie zmieniła się istotnie w ciągu ostatnich 40 lat, ale ilość nowych przypadków złamań stale wzrasta.”

Zdaniem dr hab. n. med. Beaty Matyjaszek-Matuszek, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii (woj. małopolskie), [...] skutkiem powikłań złamań osteoporotycznych w ciągu roku umiera co 5 kobieta i co 4 mężczyzna. Z osób, które przeżyją, 50% staje się niepełnosprawnymi, [wg Raport osteoporoza – cicha epidemia w Polsce, Kraków 2015-02-10].”

### Obraz kliniczny

Do czasu wystąpienia złamań, osteoporoza przebiega bez objawów. Pojedyncze złamania kręgow mogą przebiegać bezobjawowo, powodując obniżenie wzrostu chorego. W zaawansowanej postaci choroby, często zauważalne jest następstwo złamań – deformacja sylwetki. Kompresyjne złamania trzonów w odc. piersiowym kręgosłupa, mogą prowadzić do deformacji klatki piersiowej i powodować trudności w oddychaniu. Wynika to z faktu obniżenia pojemności życiowej płuc (ok. 7% na jeden złamany trzon). Nie wszyscy chorzy zgłaszają dolegliwości bólowe. Jeżeli już występują, to są niecharakterystyczne i zazwyczaj dotyczą kręgosłupa. W przeciwieństwie do bóli zwyrodnieniowych, które pojawiają się rano po wstaniu z łóżka, bóle kręgosłupa związane ze złamaniem kompresyjnym pojawiają się w ciągu dnia. Szczególnie po dużym wysiłku fizycznym, podniesieniu niewielkiego ciężaru lub przebywaniu kilkunastu minut w pozycji stojącej. Obraz kliniczny złamań bliższego końca kości udowej oraz innych kości, uwarunkowany jest od okolicy złamania. Wiąże się z silnym bólem i uszkodzeniem aparatu ruchu i wymaga interwencji chirurgicznej. W trakcie badania przedmiotowego, można stwierdzić obniżenie wzrostu lub kifozę piersiową. Obserwuje się również, zmiany proporcji sylwetki polegające na wydłużeniu kończyn dolnych wywołane skróceniem tułowia. Inną konsekwencją zmiany wysokości kręgow w odcinku piersiowym jest widoczny zanik talii, na skutek zmniejszenia odległości między 12 żebrem a talerzem kości biodrowej. Osteoporoza wtórna, charakteryzuje się nieprawidłowościami związanymi z chorobą podstawową.

[Źródło: Zgliczyński 2011]

### Rozpoznanie

Wg WHO i IOF, osteoporozę jako jednostkę chorobową można rozpoznać po stwierdzeniu zmniejszonej wartości BMD ( $T \leq -2,5$ ). Kryterium to dotyczy kobiet po okresie menopauzy oraz mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat. U młodszych osób obecne muszą być dodatkowe czynniki ryzyka. Najistotniejszym objawem klinicznym jest ryzyko wystąpienia złamania niskoenergetycznego. Stwierdza się je, jeśli doszło do niego na skutek upadku z pozycji siedzącej lub z wysokości nie większej niż 1 metr. Rozpoznanie osteoporozy, stawia się osobom z dokonanym złamaniem niskoenergetycznym, po wykluczeniu innych przyczyn, a także u osób z osteopenią i złamaniem: kręgu, bliższego końca kości ramiennej, miednicy a w niektórych przypadkach także dalszego końca kości promieniowej. W diagnostyce osteoporozy wskazana jest ocena bezwzględnej ryzyka złamania na podstawie występowania ryzyka złamań. U osoby w wieku 40-90 lat (w Polsce 45-90 r.ż.), WHO zaleca korzystanie z kalkulatora FRAX™ lub wydrukowanie tabel. To narzędzie integruje 12 czynników, tj.: wiek, płeć, masę ciała, wzrost, przebyte złamania, wystąpienie złamania kości udowej u jednego z rodziców, palenie tytoniu, przyjmowanie GKS (powyżej 3 mies. w dawce równoważnej  $\geq 5$  mg/d prednizolu), RZS, osteoporozę wtórną, spożywanie alkoholu oraz jeśli jest dostępna BMD (szyjki udowej). Kalkulator nie uwzględnia wielu innych czynników ryzyka, więc próg interwencji należy obniżyć, jeżeli u pacjenta stwierdzi się np. częste upadki, przebyte mnogie złamania, przyjmowanie GKS w dawkach wielokrotnie wyższych, sarkopenię. Narzędzie to jest przystosowane do konkretnej populacji. Kalkulator FRAX nie znajduje zastosowania u osób młodszych (w tym kobiet przed menopauzą) i leczonych farmakologicznie. Progi interwencyjne są ustalane różnie w poszczególnych krajach w zależności pod kopalacyjnego ryzyka złamań, oceny efektywności i wieku chorych. Dostępne są również inne narzędzia pomocne przy ustalaniu ryzyka złamań np. kalkulator Instytutu Garvana uwzględniający ryzyko upadków, Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST), Q-Fracture i inne, o różnej czułości i wrażliwości. Warto pamiętać, że FRAX i inne narzędzia nie definiują ostatecznego rozpoznania choroby oraz nie wskazują na sposób leczenia.

[Źródło: Szczeklik 2017]

## Leczenie

Głównym celem leczenia jest zapobieganie złamaniom, dlatego stosuje się interwencje o potwierdzonej skuteczności w tym zakresie. Obejmuje ono metody nefarmakologiczne i farmakoterapię.

Do metod nefarmakologicznych możemy zaliczyć:

- eliminację, ograniczenie, unikanie czynników ryzyka osteoporozy,
- odpowiednie odżywianie z suplementacją zalecanej podaży wapnia,
- zapewnienie odpowiedniego poziomu wit. D w surowicy (ekspozycja na promieniowanie słoneczne, dieta),
- zapobieganie upadkom (edukacja osób w grupie ryzyka),
- ćwiczenia fizyczne,
- rehabilitacja po złamaniach z odpowiednim zaopatrzeniem ortopedycznym,
- walka z bólem.

Leczenie farmakologiczne wskazane jest u kobiet po menopauzie i mężczyzn po 50 r.ż., po przebyłym złamaniu lub obliczonym bezwzględny ryzykiem złamania w ciągu kolejnych 10 lat lub ze wskaźnikiem T dla BMD bliższego końca k. udowej, szyjki kości udowej lub lędźwiowego odcinka kręgosłupa na poziomie  $\leq -2,5$ .

Do środków farmakologicznych wykorzystywanych w leczeniu osteoporozy należą:

- wapń,
- witamina D,
- bisfosfoniany,
- ranelinian strontu,
- denosumab,
- teryparatydy i inne cząsteczki parathormonu,
- kalcytonina łososiowa,
- raloksyfen,
- hormonalna terapia zastępcza,
- terapia sekwencyjna i skojarzona dostosowana do stanu metabolizmu kości.

Złamanie niskoenergetyczne jest zawsze wskazaniem do wdrożenia leczenia, jednak wybór leku zależy od przyczyny zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej kości, chorób współistniejących, zarejestrowanych wskazań i przeciwwskazań do danej terapii.

[Źródło: Szczeklik 2017]

## Rokowanie

Głównym powikłaniem osteoporozy są złamania. U chorych w 5. i 6. dekadzie życia, najczęściej dochodziło do złamania przysady kości promieniowej. U starszych osób złamania dotyczą trzonów kręgowych, kości ramiennej, żeber i bliższego końca kości udowej (nosi to najpoważniejsze następstwa). Powikłaniem złamania jest przejściowa lub trwała utrata sprawności fizycznej i samodzielności oraz znaczne pogorszenie jakości życia. Złamanie zwiększa ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych i zapalnych, a w konsekwencji zgonu (wyjątkiem jest złamanie dalszej kości promieniowej).

[Źródło: Zgliczyński 2011]

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

### 3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych. Na podstawie przekazanych danych nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie populacji, która mogłaby być leczona produktem leczniczym Forsteo.

**Tabela 2. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych i innych źródeł**

Ekspert / Źródło	Oszacowanie
<p><b>prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii</p>	<p>„Choć osteoporoza jest powszechną chorobą, to lek teriparatidum nie powinien być stosowany jako lek pierwszego rzutu. Powinien on być stosowany tylko w wyjątkowych sytuacjach ciężkiej osteoporozy i pod ścisłą kontrolą (lek można przyjmować nie dłużej niż 24 miesiące i tylko u osób, które zakończyły wzrost - potencjalne ryzyko osteosarcoma). <b>Szacuje, że wskazania do leczenia może to dotyczyć 1/500-1/100 osób dotkniętych osteoporozą</b> pozostających pod opieką poradni specjalistycznej.”</p>



<p><b>prof. dr hab. n. med.</b> <b>Wojciech Zgliczyński</b> Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii</p>	<p>„Z opublikowanych danych wynika, że osteoporoza w Polsce dotyczy 21% kobiet po 50 roku życia i 6% mężczyzn w tym wieku. Ryzyko przebycia złamania osteoporotycznego w ciągu życia wynosi odpowiednio - 46,6% dla kobiet i 22,4% dla mężczyzn. Szacuje się że w Polsce w 2010 roku w populacji powyżej 50 roku życia było ponad 2 mln osób po przebyłym złamaniu osteoporotycznym. U części z nich zastosowanie w odpowiednim czasie terapii teryparatydem może zapobiec przyszłemu złamaniu lub zmniejszyć ryzyko wystąpienia kolejnych złamań. Należy też podkreślić, że część pacjentów rezygnuje z dotychczas stosowanej terapii, w szczególności, z doustnych bisfosfonianów, z uwagi na często występujące działania niepożądane w postaci dolegliwości gastrycznych. W części przypadków, nie można zastosować żadnego z dostępnych obecnie w Polsce preparatów i pacjent pozostaje bez leczenia. <b>Trudno oszacować liczbę takich przypadków z powodu braku odpowiednich danych.</b>”</p>
<p><b>dr hab. n. med.</b> <b>Elwira Przybylik-Mazurek</b> Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii</p>	<p>„Według danych opublikowanych w 2015 r. przez Europejską Fundację Osteoporozy i Chorób Mięśniowo-Szkieletowych i Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne Raport «Osteoporoza – Cicha Epidemia w Polsce Kraków 2015-02-10» w roku 2010 liczba osób ze złamaniem osteoporotycznym wynosiła razem 2 710 000 (kobiety 2 247 000, mężczyźni 463 000). Przewidywany wzrost liczby złamań skutkiem starzeniem się społeczeństwa to w 2025 r. 3 239 564 osób i w 2035 r., 4 098 878. Liczby te wskazują na istotny problem związany z chorobowością i niepełnosprawnością w przebiegu osteoporozy. Brak jest dostępnych badań, które wskazywałyby na liczbę lub odsetek osób, u których nieskuteczna jest standardowa terapia preparatami witaminy D, bisfosfonianów. <b>Wg obserwacji w Klinice Endokrynologii leczenie teryparatydem miaoby uzasadnienie u 5-10% pacjentów z osteoporozą.</b>”</p>
<p><b>prof. dr hab. n. med.</b> <b>Marek Brzosko</b> Konsultant Krajowy w dz. reumatologii</p>	<p>„<b>Liczba chorych będzie niewielka</b> jeżeli przyjąć rekomendacje Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczącej leczenia tym lekiem osteoporozy posterydowej [...]”</p>
<p><b>prof. dr hab. n. med.</b> <b>Maria Majdan</b> Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii</p>	<p>„Nie posiadam oficjalnych danych dla Polski. Sądzę, że nie jest to duża grupa chorych z ciężką powikłaną osteoporozą w tym osteoporozą posterydową u młodych dorosłych. <b>Ogólnie szacuje, że może to być około 1000 osób rocznie</b>”</p>

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana – opis

Produkt leczniczy Forsteo nie jest zarejestrowany w Polsce. Produkt jest dopuszczony do obrotu w krajach UE. Przy opisie informacji o wnioskowanej technologii medycznej wykorzystano Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) uzyskaną ze strony internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Forsteo

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie</b>	Forsteo, 20 µg/80 µl, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
<b>Kod ATC*</b>	H05 AA02
<b>Substancja czynna</b>	Teryparatyd, rhPTH (1-34), wytwarzany metodą rekombinacji DNA przez <i>E. Coli</i> , ma strukturę identyczną z sekwencją 34 N-końcowych aminokwasów endogenego ludzkiego parathormonu
<b>Droga podania</b>	Roztwór do wstrzykiwań.
<b>Mechanizm działania</b>	Endogeny parathormon (PTH) zbudowany z 84 aminokwasów jest głównym czynnikiem regulującym metabolizm wapnia i fosforanów w tkance kostnej i w nerkach. Produkt FORSTEO (rhPTH (1-34)) jest aktywnym fragmentem (1-34) endogenego ludzkiego parathormonu. Działanie fizjologiczne PTH obejmuje pobudzanie procesu tworzenia kości wpływając bezpośrednio na komórki kościotwórcze (osteoblasty), pośrednio powodując zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach oraz zwiększanie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteoporoza</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie osteoporozy u kobiet w okresie po menopauzalnym i u mężczyzn o podwyższonym ryzyku złamań.</li> <li>Leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem GKS o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, o podwyższonym ryzyku złamań.</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecaną dawką produktu leczniczego Forsteo jest 20 m krogramów, podawane raz na dobę.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>Ciąża i karmienie piersią</li> <li>Wcześniej ujawniona hiperkalcemia</li> <li>Ciężka niewydolność nerek</li> <li>Metaboliczne choroby kości (w tym nadczynność przytarczyc i choroba Pageta kości), z wyjątkiem pierwotnej osteoporozy i osteoporozy spowodowanej stosowaniem GKS</li> <li>Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, o niewyjaśnionej przyczynie</li> <li>Stan po radioterapii zewnętrznej lub wewnętrznej kośćca</li> <li>Pacjenci z nowotworami złośliwymi układu kostno-szkieletowego lub przerzutami do kości nie powinni być leczeni teryparatydem</li> </ul>
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	10 czerwca 2003, EU/1/03/247/001-002
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Eli Lilly Nederland B.V., Holandia
<b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>	NIE

[Źródło: ChPL Forsteo]

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Forsteo (teriparatidum) był oceniany w Agencji w ramach programu lekowego (AOTM-DS-433-9/2012) we wskazaniu „leczenie osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami ze złamaniem patologicznym”. Finansowanie leku zostało uznane za niezasadne (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2012 z dnia 03.09.2012 r, Rekomendacja Prezesa AOTM nr 54/2012 z dnia 03.09.2012 r. ).

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 5 opinii ekspertów dotyczących stosowania produktu Forsteo we wskazaniu osteoporoza. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Forsteo w ocenianych wskazaniach

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b> - Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii		
„Forsteo (teriparatidum) jest od lat uznanym lekiem anabolicznym w osteoporozie. Ta cecha odróżnia go od pozostałych leków powszechnie stosowanych w leczeniu osteoporozy (leków antyresorpcyjnych, tj. bisfosfonianów oraz denosumabu). Dlatego możliwość terapii takim lekiem w przypadku ciężkiej osteoporozy, powinna być dostępna, przynajmniej dla najbardziej ciężkich postaci choroby. Niestety koszt terapii jest na tyle istotny, że brak refundacji praktycznie przekreśla szanse na wykorzystaniu takiego leku w leczeniu schorzenia przewlekłego.”	„Nie znam.”	„Podstawowymi cechami patogenetycznymi osteoporozy są ubytek masy kostnej oraz zaburzona architektura kości. Brak połączeń między mostkami kostnymi (beleczkami) sprawia, że kość jest bardziej podatna na złamania. Leki antyresorpcyjne powszechnie stosowane w leczeniu osteoporozy”
<b>prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński</b> - Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii		
„Teryparatyd jest to analog parathormonu o udokumentowanym, silnym działaniu anabolicznym na tkankę kostną. Jego stosowanie znacząco podwyższa gęstość mineralną kości i zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań trzonów kręgowych oraz złamań pozakręgowych (bez wpływu na złamania biodra). Jest zalecany jako lek drugiego rzutu w osteoporozie pomenopauzalnej, po stwierdzeniu braku skuteczności lub nietolerancji leków pierwszego rzutu tj. bisfosfonianów lub denosumabu. Jest zalecany jako lek drugiego rzutu w osteoporozie u mężczyzn po stwierdzeniu braku skuteczności lub nietolerancji leków pierwszego rzutu tj. alendronianu, rizedronianu lub kwasu zoledronianowego. Szczególnie jest zalecany jako lek drugiego rzutu w osteoporozie posterydowej po stwierdzeniu braku skuteczności lub nietolerancji leków pierwszego rzutu. Teryparatyd może być stosowany jako lek pierwszego rzutu, u pacjentów z najcięższymi postaciami choroby przy braku niskiej gęstości mineralnej kości z T-score < -3,5 SD oraz dokonanymi złamaniami niskoenergetycznymi.”	Nie wskazano	„Stosowanie teryparatydu prowadzi do zwiększenia liczby oraz aktywności osteoblastów, co powoduje aktywację procesów kościotwórczych. Teryparatyd wykazuje również działanie metaboliczne, zwiększając wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, resorpcję zwrotną wapnia w kanalikach nerkowych oraz wydalanie fosforanów z moczem. Jest to lek zalecany do stosowania w ciężkiej osteoporozie pomenopauzalnej u kobiet, osteoporozie u mężczyzn ze złamaniami po nieskutecznym leczeniu preparatami antyresorpcyjnymi, a zwłaszcza w osteoporozie indukowanej glikokortykosteroidami. - Ostatnio pojawiły się publikacje na temat terapii łączonej denosumabem i teryparatydem, która może prowadzić do istotnego wzrostu gęstości mineralnej kości w ciągu 2 lat leczenia w porównaniu do monoterapii każdym z leków osobno oraz badania dotyczące sekwencyjnego stosowania teryparatydu, a następnie denosumabu lub bisfosfonianu. - Obecnie teryparatyd w Polsce, w odróżnieniu do większości krajów europejskich, jest niedostępny ze względu na wysoką cenę i brak refundacji. Podsumowując należy podkreślić, że zastosowanie teryparatydu w ramach importu docelowego, może dać szansę na poprawę stanu zdrowia, jakości długości życia tym pacjentom, u których «tradycyjne» leki antyresorpcyjne nie pomogły lub były przeciwwskazane.”
<b>dr hab. n. med. Elwira Przybylik-Mazurek</b> - Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii		
„W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji innych dostępnych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy .”	„W przypadku braku skuteczności innych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy, Hiperkalcemii, zaawansowanej	„Istnieje pewna grupa Pacjentów z osteoporozą i istotnym zagrożeniem wystąpienia złamań patologicznych, u których standardowe leczenie osteoporozy preparatami witaminy D oraz bisfosfonianami są nieskuteczne. W przypadku tych chorych celowe byłoby włączenie leczenia rekombinowanym ludzkim 1-34 parathormonem

	niewydolności nerek, choroby Pageta, nowotworów złośliwych układu kostnego, przerzutów nowotworowych do kości, oraz w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych”	[Forsteo (teriparatidum)]. Teryparatyd (rekombinowany ludzki 1-34 parathormon) został zarejestrowany do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej i osteoporozy u mężczyzn już blisko 10 lat temu, podczas gdy parathormon 1-84 zarejestrowano w tym wskazaniu w Europie dopiero całkiem niedawno. Długotrwałe obserwacje pacjentów leczonych tym preparatem wskazują na korzystne działanie PTH w zakresie pobudzania procesu tworzenia kości, wpływając bezpośrednio na osteoblasty, pośrednio powodując zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach oraz zwiększanie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki. Teryparatyd wspomaga proces tworzenia się kości. Podawany 1 / dz. zwiększa odkładanie się nowej tkanki kostnej na powierzchni warstwy beleczkowej i korowej dzięki większemu pobudzeniu aktywności osteoblastów niż osteoklastów. Dostępne dane literaturowe wykazują zwiększenie gęstości mineralnej tkanki kostnej u osób chorych leczonych tym preparatem i zmniejsza liczbę pacjentek z nowymi złamaniami kręgow. Metabolizm PTH zachodzi głównie w wątrobie i nerkach, dlatego przed włączeniem tego leku należy wykluczyć przede wszystkim schorzenia nerek. Szczególnym wskazaniem jest leczenie teryparatydem osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn, ze złamaniami zwłaszcza kręgosłupa i o zwiększonym ryzyku złamań. Podskórne podawanie leku dodatkowo korzystne jest w przypadku schorzeń przewodu pokarmowego utrudniających lub uniemożliwiających leczenie doustnymi preparatami bisfosfonianów i może być wykonywane samodzielnie przez pacjenta. Tego rodzaju leczenie może zmniejszyć chorobowość i kalectwo wynikające z patologicznych złamań. Należy do leczenia rekombinowanym parathormonem podchodzić z pewną ostrożnością, ponieważ nie ma długofalowych badań randomizowanych ani obserwacyjnych dotyczących leczenia tym lekiem ludzi. Wyniki badań przeprowadzonych na szczurach wskazują na zwiększoną częstość występowania kostniakomięsaka podczas długotrwałego stosowania teryparatydu. Znaczenie kliniczne tych danych jest prawdopodobnie niewielkie ze względu na różnice w fizjologii kości u ludzi i szczurów. Nie należy przekraczać zalecanego maksymalnego okresu leczenia, tj. 24 miesięcy, do czasu uzyskania nowych danych klinicznych.”
<b>prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko - Konsultant Krajowy w dz. reumatologii</b>		
„Tak, powinna być finansowana ze środków publicznych”	Nie wskazano	„Jeżeli przyjmujemy restrykcyjne wskazania, [...] to populacja chorych nie będzie liczna a jednocześnie dla najcięższej chorych nie odpowiadających na stosowane dotychczas leczenie będzie kolejną opcją terapeutyczną.”
<b>prof. dr hab. n. med. Maria Majdan - Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii</b>		
„Forsteo (teriparatidum) jest lekiem rekomendowanym do stosowania w najcięższych postaciach osteoporozy, po nieskutecznym leczeniu dostępnymi lekami przeciw osteoporotycznymi. Jest wymieniany w zaleceniach postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie Aktualizacja 2017 opracowanych w grupie prof. Lorenca i wsp. oraz najnowszych rekomendacjach [...] NICE, lek jest zalecany u kobiet i mężczyzn w najcięższych postaciach osteoporozy w tym też osteoporozy posteroideowej. Ze względu na to, że w wybranych przypadkach chorych po nieskuteczności innych dostępnych opcji terapeutycznych jest to jedyny dostępny lek o działaniu anabolicznym, dający szansę na zatrzymanie postępu złamań dla wybranych chorych z odpowiednimi wskazaniami powinien być dostępny również w Polsce.”	„Powinien być refundowany ze środków publicznych w szczególnych sytuacjach klinicznych.”	„Uważam, że lek powinien być refundowany ze środków publicznych w wybranych przypadkach na ciężką postać osteoporozy z nawracającymi złamaniami, po nieskuteczności innych tańszych leków przeciwosteoporotycznych.”

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)

Ekspert	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Niezdolność do pracy	Przewlekłe cierpienie lub choroba	Obniżenie jakości życia
prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii	X	X	X	X	X
	Uzasadnienie: „Dokonane złamania w przebiegu osteoporozy prowadzi do wszystkich wspomnianych wyżej następstw.”				
prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii	X	X	X	X	X
	Uzasadnienie: Piśmiennictwo zamieszczono w opinii				
dr hab. n. med. Elwira Przybylik-Mazurek Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii	X	X	X	X	X
	Uzasadnienie: „Stosowanie w. w. leczenia wynika głównie z przyczyn ekonomicznych.”				
prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dz. reumatologii	X	X	X	X	X
	„Uzasadnienie: Powszechnie znane skutki następstw osteoporozy.”				
prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii	X	X	X	X	X
	Uzasadnienie: „Ciężka powikłana licznymi złamaniami osteoporoza powoduje często całkowitą niezdolność do samodzielnej egzystencji i powoduje przedwczesną umieralność”				

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego produktu leczniczego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk>,
- The National Institutes of Health <https://www.nih.gov/>,
- The National Health and Medical Research Council <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>,
- National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov),
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>,
- The Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net>,
- Agency for Healthcare Research and Quality <https://www.ahrq.gov/>,
- The International Osteoporosis Foundation <https://www.iofbonehealth.org/>,
- American Association of Clinical Endocrinologists <https://www.aace.com/>,
- European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology <https://www.efort.org/>,
- European Society of Endocrinology <https://www.eso-hormones.org/publications/guidelines/>,
- American College of Rheumatology <https://www.rheumatology.org/>,
- The European League Against Rheumatism [https://www.eular.org/recommendations\\_management.cfm](https://www.eular.org/recommendations_management.cfm),
- Society for Endocrinology <https://www.endocrinology.org/>,
- Endocrine Society <https://www.endocrine.org/guidelines-and-clinical-practice/clinical-practice-guidelines>,
- Medycyna Praktyczna <http://www.mp.pl/artykuly/wytyczne.html>,
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne <http://www.ptendo.org.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne <http://ptoittr.pl/>.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniu 29.06.2018 r., odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących leczenia osteoporozy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
WFO 2017 (Polska)	<p><b>Osteoporoza indukowana GKS:</b> W przypadku nieskuteczności leczenia alendronianem, ryzedronianem doustnie lub kwasem zoledronowym dożylnie, można rozważyć leczenie teryparatydem.</p> <p><b>Osteoporoza u mężczyzn:</b> Kwas zoledronowy, ryzedronian i alendronian, denosumab. Teryparatyd posiada rejestrację pozwalającą na zastosowanie go u mężczyzn.</p> <p><b>Osteoporoza:</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Leczenie teryparatydem jest zalecane w ciężkich postaciach osteoporozy ze złamaniami po nieskuteczności leczenia innymi lekami.
AHRQ 2017 (USA)	<b><u>Osteoporoza u kobiet w wieku postmenopauzalnym:</u></b> Zalecane leczenie bisfosfonianami  <b><u>Osteoporoza u mężczyzn:</u></b> Zalecane leczenie bisfosfonianami
SIGN 2015 (Szkocja)	<b><u>Osteoporoza u kobiet w wieku postmenopauzalnym:</u></b> Teryparatyd jest zalecany w celu zapobiegania złamaniom kręgosłupa i kręgow u kobiet po menopauzie z ciężką osteoporozą i pacjentów z wysokim ryzykiem złamań kręgow  <b><u>Osteoporoza indukowana GKS:</u></b> Teryparatyd nie jest zalecany w leczeniu osteoporozy indukowanej glikokortykoidami u kobiet i mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań  <b><u>Osteoporoza u mężczyzn:</u></b> Nie ma dostatecznych dowodów aby zalecić stosowanie teryparatydu u mężczyzn z osteoporozą.
NOF 2014 (USA)	<b><u>Osteoporoza u kobiet w wieku postmenopauzalnym:</u></b> Teryparatyd jest zatwierdzony przez FDA do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie narażonych na duże ryzyko złamań.  <b><u>Osteoporoza indukowana GKS:</u></b> Teryparatyd jest także dopuszczony do leczenia kobiet i mężczyzn o wysokim ryzyku złamania z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami  <b><u>Osteoporoza u mężczyzn:</u></b> Teryparatyd jest zatwierdzony przez FDA do leczenia osteoporozy u mężczyzn narażonych na duże ryzyko złamań.  <b><u>Osteoporoza:</u></b> Można rozważyć terapię skojarzoną (teryparatyd + leki antyresorpcyjne) w przypadkach pacjentów z bardzo ciężką osteoporozą.
NOGG 2017 (UK)	<b><u>Osteoporoza u kobiet w wieku postmenopauzalnym:</u></b> Alendronian lub ryzedronian są w większości przypadków lekami pierwszego wyboru. Wysokie koszty teryparatydu ograniczają jego stosowanie do osób z bardzo wysokim ryzykiem, szczególnie w przypadku złamań kręgow.  <b><u>Osteoporoza indukowana GKS:</u></b> Alendronian i ryzedronian są stanowią pierwszą linię leczenia. Tam, gdzie są przeciwwskazane lub nie są tolerowane, jako alternatywę, można zastosować kwas zoledronowy, denosumab lub teryparatyd.  <b><u>Osteoporoza u mężczyzn:</u></b> Alendronian i ryzedronian są stanowią pierwszą linię leczenia. Tam, gdzie są przeciwwskazane lub nie są tolerowane, jako alternatywę, można zastosować kwas zoledronowy, denosumab lub teryparatyd.

Skróty: WFO – Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotycznego, AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality, SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, NOF - National Osteoporosis Foundation, NOGG - National Osteoporosis Guideline Group,

W leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, teryparatyd jest zalecany jako alternatywna metoda leczenia wtórnego zapobiegania złamaniom (SIGN 2015). Wysokie koszty teryparatydu ograniczają jego stosowanie do osób z bardzo wysokim ryzykiem złamań (NOGG 2017). W leczeniu osteoporozy indukowanej GKS pierwszą linią leczenia stanowią alendronian i ryzedronian (NOGG 2017). W przypadku osób, które nie tolerują lub mają przeciwwskazane stosowanie alendronian i ryzedronianu, alternatywnie można zastosować teryparatyd (NOGG 2017, WFO 2017). Teryparatyd można zastosować w leczeniu ciężkich przypadków osteoporozy przy nieskuteczności innych leków (WFO 2017, NOF 2014).

## 6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad zleceniem otrzymano pięć opinii ekspertów dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniu osteoporoza.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych

Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce

				we wnioskowanym wskazaniu
<b>prof. dr hab. Andrzej Lewiński</b> Konsultant Krajowy w dz. endokrynologii				
Najpowszechniej stosowane leki w leczeniu osteoporozy: bisfosfoniany oraz denosumab. Praktycznie innych leków się nie stosuje (m.in. SERM <sup>1</sup> , teriparatidum, kalcytonina). Wynika to głównie z kryteriów refundacyjnych. Bisfosfoniany ze względu na obecność małej liczby koniecznych do spełnienia kryteriów oraz obecność na rynku licznych preparatów generycznych sprawia, że są to relatywnie tanie leki (niekiedy tańsze niż miesięczna terapia preparatami wapnia i wit. D) i przez to są lekami 1 rzutu. Denosumab może być refundowany tyko u kobiet, spełniających jednocześnie kilka kryteriów, co przyczynia się do tego, że jest lekiem stosowanym rzadziej.	„Wskazania - bardzo ciężka osteoporoza pow. klana licznymi złamaniami. Do chwili obecnej nie ma procedury, której stosowanie przyczyniłoby się do „odbudowy” kości (działanie anaboliczne), dlatego lek ten należy uznać za nowatorski.”	„Leczenie bisfosfonianami”	„Leczenie denosumabem istotnie zmniejsza ryzyko złamań kości co potwierdzają wyniki licznych badań (np. FREEDOM).”	„Stosowanie teriparatidum zalecane jest w wielu rekomendacjach, w tym także polskich <sup>1</sup> z jednoczesną uwagą, że mimo skuteczności leku jest on rzadko stosowany ze względu na wysoki koszt.”
<b>prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński</b> Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii				
<ul style="list-style-type: none"> <li>doustne bisfosfoniany ponad 90% aktywnie leczonych.</li> <li>denosumab około 4-5% aktywnie leczonych.</li> <li>dożylnie bisfosfoniany poniżej 1 % aktywnie leczonych</li> <li>leki z grupy SERM (tj. selektywne modulatory receptora estrogenowego np. raloksyfen) oraz hormonalna terapia zastępcza około 1-2% aktywnie leczonych.</li> </ul>	„leczenie teryparatydem głównie objęłoby pacjentów obecnie pozostających bez aktywnego leczenia oraz część przyjmujących leki parenteralnie tj. dożylnie bisfosfoniany lub denosumab.”	„leczenie doustnymi bisfosfonianami.”	„Wśród obecnie dostępnych w Polsce leków antyresorpcyjnych największą skuteczność przeciwwłamaniową wykazują kwas zolendronowy i denosumab.”	„lekami pierwszego wyboru w Polsce są bisfosfoniany oraz denosumab. Lekami drugiego wyboru są teryparatyd i raloksyfen.”
<b>dr hab. n. med. Elwira Przybylik-Mazurek</b> Konsultant Wojewódzki w dz. endokrynologii				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D u wszystkich chorych.</li> <li>Aktywne leki w osteoporozie – Bisfosfoniany - obecnie najczęściej stosowane w leczeniu osteoporozy. Zmniejszają ryzyko złamania kręgosłupa o ok. 60%, a szyjki kości udowej o ok. 40% (alendronian, risedronian). Obecnie dostępne są postaci do stosowania 1 / tyg., 1 / mies. oraz dożylny lek raz na 3 mies. (ibandronian) oraz 1 / rok (zolendronian)</li> <li>Denosumab jest ludzkim przeciwciałem, które blokuje działalność komórek niszczących kość. Podawany jest podskórnie raz na pół roku. Zmniejsza ryzyko złamań: kręgosłupa 0 68%, bkk udowej 0 40%, Nie stwarza ryzyka ubocznego działania na przewód pokarmowy, co ma szczególne znaczenie u osób starszych zażywających wiele innych leków. Może być podawany również u chorych z</li> </ul>	„Teryparatyd może częściowo zastąpić leczenie bisfosfonianami.”	„Preparaty witaminy D i wapnia oraz bisfosfoniany.”	„Teryparatyd, jakkolwiek czas podawania leku nie powinien przekraczać 2 lat. Działanie ludzkiego rekombinowanego parathormonu opiera się o działanie fizjologiczne zarówno w zakresie wchłaniania preparatów wapnia z przewodu pokarmowego jak i działania na przebudowę kości.”	„Preparaty witaminy D i wapnia oraz bisfosfoniany i denosumab.” Uzasadnienie: „Stosowanie w. w. leczenia wynika głównie z przyczyn ekonomicznych.”

niewydolnością nerek.  Pozostałe leki stosowane zdecydowanie rzadziej:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ranelinian strontu zmniejsza ryzyko złamania kręgosłupa, ale ze względu na znaczny wzrost ryzyka powikłań u osób starszych jest coraz rzadziej stosowany.</li> <li>Parathormon (1-34 teryparatyd) - najskuteczniejszy lek w terapii zaawansowanej osteoporozy. Podawany podskórnym, nie dłużej niż 24 mies., powoduje redukcję złamań osteoporotycznych o 65%</li> <li>Raloksyfen - przedstawiciel grupy SERM (wybiórcze modulatory receptorów estrogenowych).</li> </ul>				
<b>prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko</b> Konsultant Krajowy w dz. reumatologii				
„Bisfosfoniary, Denosumab, hormonalna terapia zastępcza, kalcytonina, stront.”	„Bisfosfoniary, Denosumab, hormonalna terapia zastępcza, kalcytonina, stront.”	„Bisfosfoniary”	„Bisfosfoniary”	„Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego”
<b>prof. dr hab. n. med. Maria Majdan</b> Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii				
<ul style="list-style-type: none"> <li>kompleksowe postępowanie rehabilitacyjne</li> <li>uzupełnianie witaminy D i wapnia – powinno być 100% chorych</li> <li>Bisfosfoniary (alendronian, ryzedronian, ibandronian, zolen) – leczonych ok. 60% chorych</li> <li>Denosumab – przeciwciało hamuje dojrzewanie i funkcję osteoklastów 25% chorych w 1. linii lub po niepowodzeniu bisfosfonianów</li> <li>pochodne parathormonu (teryparatyd) ciężkie osteoporozy wtórne, nieskuteczność powyższych - okres terapii do 24 mies. Lek niedostępny w Polsce. Zapotrzebowanie – ok. 5% chorych na osteoporozę (szacunek własny)</li> </ul>	„Ta terapia nie zastępuje innych – uzupełnia możliwości terapeutyczne dla wybranych przypadków”	„Uzupełnianie wapnia, witaminy D, bisfosfoniary”	„Odpowiednie metody leczenia mogą być skuteczne i wystarczające dla określonych chorych. Bisfosfoniary, denosumab są wystarczająco skuteczne u większości chorych”	„Kolejność postępowania w wytycznych: Rehabilitacja, suplementacja wapnia, wit. D, bisfosfoniary, denosumab, teryparatyd” Uzasadnienie: Wytyczne NICE 2017 <sup>2</sup>

Skróty: SERM - Selektynne modulatory receptora estrogenowego (ang. Selective Estrogen Receptor Modulator), FREEDOM – Ocena przyszłej rewaskularyzacji u pacjentów z cukrzycą (ang. Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus).

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Ministry of Health and Long-Term Care (<http://www.health.gov.on.ca>),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (<https://www.cadth.ca>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (<http://www.pbs.gov.au/>),
- Haute Autorité de Santé (<http://www.has-sante.fr/>),
- National Centre for Pharmacoeconomics (<http://www.ncpe.ie/>),
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk>).



Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.07.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: forsteo, forteo, teriparatide. Odnaleziono jedną rekomendację finansową francuskiej organizacji Haute Autorité de Santé (HAS) z roku 2014 dotyczącą stosowania preparatu Forsteo 20 µg/80µL roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, wkład 2,4 ml.

**Tabela 8. Rekomendacje dotyczące finansowania preparatu Forsteo ze środków publicznych**

Organizacja, rok Kraj	Treść rekomendacji
HAS 2014 (Francja)	<p><b>Rekomendacja:</b> Komisja opowiada się za utrzymaniem włączenia do wykazu leków refundowanych dla osób ubezpieczonych, w zakres wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie osteoporozy pomenopauzalnej kobiet z co najmniej 2 złamaniami kręgow,           <li>leczenie osteoporozy u mężczyzn z co najmniej 2 złamaniami kręgow,           <li>leczenie osteoporozy kortyzonowej u kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (czyli z historią co najmniej 2 złamań kręgow) otrzymujących długoterminową ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami.</li> </li></li></ul> <p>Rekomendowany poziom refundacji: 65%</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Komisja uważa, że faktyczna korzyść z preparatu Forsteo pozostaje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ważna (important) w leczeniu osteoporozy po menopauzie u kobiet z udokumentowanymi co najmniej 2 złamaniami kręgow,</li> <li>– ważna (important) w leczeniu osteoporozy u mężczyzn z udokumentowanymi co najmniej 2 złamaniami kręgow,</li> <li>– ważna (important) w leczeniu osteoporozy kortyzonowej u kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (tj. co najmniej 2 złamania kręgow) otrzymujących długoterminową ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami.</li> </ul>

### 6.3. Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych (opisanych w rozdziale 6) oceniana technologia medyczna jest wymieniana jako ostatnia linia leczenia w przypadku ciężkich postaci osteoporozy ze złamaniami, w przypadku, gdy stosowane leczenie przeciwosteoporotyczne nie przynosi rezultatów oraz przy nietolerancji lub przeciwwskazaniu do stosowania tych leków.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2018 r., poz. 51) aktualnie w Polsce, refundowanych jest 5 substancji czynnych (kilkadziesiąt preparatów) stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Szczegóły w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym**

Nazwa, postać i dawka Zawartość opak.	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestr. objętych refundacją	PO	WDŚ
Acidum alendronicum Grupa limitowa: 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzedronowy								
Alendran 70, tabl., 70 mg, 4 szt.	8,64	9,07	12,21	11,94	Osteoporoza	-	30%	3,85
Alendrogen, tabl., 70 mg, 4 szt.	6,63	6,96	10,10	10,10				3,03
Alendronat Bluefish, tabl., 70 mg, 4 szt.	5,51	5,79	8,93	8,93				2,68
Alendronate Arrow, tabl., 70 mg, 4 szt.	7,56	7,94	11,08	11,08				3,32
Alendronic Acid Genoptim, tabl., 70 mg, 4 szt.	6,59	6,92	10,06	10,06				3,02
Ostemax 70 comfort, tabl., 70 mg, 4 szt.	8,47	8,89	12,03	11,94				3,67
Ostenil 70, tabl., 70 mg, 4 szt.	8,64	9,07	12,21	11,94				3,85
Ostenil 70, tabl., 70 mg, 6 szt.	12,96	13,61	17,75	17,75				5,33
Ostolek, tabl. powl., 70 mg, 4 szt.	8,38	8,80	11,94	11,94				3,58
Calcitoninum 86.0, Leki wpływające na gospodarkę wapniową - kalcytonina								
Calcitonin 100 Jelfa, płyn do wstrzyk., 100 j.m./ml, 5 amp. po 1 ml	29,16	30,62	37,71	37,71	Osteoporoza	-	30%	11,31
Denosumabum Grupa limitowa: 231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne - denosumab								

Prolia, r-r do wstrzyk., 60 mg/1 ml, 1 amp.-strz.po 1 ml	773,96	812,66	845,48	845,48	Osteoporoza pomenopauzalna [...] u kobiet w wieku > 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazania mi (nietolerancja) do ich stosowania	-	30%	253,64
Risedronatum natrium Grupa limitowa: 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy								
Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 12 szt.	43,20	45,36	51,82	35,82	Osteoporoza	osteoporoza posterydowa - profilaktyka	30%	26,75
Risendros 35, tabl. powl., 35 mg, 4 szt.	14,68	15,41	18,55	11,94				10,19
Acidum zoledronicum Grupa limitowa: 146.3, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany do podawania pozajelitowego - kwas zoledronowy								
Acidum zoledronicum medac, r-r do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 but.po 100 ml	97,20	102,06	115,38	101,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	R		16,65
Desinobon, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	97,20	102,06	115,38	101,93				16,65
Fayton, r-r do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 fiol.po 100 ml	91,80	96,39	109,71	101,93				10,98
Fayton, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	91,80	96,39	109,71	101,93				10,98
Osporil, r-r do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 fiol.po 100 ml	98,28	103,19	116,51	101,93				17,78
Zerlinda, r-r do infuzji, 4 mg/100 ml, 1 worek po 100 ml	97,20	102,06	115,38	101,93				16,65
Zoledronic acid Accord, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol. (5 ml)	84,24	88,45	101,77	101,77				3,20
Zoledronic acid Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	91,80	96,39	109,71	101,93				10,98
Zoledronic acid Actavis, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg/5 ml, 4 fiol. (5 ml)	367,20	385,56	407,70	407,70				3,20
Zoledronic acid Claris, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg/5 ml, 5 fiol.po 5 ml	421,20	442,26	466,81	466,81				3,20
Zomikos, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg/5 ml, 1 fiol.po 5 ml	95,04	99,79	113,11	101,93				14,38

Skróty: CD - Cena detaliczna, CHB - Cena hurtowa brutto, R – ryczałt, PO - Poziom odpłatności, UCZ - Urzędowa cena zbytu, WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF - Wysokość limitu finansowania

Eksperti kliniczni w odpowiedzi na pytanie o alternatywną technologię wskazali, że obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosuje się „bisfosfoniany, denosumab, hormonalną terapię zastępczą, kalcytoninę, stront” (prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko). Natomiast „leczenie teryparatydem głównie objęłoby pacjentów obecnie pozostających bez aktywnego leczenia oraz część przyjmujących leki parenteralnie tj. dożylnie bisfosfoniany lub denosumab” (prof. dr hab. n. med. Wojciech Zgliczyński). W opinii jednego z ekspertów terapia teryparatydem „[...] nie zastępuje innych – uzupełnia możliwości terapeutyczne dla wybranych przypadków” (prof. dr hab. n. med. Maria Majdan).

Biorąc pod uwagę powyższe nie jest możliwe zidentyfikowanie komparatora.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących leczenia osteoporozy teryparatydem przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.07.2018 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 10.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

Tabela 10. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia	
	Badania pierwotne	Badania wtórne
<b>Populacja</b>	Chorzy na osteoporozę	Chorzy na osteoporozę
<b>Interwencja</b>	Teriparatidum	Teriparatidum
<b>Komparator</b>	Dowolna substancja czynna (z wyłączeniem placebo)	Dowolna substancja czynna (z wyłączeniem placebo)
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne istotne klinicznie	Dowolne istotne klinicznie
<b>Rodzaj badania</b>	Badania RCT	Przeglądy systematyczne badań RCT/CCT z metaanalizą
<b>Inne</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim	Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim

### 7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie pierwotne VERO spełniające predefiniowane kryteria włączenia do opracowania opisane w 2 publikacjach, tj.: *Geusens 2018* i *Kendler 2017*.

#### 7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej w tabeli zamieszczono charakterystykę badania VERO.

Tabela 11. Charakterystyka badania VERO

Badanie VERO		
Publikacje: Geusens 2018, Kendler 2017 Źródło finansowania: Eli Lilly and Company Limited		
Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- typ hipotezy: superiority (informacja z publikacji Geusens 2018)</li> <li>- czas obserwacji: 24 mies.</li> </ul> <p><b>Interwencje:</b>  <b>Grupa TRP</b> – 20 µg/d  <b>Grupa RIS</b> – 35 mg/tydz.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety po menopauzie &gt; 45 rż o BMD T-score ≤ -1,5,</li> <li>• kobiety z co najmniej 2 umiarkowanymi lub 1 ciężkim złamaniem trzonu kręgowego wg klasyfikacji Genanta*</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b>  <b>Grupa TRP</b> – 680 pacjentów  <b>Grupa RIS</b> – 680 pacjentów</p> <p>Część wyników końcowych zaprezentowano w ramach zmodyfikowanej populacji o mniejszej liczbie pacjentów (modified full analysis set: TRP –</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z co najmniej 1 nowym złamaniem trzonu kręgowego podczas trwania badania wg klasyfikacji Genanta.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania nowych i pogarszających się złamań trzonów kręgowych,</li> <li>• częstość występowania złamań trzonów kręgowych jawnych klinicznie (złamania kliniczne trzonu kręgowego i pozakręgowo złamanie spowodowane zwiększoną łamliwością kości), pozakręgowo złamanie kości spowodowane zwiększoną łamliwością i pozakręgowo złamanie spowodowane zwiększoną łamliwością kości w lokalizacji głównej (biodra, kość promieniowa, kość ramienna, żebra, miednica, piszczel lub kość udowa).</li> </ul> <p><b>Dodatkowe punkty drugorzędowe (informacja z publikacji Kendler 2017):</b></p>

	516 pacjentów, RIS – 533 pacjentów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość występowania nowych umiarkowanych lub ciężkich i wielokrotnych złamań trzonów kręgowych,</li> <li>• zwiększona łamliwość kości i pozakręgowo złamania wysokoenergetyczne łącznie,</li> <li>• zmiany (od początku badania) wysokości ciała, bólu pleców i związana ze zdrowiem jakość życia</li> </ul>
<p><i>Skróty: TRP – teryparatyd, RIS - ryzedronian, BMD – mineralna gęstość kości (ang. bone mineral density)</i></p>		
<p>*klasyfikacja Genant'a – ilościowa metoda do oceny złamań kręgosłupa, która pozwala na określenie stopnia deformacji w skali od 0 do 3 (stopień 0 – oznacza trzon prawidłowy; stopień 1 – niewielką deformację i obniżenie wysokości trzonu około 20-25%; stopień 2 – umiarkowaną deformację i obniżenie wysokości około 25-40%; stopień 3 – ciężką deformację i obniżenie wysokości i powierzchni około 40%).</p>		

## 7.2.2. Ocena jakości badań

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonych do opracowania badań. Badanie RCT VERO (opisane w publikacjach *Geusens 2018* i *Kendler 2017*) oceniono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration, natomiast przeglądy systematyczne *Liu 2017* i *Wang YK 2017* oceniono za pomocą skali AMSTAR.

W tabelach poniżej, przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań.

**Tabela 12. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration – badanie VERO**

Oceniany element	Ryzyko	Komentarz
Metoda randomizacji	Niskie	Przeprowadzona komputerowo
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Zaślepieni - pacjenci, badacze, radiolodzy i sponsorzy
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Podwójne zaślepienie
Zaślepienie oceny efektów	Niejasne	Brak informacji
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie	Wszystkie wyniki dostępne
Selektywne raportowanie	Niskie	Wszystkie wyniki dostępne
Inne	-	-

**Tabela 13. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR**

Oceniany element	Liu 2017	Wang YK 2017
Czy założenia badania przyjęto „a priori”?	TAK	TAK
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy?	TAK	TAK
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	TAK
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia?	TAK	TAK
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych?	NIE	NIE
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	TAK	TAK
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań?	TAK	TAK
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji?	NIE	TAK
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	NIE	TAK
Ocena maksymalna (0-11 pkt)	8	10
Jakość przeglądu systematycznego	umiarkowana	wysoka

## 7.3. Wyniki

### 7.3.1. Przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 36 przeglądów systematycznych. Po analizie pełnego tekstu, wykluczono 34 badania. W tabeli poniżej, przedstawiono wyniki 2 badań spełniających kryteria włączenia.

Tabela. 14. Charakterystyka i wyniki włączonych metaanaliz

Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Liu 2017</b> Źródła finansowania: brak źródeł finansowania		
<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teryparatydu z bisfosfonianami w leczeniu osteoporozy</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Do 04.05.2016 r.</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z osteoporozą z podziałem na subpopulację: osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami (GIO) i osteoporoza postmenopauzalna (PO)</p> <p><b>Interwencja:</b> teryparatydy <b>Komparatory:</b> bisfosfoniany <b>Punkty końcowe:</b> <u>Pierwszorzędowe</u> Pomiar BMD: szyjki kości udowej, stawu biodrowego i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Złamania kręgow, złamania pozakręgow, wystąpienie działań niepożądanych.</p> <p><b>Metodyka:</b> <u>Do przeglądu włączono badania spełniające nw. kryteria włączenia, tj.:</u> - randomizowane badania kontrolne (RCT), - pacjenci z osteoporozą (PO lub GIO), - badania w których interwencja była porównywana z BMD lub z wynikami leczenia teryparatydem i bisfosfonianami. <u>Wykluczono badania, które obejmowały nw. kryteria wyłączenia, tj.:</u> - badania retrospektywne, listy, komentarze, artykuły wstępne i opisy przypadków, - publikacjami nieanglojęzyczne, - badania dotyczące pełnej długości parathormonu (tj. 1-84), - badania dotyczące leczenia skojarzonego, - badania dotyczące pacjentów z osteoporozą, ale bez dostępu do informacji o podgrupach PO lub GIO.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 8 badań RCT (Glüer 2013, Cosman 2011, Finkelstein 2010, Hadji 2012, Saag 2009, Anastasilakis 2008, McClung 2005, Body 2002), N= 1967</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>1. Punkt końcowy: BMD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odcinek lędźwiowy; <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie (metaanaliza 8 badań – różne dawki teryparatydu<sup>1</sup>), TRP vs. BIS SMD= 0,63 [95% CI: 0,46; 0,80], p&lt;0,001; I<sup>2</sup>=63,33%,</li> <li>GIO (metaanaliza 2 badań), TRP vs. BIS, SMD= 0,66 [95% CI: 0,43; 0,90], p&lt;0,001; I<sup>2</sup>=0%,</li> <li>PO (metaanaliza 6 badań – różne dawki teryparatydu<sup>2</sup>), TRP vs. BIS, SMD= 0,66 [95% CI: 0,43; 0,90], p&lt;0,001; I<sup>2</sup>=72,55%.</li> </ul> </li> <li>Staw biodrowy; <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie (metaanaliza 6 badań - różne dawki teryparatydu<sup>3</sup>), TRP vs. BIS, SMD= 0,29 [95% CI: 0,13; 0,45], p=0,001; I<sup>2</sup>=74,48%,</li> <li>GIO (metaanaliza 2 badań TRP vs. BIS, SMD= 0,30 [95% CI: 0,11; 0,48], p=0,002; I<sup>2</sup>=0%,</li> <li>PO (metaanaliza 4 badań – różne dawki teryparatydu<sup>4</sup>), TRP vs. BIS, SMD= 0,26 [95% CI: -0,09; 0,60], p=0,140; I<sup>2</sup>=82,25%.</li> </ul> </li> <li>Szyjka kości udowej; <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie (metaanaliza 7 badań– różne dawki teryparatydu<sup>5</sup>), TRP vs. BIS, SMD= 0,37 [95% CI: 0,18; 0,56], p&lt;0,001; I<sup>2</sup>=80,44%,</li> <li>GIO (metaanaliza 2 badań TRP vs. BIS, SMD= 0,41 [95% CI: 0,17; 0,64], p=0,001; I<sup>2</sup>= 0%,</li> <li>PO (metaanaliza 5 badań– różne dawki teryparatydu<sup>6</sup> TRP vs. BIS, SMD= 0,29 [95% CI: -0,04; 0,61], p=0,085; I<sup>2</sup>=84,80%.</li> </ul> </li> </ul> <p>2. Punkt końcowy: złamania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złamania kręgow; <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie (metaanaliza 5 badań– różne dawki teryparatydu<sup>7</sup>), TRP vs. BIS, OR= 2,57 [95% CI: 1,46; 4,54], p=0,001 I<sup>2</sup>=43,56%,</li> <li>GIO (metaanaliza 1 badania TRP vs. BIS, OR= 6,34 [95% CI: 1,82; 22,05], p=0,004,</li> <li>PO (metaanaliza 4 badań - różne dawki teryparatydu<sup>8</sup>), TRP vs. BIS, OR= 2,03 [95% CI: 1,07; 3,84], p=0,030; I<sup>2</sup>= 29,37%,</li> </ul> </li> <li>złamania pozakręgow; <ul style="list-style-type: none"> <li>łącznie (metaanaliza 4 badań), TRP vs. BIS, OR= 1,11 [95% CI: 0,69; 1,79], p=0,654; I<sup>2</sup>=11,192%,</li> <li>GIO (metaanaliza 2 badań), TRP vs. BIS, OR= 2,06 [95% CI: 0,16; 25,81], p=0,574, I<sup>2</sup>=69,93%,</li> <li>PO (metaanaliza 2 badań TRP vs. BIS, OR= 1,09 [95% CI: 0,67; 1,76], p=0,726; I<sup>2</sup>=0%.</li> </ul> </li> </ul> <p>3. Punkt końcowy: działania niepożądane (metaanaliza 5 badań) OR= 1,15, [95% CI: 0,71; 1,85], p=0,570; I<sup>2</sup>=57,90%.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Teryparatydy znacznie zwiększył BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjki kości udowej, szczególnie w osteoporozie wywołanej GKS. Teryparatydy nie zmniejszał ryzyka złamań pozakręgowych w porównaniu z bisfosfonianami.</p>
<b>Wang YK 2017</b> Źródła finansowania: brak źródeł finansowania		
<p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania teryparatydu w porównaniu do</p>	<p><b>Populacja:</b> Pacjenci z osteoporozą w okresie postmenopauzalnym <b>Interwencja:</b> teryparatydy <b>Komparatory:</b> alendronat <b>Punkty końcowe:</b> <u>Pierwszorzędowe</u></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 badań RCT (Body 2002, Arlot 2005, McClung 2005, Keaveny 2007, Finkelstein 2010, Panico 2011), N= 618</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p>1. Punkt końcowy: BMD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odcinek lędźwiowy:</li> </ul>

<p>alendronianu w leczeniu osteoporozy po menopauzie</p> <p><b>Synteza wyników:</b> Jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Do 01.03.2015 r.</p>	<p>Pomiar BMD szyjki k. udowej i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Złamania kręgow, złamania pozakręgowe.</p> <p><b>Metodyka:</b> <u>Do przeglądu włączono badania spełniające nw. kryteria włączenia, tj.:</u> - randomizowane badania kontrolne (RCT), - dorośli pacjenci z osteoporozą w wieku postmenopauzalnym - pacjenci leczeni przez co najmniej 6 miesięcy, - pacjenci prezentujących zmiany w BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej.</p> <p><u>Wykluczono badania, które obejmowały nw. kryteria wyłączenia, tj.:</u> - badania RCT, które obejmowały dzieci, - badania RCT, które obejmowały pacjentów z wtórną osteoporozą spowodowaną przez śmiertelne choroby, - badania RCT, które obejmowały biorców przeszczepów narządów, - badania RCT, które obejmowały pacjentów z pierwotną osteoporozą leczonych innymi lekami, wpływającymi na wynik BMD, - badania nie będące RCT, opisy przypadków, streszczenia konferencji lub artykuły poglądowe.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- okres obserwacji 6 miesięcy, (metaanaliza 5 badań – różne dawki teryparatydu<sup>9</sup>) TRP vs. ALE, WMD= 1,64 [95% CI: 1,64; 2,05], p&lt;0,00001, I<sup>2</sup>=0%,</li> <li>- okres obserwacji 12 miesięcy, (metaanaliza 4 badań – różne dawki teryparatydu<sup>10</sup>) TRP vs. ALE, WMD= 4,49 [95% CI: 2,57, 6,40], p&lt;0,00001, I<sup>2</sup>=0%,</li> <li>- okres obserwacji 18 miesięcy, (metaanaliza 4 badań – różne dawki teryparatydu<sup>11</sup>) TRP vs. ALE, WMD= 5,15 [95% CI: 3,01; 7,28], p&lt;0,00001 I<sup>2</sup>=0%,,</li> <li>- łącznie (metaanaliza 6 badań – różne dawki teryparatydu<sup>12</sup>), TRP vs. ALE, WMD= 3,46 [95% CI: 2,15; 4,77], p&lt;0,00001, I<sup>2</sup>=51%,</li> <li>• szyjka kości udowej;</li> <li>- okres obserwacji 12 miesięcy, (metaanaliza 3 badań – różne dawki teryparatydu<sup>13</sup>) TRP vs. ALE, WMD= 1,71 [95% CI: -0,35; 3,77], p=0,1, I<sup>2</sup>=0%,</li> <li>- okres obserwacji 18 miesięcy (metaanaliza 4 badań – różne dawki teryparatydu<sup>14</sup>) TRP vs. ALE, WMD= 1,69 [95% CI: -0,58; 3,95], p=0,14, I<sup>2</sup>=51%,</li> <li>- łącznie (metaanaliza 6 badań – różne dawki teryparatydu<sup>15</sup>), TRP vs. ALE, WMD= 1,50, [95% CI: 0,04; 2,95], p=0,04], , I<sup>2</sup>=34%.</li> </ul> <p>2. Punkt końcowy: złamania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- złamania kręgowe (metaanaliza 2 badań – różne dawki teryparatydu<sup>16</sup>), TRP vs. ALE, OR= -0,01 [95% CI: -0,23; 0,21], p=0,12 I<sup>2</sup>=88%,</li> <li>- złamania pozakręgowe (metaanaliza 2 badań – różne dawki teryparatydu<sup>17</sup>), TRP vs. ALE, OR= -0,04 [95% CI: -0,14; 0,06], p=0,44 I<sup>2</sup>=67%,</li> <li>- łącznie (metaanaliza 3 badań – różne dawki teryparatydu<sup>18</sup>), TRP vs. ALE OR= -0,03 [95% CI: -0,12; 0,07], p=0,52 I<sup>2</sup>=76%.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Teryparatyd w porównaniu do alendronianu poprawił BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w u pacjentów z postmenopauzalną osteoporozą. Skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałego leczenia teryparatydem i alendronianem w osteoporozie po menopauzie, powinny być dalej badane w badaniach klinicznych.</p>
<p><sup>1</sup> Dawka: 20µg: Anastasilakis 2008, Cosman 2011, Glüer 2013, Hadji 2012, McClung 2005, Saag 2009 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>2</sup> Dawka: 20µg: Cosman 2011, Hadji 2012, Anastasilakis 2008, McClung 2005 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>3</sup> Dawka: 20µg: Cosman 2011, Glüer 2013, Hadji 2012, Saag 2009 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>4</sup> Dawka: 20µg: Cosman 2011, Glüer 2013 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>5</sup> Dawka: 20µg: Cosman 2011, Glüer 2013, Hadji 2012, McClung 2005, Saag 2009 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>6</sup> Dawka: 20µg: Cosman 2011, Hadji 2012, McClung 2005 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>7</sup> Dawka: 20µg: Cosman 2011, Hadji 2012, McClung 2005, Saag 2009 40µg: Body 2002,</p> <p><sup>8</sup> Dawka: 20µg: Cosman 2011, Hadji 2012, McClung 2005 40µg: Body 2002</p> <p><sup>9</sup> Dawka: 20µg: Arlot 2005, McClung 2005, Keaveny 2007 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>10</sup> Dawka: 20µg: McClung 2005, Keaveny 2007 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>11</sup> Dawka: 20µg: McClung 2005, Keaveny 2007 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>12</sup> Dawka: 20µg: Arlot 2005, McClung 2005, Panico 2011 40µg: Body 2002, Keaveny 2007, Finkelstein 2010</p> <p><sup>13</sup> Dawka: 20µg: McClung 2005 40µg: Body 2002, Finkelstein 2010</p> <p><sup>14</sup> Dawka: 20µg: Arlot 2005, Keaveny 2007, Panico 2011 40µg: Finkelstein 2010</p> <p><sup>15</sup> Dawka: 20µg: Arlot 2005, McClung 2005, Panico 2011 40µg: Body 2002, Keaveny 2007, Finkelstein 2010</p> <p><sup>16</sup> Dawka: 20µg: Panico 2011 40µg: Body 2002</p> <p><sup>17</sup> Dawka: 20µg: McClung 2005 40µg: Body 2002</p> <p><sup>18</sup> Dawka: 20µg: McClung 2005, Panico 2011 40µg: Body 2002</p>		
<p><i>Skróty: BMD – mineralna gęstość kości (ang. bone mineral density), PO – osteoporoza postmenopauzalna, GIO – osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami, TRP – teryparatyd, ALE – alendronian, BIS - bisfosfoniary</i></p>		

### 7.3.2. Badania pierwotne

#### 7.3.2.1. Analiza skuteczności

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej, które zostały ocenione w badaniu VERO (publikacje Geusens 2018 i Kendler 2017).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla badania VERO – opisane w publikacji Geusens 2018 i Kendler 2017

Punkt końcowy	Grupa TRP n/N (%)	Grupa RIS n/N (%)	Miara efektu [95%CI]	p value
<b>Pierwszorzędowe</b>				
Odsetek pacjentów z co najmniej 1 nowym złamaniem trzonu kręgowego	28/516 (5)	64/533 (12)	RR 0,44 [0,29-0,68]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Drugorzędowe</b>				
Częstość występowania nowych i pogarszających się złamań trzonów kręgowych	31/516 (6)	69/533 (13)	RR 0,46 [0,31-0,68]	<b>&lt;0,0001</b>
Częstość występowania złamań trzonów kręgowych jawnych klinicznie	30/680 (5)	61/680 (10)	HR 0,48 [0,32-0,74]	<b>0,0009</b>
Częstość występowania pozakręgowych złamań spowodowanych zwiększoną łamliwością kości	25/680 (4)	38/680 (6)	HR 0,66 (0,39-1,1)	0,10
Częstość występowania złamań pozakręgowych spowodowanych zwiększoną łamliwością kości w lokalizacji głównej	18/680 (3)	31/680 (5)	HR 0,58 [0,32-1,05]	0,06
Częstość występowania nowych umiarkowanych lub ciężkich złamań trzonów kręgowych	26/516 (5)	63/533 (12)	RR 0,42 [0,27-0,65]	<b>&lt;0,001</b>
Częstość występowania nowych wielokrotnych złamań trzonów kręgowych	2/516 (<1)	12/533 (2)	RR 0,16 [0,04-0,74]	<b>0,007</b>
Zwiększona łamliwość kości i pozakręgowo złamania wysokoenergetyczne łącznie	40/680 (7)	57/680 (9)	HR 0,70 [0,46-1,05]	0,08
Skróty: TRP – teryparatyd, RIS – ryzedronian, RR – ryzyko względne, HR – iloraz ryzyka				

W 5 na 8 punktów końcowych dotyczących odsetka pacjentów z co najmniej 1 nowym złamaniem trzonu kręgowego, częstości występowania złamań trzonów kręgowych i złamań pozakręgowych zaobserwowano istotnie statystyczne różnice na korzyść teryparatydu ( $p < 0,05$ ).

Tylko w 3 punktach końcowych (częstość występowania pozakręgowych złamań spowodowanych zwiększoną łamliwością kości, częstość występowania złamań pozakręgowych spowodowanych zwiększoną łamliwością kości w lokalizacji głównej oraz zwiększona łamliwość kości i pozakręgowo złamania wysokoenergetyczne łącznie) nie było istotnych statystycznie różnic.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla badania VERO – opisane w publikacji Geusens 2018 i Kendler 2017

Punkt końcowy		Grupa TRP n/N (%)	Grupa RIS n/N (%)
Częstość występowania pozakręgowych złamań spowodowanych zwiększoną łamliwością kości	Pacjenci z $\geq 1$ złamaniem	25/680 (4)	38/680 (6)
	Pacjenci z $\geq 1$ złamaniem w lokalizacji głównej	18/680 (3)	31/680 (5)
Zwiększona łamliwość kości i pozakręgowo złamania wysokoenergetyczne łącznie	Pacjenci z $\geq 1$ złamaniem	40/680 (6)	57/680 (8)
	Pacjenci z $\geq 1$ złamaniem w lokalizacji głównej	-	-
Skróty: TRP – teryparatyd, RIS – ryzedronian			

W obu punktach końcowych zaobserwowano mniej złamań u pacjentów w grupie teryparatydu.

Ponadto, zdaniem autorów w badaniu VERO nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami (TRP vs. RIS) odnośnie zmian od początku badania dotyczących wysokości ciała (MD = 0,6 cm [strata] dla grupy TRP i MD=0,5 [strata] dla grupy RIS), bólu pleców i związanej ze zdrowiem jakości życia (informacja zawarta w treści publikacji).

#### 7.3.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu VERO należą: ból pleców, upadek, bóle stawów, bóle w dłoniach i stopach, nudności, zapalenie nosogardła i zawroty głowy.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje. Pogrubieniem zaznaczono zdarzenia niepożądane, w których zaobserwowano istotnie statystycznie różnice.

**Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie VERO (opisane w publikacji Geusens 2018 i Kendler 2017)**

Zdarzenie niepożądane	Grupa TRP, n=680 n (%)	Grupa RIS, n= 680 n (%)	p value
Ból pleców	76 (11,2)	83 (12,2)	0,61
Upadek	46 (6,8)	49 (7,2)	0,83
Bóle stawów (artralgia)	44 (6,5)	51 (7,5)	0,52
<b>Ból w dłoniach i stopach</b>	<b>37 (5,4)</b>	<b>18 (2,6)</b>	<b>0,013</b>
Nudności	31 (4,6)	26 (3,8)	0,59
Zapalenie nosogardła	31 (4,6)	33 (4,9)	0,90
<b>Zawroty głowy</b>	<b>30 (4,4)</b>	<b>12 (1,8)</b>	<b>0,007</b>
Choroba zwyrodnieniowa stawów	29 (4,3)	21 (3,1)	0,31
Zapalenie oskrzeli	27 (4,0)	29 (4,3)	0,89
Nadciśnienie tętnicze	23 (3,4)	29 (4,3)	0,48
<b>Hiperkalcemia</b>	<b>15 (2,2)</b>	<b>1 (0,1)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ból</b>	<b>10 (1,5)</b>	<b>2 (0,3)</b>	<b>0,038</b>
<b>Obniżony poziom witaminy D</b>	<b>9 (1,3)</b>	<b>1 (0,1)</b>	<b>0,021</b>
<b>Próchnica</b>	<b>6 (0,9)</b>	<b>0</b>	<b>0,031</b>
<b>Słuczenie kości</b>	<b>0</b>	<b>6 (0,9)</b>	<b>0,031</b>

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Forsteo, do najczęściej zgłaszanych ( $\geq 1\%$ ) działań niepożądanych należą: zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika), nudności, bóle kończyn, depresja, duszność.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

#### 7.3.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- do opisanych metaanaliz włączano badania, gdzie stosowano różne dawki teryparatydu tj. 20 $\mu$ g i/lub 40 $\mu$ g.
- populację badania VERO stanowiły kobiety po menopauzie

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

Z przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia informacji wynika, że w latach 2015–2018 nie wydano żadnej zgody na sprowadzenie produktu leczniczego w ramach procedury importu docelowego w przedmiotowym wskazaniu. Jednocześnie w latach 2015-2018 nie wpłynął żaden wniosek w przedmiotowym wskazaniu dotyczący produktu leczniczego innego niż Forsteo.

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

Z uwagi na brak danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.



## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 15.06.2018 r., znak: PLD.46434.2236.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 21.06.2018 r.). Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu á 20 µg/80µl we wskazaniu osteoporoza.

### Problem zdrowotny

Osteoporoza jest chorobą szkieletu charakteryzującą się ubytkiem masy kostnej, zaburzeniami mikroarchitektury kości oraz pogorszeniem jakości tkanki kostnej. Prowadzi to do osłabienia ich wytrzymałości i w następstwie do złamań pod wpływem niewielkich tzw. niskoenergetycznych urazów.

W Polsce osteoporoza dotyczy ok. 20% populacji. Osteoporoza pierwotna rozwija się u kobiet po menopauzie (ok. 25%) i rzadziej u mężczyzn w podeszłym wieku. Osteoporoza wtórna, będąca następstwem stanów patologicznych bądź działaniem leków, występuje z częstotścią zależną od przyczyny. Za najczęstszą osteoporozę wtórna uważa się osteoporozę jatrogenną wywołaną przewlekłym przyjmowaniem GKS. Najistotniejszym objawem klinicznym jest ryzyko wystąpienia złamania niskoenergetycznego. Stwierdza się je, jeśli doszło do niego na skutek upadku z pozycji siedzącej lub z wysokości nie większej niż 1 metr. Rozpoznanie osteoporozy, stawia się osobom z dokonanym złamaniem niskoenergetycznym, po wykluczeniu innych przyczyn, a także u osób z osteopenią i złamaniem: kręgu, bliższego końca kości ramiennej, miednicy a w niektórych przypadkach także dalszego końca kości promieniowej. W diagnostyce osteoporozy wskazana jest ocena bezwzględnego ryzyka złamania na podstawie występowania ryzyka złamań. U osoby w wieku 40-90 lat (w Polsce 45-90 r.ż.), WHO zaleca korzystanie z kalkulatora FRAX™ lub wydrukowanie tabel. Do czasu wystąpienia złamań, osteoporoza przebiega bez objawów. Pojedyncze złamania kręgow mogą przebiegać bezobjawowo, powodując obniżenie wzrostu chorego. W zaawansowanej postaci choroby, często zauważalne jest następstwo złamań – deformacja sylwetki. Kompresyjne złamania trzonów w odc. piersiowym kręgosłupa, mogą prowadzić do deformacji klatki piersiowej i powodować trudności w oddychaniu. Wynika to z faktu obniżenia pojemności życiowej płuc (ok. 7% na jeden złamany trzon). Nie wszyscy chorzy zgłaszają dolegliwości bólowe. Jeżeli już występują, to są niecharakterystyczne i zazwyczaj dotyczą kręgosłupa. Obraz kliniczny złamań bliższego końca kości udowej oraz innych kości, uwarunkowany jest od okolicy złamania. Wiąże się z silnym bólem i uszkodzeniem aparatu ruchu i wymaga interwencji chirurgicznej. W trakcie badania przedmiotowego, można stwierdzić obniżenie wzrostu lub kifozę piersiową. Obserwuje się również, zmiany proporcji sylwetki polegające na wydłużeniu kończyn dolnych wywołane skróceniem tułowia. Inną konsekwencją zmiany wysokości kręgów w odcinku piersiowym jest widoczny zanik talii, na skutek zmniejszenia odległości między 12 żebrem a talerzem kości biodrowej. Osteoporoza wtórna, charakteryzuje się nieprawidłowościami związanymi z chorobą podstawową.

### Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosuje się bisfosfoniany, denosumab, hormonalną terapię zastępczą, kalcytoninę, sole strontu. Terapia teryparatydem nie zastępuje innych - uzupełnia możliwości terapeutyczne dla wybranych przypadków. Głównym celem leczenia jest zapobieganie złamaniom, dlatego stosuje się interwencje o potwierdzonej skuteczności w tym zakresie. Obejmuje ono metody nefarmakologiczne i farmakoterapię. Do metod nefarmakologicznych możemy zaliczyć: eliminację, ograniczenie, unikanie czynników ryzyka osteoporozy, odpowiednie odżywianie z suplementacją zalecanej podaży wapnia, zapewnienie odpowiedniego poziomu wit. D w surowicy (ekspozycja na promieniowanie słoneczne, dieta), zapobieganie upadkom (edukacja osób w grupie ryzyka), ćwiczenia fizyczne, rehabilitację po złamaniach z odpowiednim zaopatrzeniem ortopedycznym oraz walkę z bólem.

### Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących leczenia osteoporozy. Leczenie nefarmakologiczne w ocenianym wskazaniu, to przede wszystkim odpowiednia zróżnicowana dieta wzbogacona w wapń i wit. D. Zaprzestanie palenia tytoniu i ograniczenie spożywania alkoholu. Niezwykle istotną rolę w leczeniu osteoporozy pełnią regularne ćwiczenia fizyczne (obciążeniowe i wzmacniające mięśnie, trening równowagi) oraz minimalizowanie ryzyka upadków i złamań (edukacja pacjentów z grupy ryzyka w tym obszarze). Leczenie farmakologiczne jest uwarunkowane od danej subpopulacji. Główne zalecenia obejmują przyjmowanie bisfosfonianów, denosumabu, kalcytoniny oraz stosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Teryparatyd, wymieniany jest w leczeniu ciężkich przypadków osteoporozy przy nieskuteczności

innych leków. W leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, teryparatyd jest zalecany jako alternatywna metoda leczenia wtórnego zapobiegania złamaniom (SIGN 2015). Wysokie koszty teryparatydu ograniczają jego stosowanie do osób z bardzo wysokim ryzykiem złamań (NOGG 2017). W leczeniu osteoporozy indukowanej GKS pierwszą linią leczenia stanowią alendronian i ryzedronian (NOGG 2017). W przypadku osób, które nie tolerują lub mają przeciwwskazane stosowanie alendronian i ryzedronianu, alternatywnie można zastosować teryparatyd (NOGG 2017, WFO 2017). Teryparatyd można zastosować w leczeniu ciężkich przypadków osteoporozy, przy nieskuteczności innych leków (WFO 2017, NOF 2014).

### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną rekomendację finansową francuskiej organizacji Haute Autorité de Santé z 2014 r. dotyczącą stosowania preparatu Forsteo 20µg/80µL roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, wkład 2,4 ml. Organizacja opowiedziała się, za utrzymaniem włączenia do wykazu leków refundowanych dla osób ubezpieczonych w zakres wskazań: leczenie osteoporozy pomenopauzalnej kobiet z co najmniej dwoma złamaniami kręgowymi, leczenie osteoporozy u mężczyzn z co najmniej dwoma złamaniami kręgowymi, leczenie osteoporozy kortyzonowej u kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (czyli z historią co najmniej dwóch złamań kręgowych) otrzymujących długoterminową ogólnoustrojową terapię kortykosteroidami.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności włączono 1 badanie RCT VERO opisane w publikacjach: Geusens 2018 i Kendler 2017. W 5 na 8 punktów końcowych dotyczących odsetka pacjentów z co najmniej 1 nowym złamaniem trzonu kręgowego, częstości występowania złamań trzonów kręgowych i złamań pozakręgowych zaobserwowano istotnie statystyczne różnice na korzyść teryparatydu ( $p < 0,05$ ).

Tylko w 3 punktach końcowych (częstość występowania pozakręgowych złamań spowodowanych zwiększoną łamliwością kości, częstość występowania złamań pozakręgowych spowodowanych zwiększoną łamliwością kości w lokalizacji głównej oraz zwiększona łamliwość kości i pozakręgowo złamania wysokoenergetyczne łącznie) nie było istotnych statystycznie różnic.

W przypadku punktów końcowych: częstość występowania pozakręgowych złamań spowodowanych zwiększoną łamliwością kości oraz zwiększona łamliwość kości i pozakręgowo złamania wysokoenergetyczne łącznie zaobserwowano mniej złamań u pacjentów w grupie teryparatydu (brak informacji o istotności statystycznej).

Do oceny skuteczności klinicznej włączono również 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Wang YK 2017 oraz Liu 2017. W przeglądzie Wang YK 2017, teryparatyd w porównaniu do alendronianu poprawił BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w u pacjentów z postmenopauzalną osteoporozą. Natomiast w przeglądzie Liu 2017, teryparatyd znacznie zwiększył BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjki kości udowej, szczególnie w osteoporozie wywołanej GKS. Ponadto teryparatyd nie zmniejszał ryzyka złamań pozakręgowych w porównaniu z bisfosfonianami.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu VERO należą: ból pleców, upadek, bóle stawów, bóle w dłoniach i stopach, nudności, zapalenie nosogardła i zawroty głowy.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Forsteo, do najczęściej zgłaszanych ( $\geq 1\%$ ) działań niepożądanych należą: zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędniaka), nudności, bóle kończyn, zawroty głowy, depresja, duszność.

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

### Opinie ekspertów

W toku prac nad zleceniem, otrzymano pięć opinii ekspertów dotyczące interwencji stosowanych we wskazaniu osteoporoza.

W opinii Pana prof. dr hab. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, teryparatyd jest od lat uznanym lekiem anabolicznym stosowanym w osteoporozie. Ta cecha odróżnia go od pozostałych leków powszechnie stosowanych w leczeniu osteoporozy (leków antyresorpcyjnych, tj. bisfosfonianów oraz denosumabu). Możliwość terapii takim lekiem w przypadku ciężkiej osteoporozy, powinna być dostępna, przynajmniej dla najbardziej ciężkich postaci choroby. Niestety koszt terapii jest wysoki, a brak refundacji praktycznie przekreśla szanse na wykorzystaniu takiego leku w leczeniu schorzenia przewlekłego.

Według Pana prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego (woj. mazowieckie) w dziedzinie endokrynologii, teryparatyd w Polsce, (w odróżnieniu do większości krajów europejskich), jest niedostępny ze względu na wysoką cenę i brak refundacji. Zastosowanie go w ramach importu docelowego, może

dać szansę na poprawy stanu zdrowia, jakości i długości życia tym pacjentom, u których tradycyjne leki antyresorpcyjne nie pomogły lub były przeciwwskazane.

Zdaniem Pani dr hab. n. med. Elwira Przybylik-Mazurek Konsultanta Wojewódzkiego (woj. małopolskie) w dziedzinie endokrynologii, lek Forsteo powinien być finansowany ze środków publicznych tylko przypadku nieskuteczności lub nietolerancji innych dostępnych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy.

„Jeżeli przyjmujemy restrykcyjne wskazania, [...] to populacja chorych nie będzie liczna, a jednocześnie dla najcięższej chorych nie odpowiadających na stosowane dotychczas leczenie będzie to kolejna opcja terapeutyczna.” prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii

Pani prof. dr hab. n. med. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dz. reumatologii (woj. lubelskie) twierdzi, że produkt leczniczy Forsteo powinien być refundowany ze środków publicznych w szczególnych sytuacjach klinicznych tj. ciężka postać osteoporozy z nawracającymi złamaniami, po nieskuteczności innych tańszych leków przeciwosteoporotycznych.

## 9. Źródła

Badania pierwotne	
<b>Geusens 2018</b>	Geusens P, et. al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial, <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , Vol. 33, No. 5, May 2018, pp 783–794
<b>Kendler 2017</b>	Kendler D et. al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2018; 391: 230–40
Badania wtórne	
<b>Liu 2017</b>	Liu C.-L et. al. Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis <i>Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale /</i> 2017;40(3):E146-E157
<b>Wang YK 2017</b>	Wang Y. et. al. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis <i>Medicine (United States) /</i> 2017;96(21):e6970
Rekomendacje kliniczne	
<b>AHRQ 2017</b>	Allen S, Forney-Gorman A, Homan M, Kearns A, Kramlinger A, Sauer M. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2017 Jul. 61 p. [data dostępu: 04.07.2018 r.]
<b>NOGG 2017</b>	NOGG 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis <a href="https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf">https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf</a> [data dostępu: 20.07.2018 r.]
<b>WFO 2017</b>	Lorenc R, Głuszko P, Franek E, Jabłoński M, Jaworski M, Kalinka-Warzocho E, Karczmarewicz E, Kostka T, Książopolska-Orłowska K, Marcinowska-Suchowierska E, Misiorowski W, Więcek A.: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017. <i>Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Supplement A ISSN 0423–104X</i> [data dostępu: 20.07.2018 r. ]
<b>NOF 2014</b>	F. Cosman & S. J. de Beur & M. S. LeBoff & E. M. Lewiecki & B. Tanner & S. Randall & R. Lindsay The Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis 2014 [data dostępu: 04.07.2018 r.]
<b>SIGN 2015</b>	Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. Edinburgh: SIGN; 2015. [data dostępu: 04.07.2018 r.]
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Forsteo</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forsteo <a href="https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137058/anx_137058_pl.pdf">https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216137058/anx_137058_pl.pdf</a> [data dostępu: 18.05.2018 r.]
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – X Rewizja, Tom I, wydanie 2008, Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia 2012 <a href="https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf">https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf</a> [data dostępu: 06.07.2018 r.].
<b>Raport AOTM-DS-433-9/2012</b>	Forsteo (teryparatyd) we wskazaniu: leczenie osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań. Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, NR: AOTM-DS-433-9/2012, 22 sierpień 2012.
<b>Szczekliki 2017</b>	Interna Szczekliki 2017, Gajewski P., red., Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, IX: 2191.
<b>Zgliczyński 2011</b>	Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk; Wielka Interna, Endokrynologia cz. I Zgliczyński W, red.; Warszawa: Medical Tribune Polska; 2011

## 10. Załączniki

### 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2018 r.) – badania wtórne

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	teriparatide.ab,kw,ti.	2801
2	exp "parathyroid hormone[1-34]"/	6330
3	forsteo.ab,kw,ti.	83
4	forteo.ab,kw,ti.	99
5	1 or 2 or 3 or 4	6534
6	"osteoporos*".ab,kw,ti.	94346
7	"bone loss*".ab,kw,ti.	32021
8	exp osteoporosis/	110184
9	6 or 7 or 8	150224
10	5 and 9	4990
11	limit 10 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review") and yr="2012 -Current" and (article or article in press or "review"))	81

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2018 r.) – badania wtórne

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
17	Search #5 and #9 Filters: Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10; Humans; English	154
16	Search #5 and #9 Filters: Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10; Humans	195
15	Search #5 and #9 Filters: Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10	251
14	Search #5 and #9 Filters: Meta-Analysis; Review; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10	232
13	Search #5 and #9 Filters: Meta-Analysis; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10	16
12	Search #5 and #9 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10	781
10	Search #5 and #9	1460
9	Search #6 or #8	94621
8	Search "Osteoporosis"[Mesh]	51810
6	Search (osteoporos*[Title/Abstract]) OR bone loss*[Title/Abstract]	80045
5	Search #1 or #3 or #4	2441
4	Search (forsteo[Title/Abstract]) OR forteo[Title/Abstract]	78
3	Search "Teriparatide"[Mesh]	1740
1	Search teriparatide[Title/Abstract]	1502

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2018 r.) – badania wtórne

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	Teriparatide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	502
2	MeSH descriptor: [Teriparatide] explode all trees	284
3	forsteo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
4	forteo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35

5	#1 or #2 or #3 or #4	507
6	osteoporos*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8087
7	bone loss*.ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6497
8	MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees	4178
9	#6 or #7 or #8	12982
10	#5 and #9 Publication Year from 2012 to 2018	252
11	#10 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews	2

**Tabela. 21 Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2018 r.) – badania pierwotne**

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	teriparatide.ab,kw,ti.	2801
2	exp "parathyroid hormone[1-34]"/	6330
3	forsteo.ab,kw,ti.	83
4	forteo.ab,kw,ti.	99
5	1 or 2 or 3 or 4	6534
6	"osteoporos*".ab,kw,ti.	94346
7	"bone loss*".ab,kw,ti.	32021
8	exp osteoporosis/	110184
9	6 or 7 or 8	150224
10	5 and 9	4990
11	limit 10 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study) and yr="2012 -Current" and (article or article in press))	130

**Tabela. 22 Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2018 r.) – badania pierwotne**

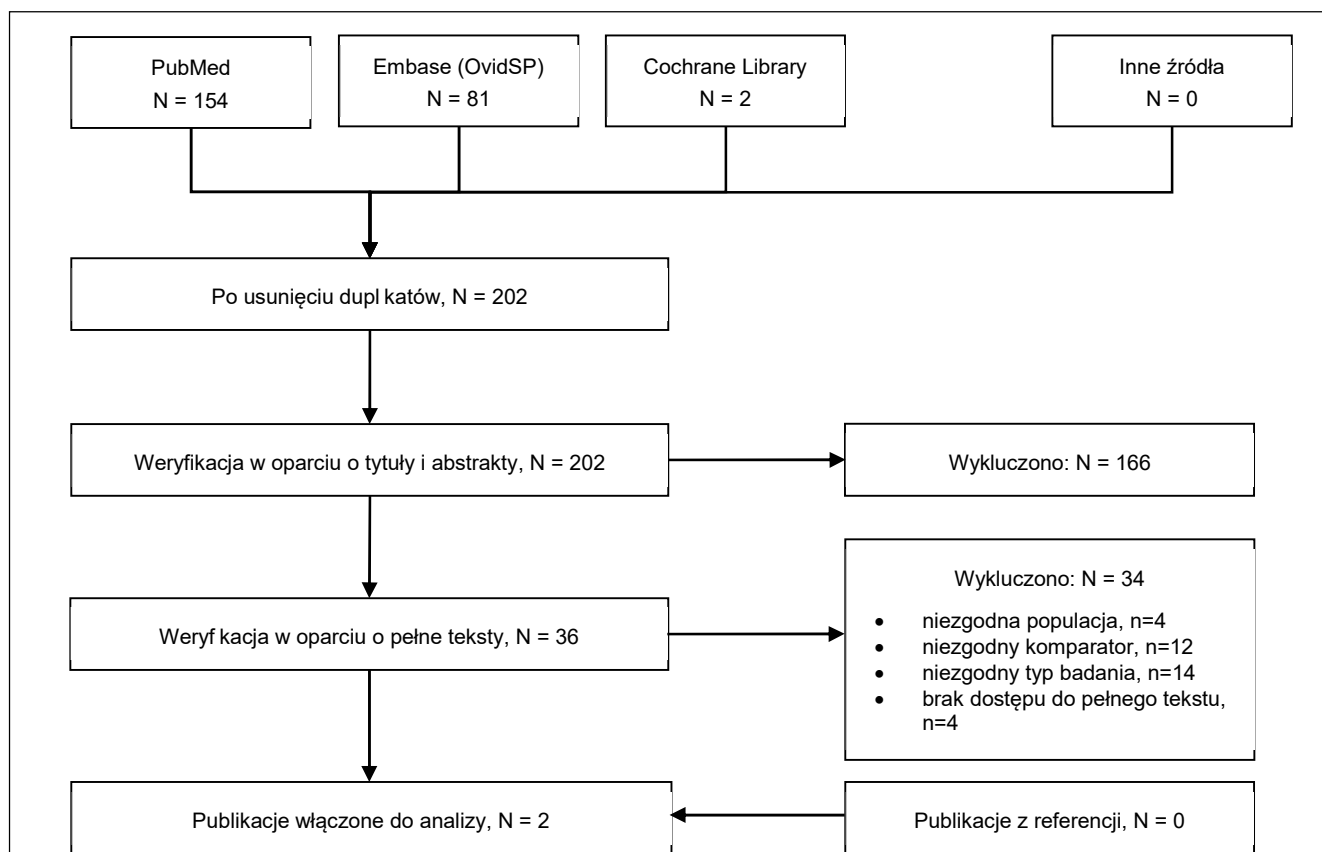
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
17	Search #5 and #9 Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Multicenter Study; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10; Humans; English	104
16	Search #5 and #9 Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10; Humans; English	90
15	Search #5 and #9 Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10; Humans; English	90
14	Search #5 and #9 Filters: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10; Humans; English	66
13	Search #5 and #9 Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2018/07/10; Humans; English	472
12	Search #5 and #9 Filters: Humans; English	1003
11	Search #5 and #9 Filters: Humans	1157
10	Search #5 and #9	1460
9	Search #6 or #8	94621
8	Search "Osteoporosis"[Mesh]	51810
6	Search (osteoporos*[Title/Abstract]) OR bone loss*[Title/Abstract]	80045
5	Search #1 or #3 or #4	2441
4	Search (forsteo[Title/Abstract]) OR forteo[Title/Abstract]	78
3	Search "Teriparatide"[Mesh]	1740
1	Search teriparatide[Title/Abstract]	1502

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 10.07.2018 r.) – badania pierwotne**

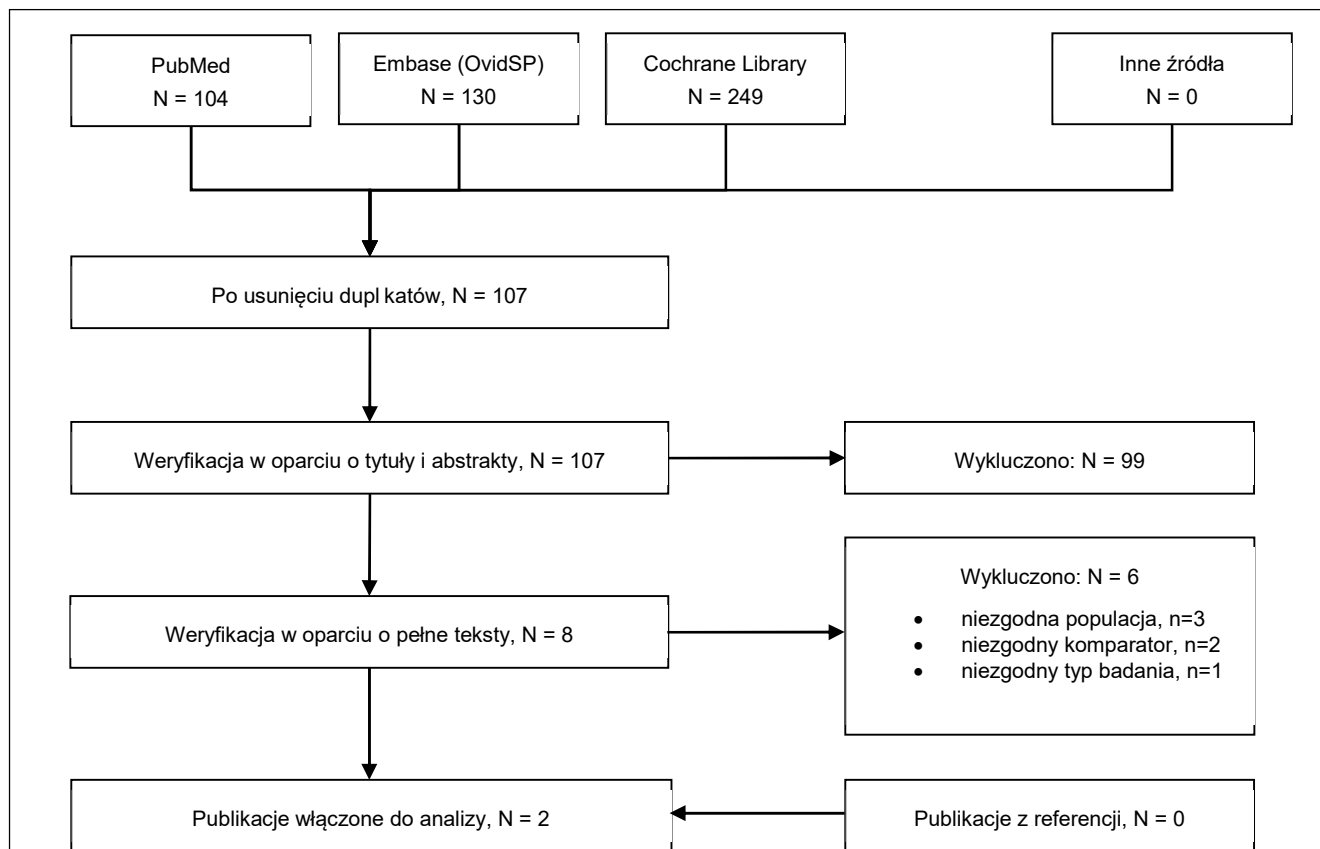
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	Teriparatide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	502
2	MeSH descriptor: [Teriparatide] explode all trees	284
3	forsteo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
4	forteo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
5	#1 or #2 or #3 or #4	507
6	osteoporos*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8087
7	bone loss*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6497
8	MeSH descriptor: [Osteoporosis] explode all trees	4178
9	#6 or #7 or #8	12982
10	#5 and #9 Publication Year from 2012 to 2018	252
11	#10 in Trials	249

## 10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

### Diagram selekcji badań PRISMA dla badań wtórnych



## Diagram selekcji badań PRISMA dla badań pierwotnych



## 10.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
<b>Badania wtórne</b>		
1	Amiche M.A. et. al. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis <i>Osteoporosis International</i> / 2016;27(6):1989-1998	Wyszukiwanie tylko w 1 bazie danych; włączono tylko 1 badanie z TRP
2	Anagnostis P. et. al. Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: a systematic review <i>Endocrine</i> / 2018;60(3):373-383	Niewłaściwa populacja
3	Beaudoin C. et. al. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis <i>Osteoporosis International</i> / 2016;27(9):2835-2844	1 badanie RCT z TRP w grupie kontrolnej
4	Chen JF. et. al. A systematic review on the use of daily subcutaneous administration of teriparatide for treatment of patients with osteoporosis at high risk for fracture in Asia. <i>Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA</i> Jan 2015;26(1):11-28	Brak metaanalizy
5	Chen L.-X et. al. Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men: A network meta-analysis <i>PLoS ONE</i> / 2015;10(5):e0128032	
6	Crandall C.J. et. al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: An updated systematic review <i>Annals of Internal Medicine</i> / 2014;161(10):711-723	Brak badań z TRP
7	Dede A.D. et. al. Thalassaemia-associated osteoporosis: a systematic review on treatment and brief overview of the disease <i>Osteoporosis International</i> / 2016;27(12):3409-3425	Niewłaściwa populacja
8	Diedhiou D. et. al. Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review <i>Annales d'Endocrinologie</i> / 2015;76(6):650-657	Brak metaanalizy
9	Fischer C.R. et. al. A Systematic Review of Treatment Strategies for Degenerative Lumbar Spine Fusion Surgery in Patients With Osteoporosis <i>Geriatric Orthopaedic Surgery and Rehabilitation</i> / 2016;7(4):188-196	
10	Freemantle N. et. al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: A meta-analysis <i>Osteoporosis International</i> / 2013;24(1):209-217	TRP w jednym badaniu w obu ramionach badań
11	Han S.-L. et. al. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: Meta-analysis of randomised controlled trials <i>International Journal of Clinical Practice</i> / 2012;66(2):199-209	Znaleziono nowsze metaanalizy



12	Kim S.-M. et. al. Current role and application of teriparatide in fracture healing of osteoporotic patients: A systematic review <i>Journal of Bone Metabolism</i> / 2017;24(1):65-73	Brak metaanalizy
13	Liu W.; Yang L.-H.; Kong X.-C.; An L.-K.; Wang R. Meta-analysis of osteoporosis: Fracture risks, medication and treatment <i>Minerva Medica</i> / 2015;106(4):203-214	Brak dostępu do pełnego tekstu
14	Lou S. et. al. Combination therapy of anabolic agents and bisphosphonates on bone mineral density in patients with osteoporosis: A meta-analysis of randomised controlled trials <i>BMJ Open</i> / 2018;8(3):e015187	TRP w obu ramionach badań
15	Lou S. et. al. The effect of sequential therapy for postmenopausal women with osteoporosis A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials <i>Medicine (United States)</i> / 2016;95(49):e5496	
16	Lou S. et. al. Combination therapy of anabolic and nonbisphosphonates antiresorptive agents for the treatment of osteoporosis: A meta-analysis. <i>Medicine Dec</i> 2017;96(52):e9534	
17	Mandema J.W. et. al. Time course of bone mineral density changes with denosumab compared with other drugs in postmenopausal osteoporosis: A dose-response-based meta-analysis <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> / 2014;99(10):3746-3755	Niewłaściwa interwencja
18	Melek J. et. al. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> / 2014;12(1):32-44	
19	Migliore A. et. al. Mixed-treatment comparison of anabolic (teriparatide and PTH 1-84) therapies in women with severe osteoporosis. <i>Current medical research and opinion Mar</i> 2012;28(3):467-73	1 badanie z TRP
20	Murad M.H. et. al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> / 2012;97(6):1871-1880	Brak dostępu do pełnego tekstu
21	Nakamura T. et. al. Consistency of fracture risk reduction in Japanese and Caucasian osteoporosis patients treated with teriparatide: A meta-analysis <i>Journal of Bone and Mineral Metabolism</i> / 2012;30(3):321-325	TRP w obu ramionach badań
22	Nayak S. et. al. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> / 2017;65(3):490-495	Niewłaściwa interwencja
23	Schwarz P. et. al. Effects of increasing age, dosage, and duration of PTH treatment on BMD increase--a meta-analysis. <i>Calcified tissue international Mar</i> 2012;90(3):165-73	Niewłaściwa populacja
24	Shi Z. et. al. Effectiveness of teriparatide on fracture healing: A systematic review and meta-analysis <i>PLoS ONE</i> / 2016;11(12): e0168691	
25	Song J. et. al. Single and combined use of human parathyroid hormone (PTH) (1-34) on areal bone mineral density (aBMD) in postmenopausal women with osteoporosis: Evidence based on 9 RCTs <i>Medical Science Monitor</i> / 2014;20((Song, Jing, Chang, Li, Su) Department of Orthopedics, Shanxi People's Hospital, Taiyuan, Shanxi, China):2624-2632	TRP w obu ramionach badań
26	Tadic I. et. al. New drugs for osteoporosis therapy: A review of the clinical trials phase 2 and 3. <i>Acta Facultatis Medicae Naissensis</i> / 2014;31(1):29-39	Brak metaanalizy
27	Varena M. et. al. Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: A systematic review of the literature <i>Reumatismo</i> / 2013;65(4):143-166	
28	Wan S.L. et. al. Review: Teriparatide reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis <i>Annals of Internal Medicine</i> / 2012;157(6): JC 3-4	Brak dostępu do pełnego tekstu
29	Wang T. et. al. <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> / 2017;10(4):5949-5956	TRP w obu ramionach badań
30	Wilson L.M. et. al. Benefits and harms of osteoporosis medications in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis <i>Annals of Internal Medicine</i> / 2017;166(9):649-658	1 badanie z TRP
31	Yang X.-C. et. al. Network Meta-Analysis of Pharmacological Agents for Osteoporosis Treatment and Fracture Prevention <i>Cellular Physiology and Biochemistry</i> / 2016;40(3-4):781-795	Różne dawki TRP
32	Zhang D. et. al. The role of recombinant PTH in human fracture healing: A systematic review. <i>Journal of Orthopaedic Trauma</i> / 2014;28(1):57-62	Brak metaanalizy
33	Zhang L.; Pang Y.; Shi Y.; Xu M.; Xu X.; Zhang J.; Ji L.; Zhao D. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. <i>Menopause</i> / 2015;22(9):1021-1025	1 badanie z TRP
34	Zhang Q. et. al. Parathyroid hormone plus alendronate in osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>36 International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> / 2015;8(3):3338-3348	Brak dostępu do pełnego tekstu
Badania pierwotne		
1	Aspenberg P et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on Recovery After Pertrochanteric Hip Fracture. Results of a Randomized, Active-Controlled, Double-Blind Clinical Trial at 26 Weeks. <i>J Bone Joint Surg Am.</i> 2016;98: 1868-78	Brak informacji o rozpoznaniu "osteoporoza"
2	Bhandari M et al. Does Teriparatide Improve Femoral Neck Fracture Healing: Results From A Randomized Placebo-controlled Trial. <i>Clin Orthop Relat Res.</i> 2016 May;474(5):1234-44.	Porównanie z placebo
3	Greenspan SL. Teriparatide for treatment of patients with bisphosphonate-associated atypical fracture of the femur. <i>Osteoporos Int.</i> 2018 Feb;29(2):501-506.	Wszyscy pacjenci otrzymywali TRP
4	Johansson T. PTH 1-34 (teriparatide) may not improve healing in proximal humerus fractures. A randomized, controlled study of 40 patients. <i>Acta Orthop.</i> 2016 Feb;87(1):79-82.	Tylko część populacji z rozpoznaniem "osteoporoza"
5	Miller PD et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2016 Aug 16;316(7):722-33.	Porównanie z placebo
6	Seki S et al. Teriparatide versus low-dose bisphosphonates before and after surgery for adult spinal deformity in female Japanese patients with osteoporosis. <i>Eur Spine J.</i> 2017 Aug;26(8):2121-2127.	Brak randomizacji