

Instytut Arcana a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Uzupełnienie do raportu HTA dla  
produktu leczniczego Evenity<sup>®</sup>  
(romosozumab) w ramach  
programu lekowego: „Leczenie  
pacjentek z ciężką postacią  
osteoporozy pomenopauzalnej  
(ICD-10: M80.0)” w odpowiedzi na  
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie  
OT.423.1.43.2023.7.JS

Kraków, grudzień 2023

## UWAGI ZAWARTE W PIŚMIE OT.423.1.43.2023.7.JS I ODPOWIEDZI INSTYTUTU ARCANA (INAR)

### Ad. I.

#### UWAGA AOTMiT:

Uwaga do całości analiz:

*„Analizy przedłożone przez wnioskodawcę są niespójne w zakresie komparatorów. W analizie klinicznej (AKL) oraz analizie ekonomicznej (AE) jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano denosumab oraz bifosfoniany uwzględniając wśród nich jedynie najczęściej stosowany kwas alendronowy, nie biorąc pod uwagę udziałów kwasu ryzendronowego, również refundowanego w ocenianym wskazaniu. Natomiast analiza wpływu na budżet (BIA) uwzględnia w roli komparatora wszystkie refundowane obecnie opcje leczenia tj. denosumab, kwas alendronowy oraz kwas ryzendronowy. Proszę o dostosowanie analiz tak, aby zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, w zakresie komparatorów i kosztów”*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

**Wszystkie analizy farmakoekonomiczne są spójne w kontekście wybranych komparatorów. W analizie problemu decyzyjnego wskazano, iż wybranymi komparatorami w analizach HTA są: refundowane doustne bisfosfoniany oraz denosumab.**

Alendronian oraz ryzendronian to reprezentanci doustnych bisfosfonianów stanowiących leki o zbliżonym mechanizmie działania a tym samym o podobnym efekcie terapeutycznym. Oba leki finansowane są w ramach tej samej grupy limitowej tj. 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy co w świetle zapisów ustawy o refundacji wskazuje, iż leki te cechują się zbliżoną skutecznością. Bowiem zgodnie z art.15.pkt.2. Ustawy o Refundacji [1] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

W świetle powyższego w ramach porównania z doustnymi bisfosfonianami wystarczające jest przeprowadzenie porównania romosozumabu względem wybranego reprezentanta tej grupy. Zatem, biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych dla romosozumabu oraz zapisy wytycznych AOTMiT wskazujące, iż w ocenie efektywności eksperymentalnej jedynie randomizowane badania kliniczne stanowią wiarygodne źródło danych dotyczących względnej efektywności porównywanych interwencji, z uwagi na dostępność badania ARCH będącego randomizowanym badaniem klinicznym porównującym efektywność kliniczną romosozumabu względem alendronianu w populacji kobiet z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną, reprezentantem grupy doustnych bisfosfonianów będzie alendronian.

Zatem w ramach analizy efektywności klinicznej przedstawiono porównanie ROMO vs doustne bisfosfoniany z przykładzie reprezentanta tej grupy, którym w tym przypadku był alendronian, co wynikało z dostępności danych klinicznych (badanie ARCH bezpośrednio porównujące wnioskowaną terapię z alendronianem). Niemniej, należy zauważyć, że w AKL przedstawiono także wyniki porównujące ROMO z bisfosfonianami, w postaci danych z metaanalizy sieciowej Ayers 2023, w której efekt kliniczny przedstawiony został dla **wspólnej grupy bisfosfonianów** (w tym alendronianu i ryzendronianu).

W analizie ekonomicznej utrzymano opisaną powyżej podejście. W sytuacji dostępności danych wejściowych dla wspólnej grupy bisfosfonianów zostały one uwzględnione w kalkulacjach. I tak: oceniając ryzyko względne złamań doustne bisfosfoniany vs brak leczenia wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej Ayers 2023, w której efekt kliniczny przedstawiony został dla **wspólnej grupy bisfosfonianów**. Z kolei w analizie kosztów w przypadku doustnych bisfosfonianów uwzględniono średni roczny koszt dla wszystkich refundowanych prezentacji (opakowań) **zawierających alendronian oraz ryzendronian** ważony ich udziałami w kwocie refundacji od stycznia do grudnia 2022 roku. Natomiast ze względu na ograniczoną dostępność wiarygodnych źródeł danych dotyczących względnej efektywności porównywanych interwencji w modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania ARCH (romosozumab vs alendronian) jako reprezentatywne dla porównania z

komparatorem definiowanym jako doustne bisfosfoniany, co pozwoliło ocenić ryzyko względne złamań romosozumab vs doustne bisfosfoniany i zachować spójność z analizą efektywności klinicznej.

Analiza wpływu na budżet pozostaje spójna z pozostałymi dokumentami składającymi się na raport HTA. Koszty terapii, udziały w rynku, częstość złamań, śmiertelność oraz wyniki analizy przedstawiono dla bisfosfonianów doustnych (jako jednej grupy), obok romosozumabu i denosumabu. Stwierdzenie „analiza wpływu na budżet (BIA) uwzględni w roli komparatora wszystkie refundowane obecnie opcje leczenia tj. denosumab, kwas alendronowy oraz kwas ryzendronowy” nie jest zgodne z zawartością dokumentu MS Word oraz arkusza kalkulacyjnego przygotowanego dla analizy BIA.

#### **UWAGA AOTMIT:**

*Uwaga do całości analiz:*

*„Ponadto proszę o dostosowanie analiz tak, aby były zgodne z zapisami uzgodnionego programu lekowego „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)” (m.in. uwzględnienie w kryteriach włączenia pacjentek z T-score  $\leq -2,5$ ; uwzględnienie w kryteriach skuteczności spadku BMD o 4,4% dla kręgow, 5,2% dla szyjki kości udowej po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, w porównaniu z wynikami przed leczeniem; pozostałe zapisy zmienione względem projektu programu złożonego z wnioskiem).”*

#### **A. ODPOWIEDŹ INAR w zakresie analiz: problemu decyzyjnego oraz klinicznej:**

**Z uwagi na zmiany w programie lekowym dla leku Evenity® przedłożone analizy zostały zaktualizowane tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, wnioskowanej populacji i komparatorów. Uzupełnienia dotyczące analiz APD oraz AKL zostaną przedstawione w ramach niniejszego dokumentu.**

Biorąc pod uwagę, iż w analizach APD oraz AKL nie przedstawiono całościowo zapisów programu lekowego dla Evenity® przedstawiając głównie kryteria kwalifikacji do programu lekowego pacjentów, jako cechy populacji wnioskowanej oraz dawkowanie romosozumabu (które pozostało niezmienione) jedyna zmiana w dokumentach dotyczy ww kryteriów włączenia (opisujących populację wnioskowaną). Poniżej wyszczególniono miejsca w których autorzy analiz powoływali się na kryteria kwalifikacji populacji do PL (wnioskowane wskazanie), które uległy zmianie, z informacją, iż wszędzie tam gdzie mowa o poprzednio sformułowanych kryteriach należy zastosować te aktualnie obowiązujące.

**Analiza problemu decyzyjnego:** Rozdział Cel i metodyka (bez numeracji), Rozdział 7 (Podsumowanie APD) – PICOS) oraz podrozdziały 1.1 (Wnioskowane wskazanie), 1.8.2. (Wielkość populacji docelowej – zmiany dotyczą całego rozdziału, tabela prezentująca dane dotyczące wielkości populacji docelowej znajduje się w załączniku Tabela 4), 3.1 (Uzasadnienie wyboru komparatora), 6.1. (Analiza kliniczna) oraz **Analiza efektywności klinicznej:** Rozdział Streszczenie (bez numeracji), Rozdział 8 (Ograniczenia) – PICOS) oraz podrozdział 1.2 (Pytanie kliniczne) i podrozdział 1.3. (Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu), w których mowa o wnioskowanym wskazaniu (kryteriach kwalifikacji do PL) dla leczenia romosozumabem fragment:

*„w populacji kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, które spełniają jedno z kryteriów kwalifikacji:*

- *Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz  $\geq 1$  wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej,*
- *Udokumentowane świeże (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz  $\geq 1$  wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej”*

ulega zmianie na:

- *udokumentowany T-score  $\leq -3,0$  (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej;*

- *T-score  $\leq -2,5$  (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy w bliższym końcu kości udowej lub kręgow lub udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej.*

Wyżej wymienione zmiany w zakresie kryteriów włączenia chorych do programu lekowego nie mają istotnego wpływu na kształt AKL w tym finalny zakres dowodów naukowych uwzględnionych w analizie klinicznej. Włączone do analizy badanie dla romosozumabu dotyczyły populacji zbliżonej do wnioskowanej również w zakresie dodatkowego warunku tj. uwzględnienia jako kryterium włączenia *T score  $\leq - 2,5$  SD (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa)* w subpopulacji z udokumentowanym złamaniem, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy gdyż patrząc na cechy chorych uczestniczących w badaniu ARCH średnia wartość wskaźnika BMD *T score w przypadku lędźwiowego odcinka kręgosłupa oraz szyjce kości udowej* wynosiła odpowiednio  $-2,96$  SD oraz  $-2,90$  SD, stąd można uznać, iż populacja opisana w ramach badania ARCH odpowiada również zmienionym kryteriom dla subpopulacji chorych, ze złamaniami które wystąpiły w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

W przypadku pozostałych zmian dotyczących m.in. dodatkowych kryteriów wykluczenia z programu lekowego dla romosozumabu związanych z uwzględnieniem kryteriów braku skuteczności leczenia romosozumabem, konieczności monitorowania skuteczności terapii biorąc pod uwagę, iż program lekowy cytowany był jedynie w obszarach wskazanych powyżej nie ma konieczności odnoszenia się do tego w kontekście zmian w dokumentach.

**B. ODPOWIEDŹ INAR w zakresie analiz: ekonomicznej oraz wpływu na budżet, obejmująca również poniższe uwagi AOTMiT:**

*IV.5.c) Model AE nie uwzględnia części zapisów uzgodnionego programu lekowego, m.in. ponownego włączenia pacjentki, u której przerwano leczenie na okres do 1 miesiąca.*

*V.6. Model BIA nie uwzględnia części zapisów uzgodnionego programu lekowego*

**Poniżej przedstawiono zakres wprowadzonych zmian związanych z zapisami uzgodnionego programu lekowego. Analizy ekonomiczna oraz wpływu na budżet z zaimplementowanymi zmianami znajdują się w osobnych plikach dołączonych do niniejszego dokumentu.**

**1) uwzględnienie w kryteriach skuteczności spadku BMD o 4,4% dla kręgow, 5,2% dla szyjki kości udowej po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii, w porównaniu z wynikami przed leczeniem**

Zgodnie z opublikowanymi wynikami badania ARCH (*Supplement to: Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med 2017;377:1417-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1708322. Tabela S3*) po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia romosozumabem średnia procentowa zmiana gęstości mineralnej kości (BMD) w porównaniu z wartością wyjściową:

- mierzona w kręgosłupie lędźwiowym wzrosła o 11,3% (95% CI: 10,11% – 12,50%; liczebność próby 84 osoby),
- mierzona w szyjce kości udowej wzrosła o 3,9% (95% CI: 2,63% – 5,21%; liczebność próby 85 osób).

Procentowy wzrost BMD u pacjentek leczonych romosozumabem obserwowano również w badaniach klinicznych FRAME oraz STRUCTURE obejmujących inne populacje niż docelowa (Cosman et al. Osteoporosis International (2022) 33:1243–1256).

Publikacje prezentujące wyniki badania ARCH podają wyniki dla punktu końcowego *procentowa zmiana BMD* wyłącznie w postaci wartości średnich. Nie jest znany rozrzut wyników dla poszczególnych pacjentek. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że brak skuteczności po 6 miesiącach leczenia nie wystąpi i żadna z pacjentek nie zostanie wyłączona z programu lekowego.

Jednocześnie, mając na uwadze niepewność wynikającą z formy prezentacji wyników badania ARCH, w ramach dodatkowego scenariusza przetestowano wariant z wyłączeniem chorych z programu po 6 miesiącach terapii.

Założono, że procentowa zmiana BMD w porównaniu z wartością wyjściową ma rozkład normalny, o średniej i odchyleniu standardowym wyznaczonych w oparciu o przedstawione powyżej wyniki badania ARCH. Otrzymano następujące wyniki:

- Odsetek pacjentek ze spadkiem BMD o  $\geq 4,4\%$  dla kręgowi wynosi 0,25%,
- Odsetek pacjentek ze spadkiem BMD o  $\geq 5,2\%$  dla szyjki kości udowej wynosi 6,68%.

W scenariuszu dodatkowym przyjęto, że po 6 miesiącach terapii brak skuteczności wystąpi u 6,7% objętych leczeniem romosozumabem (wyższa wartość z oszacowanych, charakter maksymalny). Wyniki zostały zaprezentowane w analizie ekonomicznej (rozdział 2.1) oraz analizie wpływu na budżet (rozdział 3.1).

## **2) uwzględnienie w kryteriach włączenia pacjentek z T-score $\leq -2,5$**

Analiza ekonomiczna oraz zaktualizowana analiza wpływu na budżet uwzględniają wprowadzone w programie lekowym kryterium T-score  $\leq -2,5$  w subpopulacji pacjentek z udokumentowanym złamaniem, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy w bliższym końcu kości udowej lub kręgach oraz udokumentowanym przynajmniej jednym wcześniejszym złamaniemiskoenergetycznym w wywiadzie w lokalizacji głównej.

W analizie wpływu na budżet, w oparciu o wskazania ekspertów klinicznych uczestniczących w spotkaniu *Advisory Board* (listopad 2023), wprowadzono modyfikację liczby pacjentek włączanych do programu na podstawie omawianego kryterium, [REDACTED]

Zmiany opisane w punktach 1) oraz 2) zostały wprowadzone do analiz BIA oraz AE i znajdują się w osobnych plikach dołączonych do niniejszego dokumentu.

## **3) Uwzględnienie zapisu o ponownym włączeniu pacjentki, u której przerwano leczenie na okres nie dłuższy niż 1 miesiąc**

Wprowadzony do programu lekowego zapis nie ma wpływu na całkowite koszty leczenia produktem Evenity, gdyż zgodnie z zapisami programu leczenia romosozumabem zostanie wydłużone o czas, w którym przerwano podawanie substancji czynnej. Z związku z powyższym rozpatrywany warunek nie został wprowadzony do analiz HTA.

Dodatkowo nie są dostępne informacje o odsetku pacjentek, u których będzie miało miejsce przerwanie leczenia.

### **UWAGA AOTMiT:**

*Proszę również o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych aktualnej sytuacji refundacyjnej, tj. refundacji kwasu alendronowego i ryzendronowego oraz denosumabu w ramach listy 65+, a także przedstawienie wariantu zakładającego, że lek Evenity, w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji, będzie dostępny bezpłatnie dla pacjentów z tej grupy.*

### **ODPOWIEDŹ INAR:**

**W zaktualizowanych dokumentach dla analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet uwzględniono refundację kwasu alendronowego i ryzendronowego oraz denosumabu w ramach listy 65+.**

**Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Evenity romosozumab będzie finansowany w ramach programu lekowego, zatem zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi będzie dostępny bezpłatnie dla wszystkich pacjentek (art. 6 Ustawy o refundacji).**

**Ad. II.****UWAGA AOTMIT:**

W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).
  - a) W APD nie uwzględniono zagranicznych wytycznych klinicznych ACOG z 2022 i 2023 r.;
  - b) W APD nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnych PBAC 2018, PBAC 2019 oraz PBAC 2023;
  - c) W analizach nie uwzględniono dowodów naukowych opublikowanych między 21.02.2023 r. a 13.04.2023 r.;

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu dowodów naukowych opublikowanych po 13.04.2023 r. (w szczególności publikacji Händel 2023 oraz Hong 2023), a także aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Evenity (ostatnia aktualizacja 14.08.2023 r.).

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Dokonano stosownych uzupełnień w zakresie brakujących wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych oraz danych literaturowych zidentyfikowanych w drodze aktualizacji przeglądów systematycznych dla romosozumabu oraz denosumabu oraz tych wskazanych w prośbie AOTMIT.

Wszystkie wymienione przez Agencję pozycje literaturowe tj. wytyczne praktyki klinicznej (ACOG 2022/2023) oraz rekomendacje refundacyjne (PBAC 2018, PBAC 2019, PBAC 2023) zostały opisane w załączniku (Tabela 5, Tabela 6). Przeprowadzono również wyszukiwanie uzupełniające dla obu interwencji tj. romosozumabu oraz denosumabu pokrywające przedział czasowy wskazany w piśmie tj. 21.02.2023 do 13.04.2023 r. W załączniku w Tabeli 7 - Tabela 14 przedstawiono zaktualizowane strategie wyszukiwania nowych doniesień naukowych. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania uzupełniającego dla romosozumabu zidentyfikowano jeden dodatkowy przegląd systematyczny Wei 2023 [10] oraz jedną dodatkową publikację oceniającą efektywność praktyczną leczenia sekwencyjnego romosozumab – denosumab w leczeniu osteoporozy menopauzalnej – Oue 2023 [11]. Wyniki obu publikacji wraz z oceną ich jakości przedstawiono poniżej oraz w Załączniku: Tabela 1, Tabela 15, Tabela 17. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania uzupełniającego dla denosumabu nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia.

Co więcej, zgodnie z prośbą AOTMIT przedstawiono wyniki prac, opublikowanych po dacie wpłynięcia wniosku tj. przeglądu systematycznego Handel 2023 [12] oraz badania prezentującego dane z zakresu efektywności praktycznej romosozumabu względem denosumabu u chorych z osteoporozą pomenopauzalną – Hong 2023 [13]. Wyniki tych prac wraz z oceną ich jakości przedstawiono poniżej oraz w Załączniku: Tabela 1, Tabela 15, Tabela 17.

Ponadto zgodnie z prośbą AOTMIT porównano również dane zawarte w CHPL dla produktu leczniczego Evenity® dołączonej do wniosku oraz najnowszej wersji CHPL (data ostatniej zmiany: 14.08.2023 r) opublikowanej na stronie EMA [14]. W najnowszej CHPL dla produktu leczniczego Evenity®:

- w całym dokumencie poprawiono nazewnictwo w zakresie nazw leków, w szczególności zmieniono nazwę ALN: z alendronat na alendronian.
- w sekcji dotyczącej opisu ryzyka martwicy kości żuchwy (str.4 CHPL) zastąpiono zwrot terapii resorpcyjnej określeniem terapii antyresorpcyjnej;
- uzupełniono rozdział 9 CHPL, poprzez dodanie daty wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2019 r. [14].

Tabela 1. Charakterystyka przeglądów systematycznych – uzupełnienie

Autor	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Wei 2023 [10] Źródło finansowania: Social Talent Fund of Tangdu Hospital (No. 2021SHRC034) and	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia przeciwosteoporozyjnego w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.	<u>Kryteria włączenia:</u> Populacja: Kobiety ze zdiagnozowaną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną. Interwencja: ROMO	Włączone badania: Łącznie włączono 92 badania RCT, z czego 90 badań włączonych do metaanalizy, w tym 5 badań: Cosman 2016 [FRAME], Saag, 2017 [ARCH],

<p><i>Tangdu Hospital Seed Talent Program (Fei-Long Wei) and the National Natural Science Foundation of China (No. 81871818)</i></p> <p><b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IA</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR-2:</b> niska</p>	<p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą/NMA</p> <p>Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase and the Cochrane Library</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 15.II.2021</p> <p>Aktualizacja wyszukiwania: 01.V.2021</p>	<p>Komparatory: * alendronian, denosumab, placebo (bez względu na linie leczenia)</p> <p>Punkty końcowe: badania, w których oceniano jedno z poniższych: ryzyko nowych złamań kręgowych, ryzyko wystąpienia SAE</p> <p>Język: brak limitów</p> <p>Rodzaj badania: RCT</p>	<p><i>McClung 2014, Ishibashi 2017 oraz Langdahl 2017</i> dotyczących efektywności klinicznej stosowania romosozumabu.</p> <p><b>Wyniki:</b> Wyniki porównania pośredniego NMA w zakresie skuteczności wskazują, iż leczenie z zastosowaniem romosozumabu związane jest z istotnie niższym ryzykiem występowania złamań kręgu w porównaniu do placebo.</p> <p>W porównaniu pośrednim NMA, w grupie pacjentów leczonych romosozumabem odnotowano niższe ryzyko występowania złamań kręgu w porównaniu do leczenia alendronianem, jednakże uzyskana różnica nie była istotna statystycznie.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania romosozumab względem denosumabu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania złamań kręgu.</p> <p>Profil bezpieczeństwa leczenia sekwencyjnego w zakresie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównywanych interwencji jest zbliżony.</p> <p>Wnioski: Romosozumab stanowi skuteczną i bezpieczną terapię w zapobieganiu występowania złamań kręgu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.</p> <p>Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: brak</p>												
<p><b>Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA – RR [95% CI]</b></p>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="464 1514 748 1566">Punkt końcowy RR [95% CI]</th> <th data-bbox="748 1514 967 1566">ROMO vs. PLC</th> <th data-bbox="967 1514 1170 1566">ROMO vs. BFs</th> <th data-bbox="1170 1514 1377 1566">ROMO vs. DENO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="464 1566 748 1608">Złamania kręgu</td> <td data-bbox="748 1566 967 1608">0,31 (0,16; 0,61)</td> <td data-bbox="967 1566 1170 1608">0,56 (0,29; 1,09)</td> <td data-bbox="1170 1566 1377 1608">1,04 (0,39; 2,81)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1608 748 1675">Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)</td> <td data-bbox="748 1608 967 1675">0,95 (0,80; 1,13)</td> <td data-bbox="967 1608 1170 1675">1,12 (0,94; 1,33)</td> <td data-bbox="1170 1608 1377 1675">1,01 (0,81; 1,26)</td> </tr> </tbody> </table>				Punkt końcowy RR [95% CI]	ROMO vs. PLC	ROMO vs. BFs	ROMO vs. DENO	Złamania kręgu	0,31 (0,16; 0,61)	0,56 (0,29; 1,09)	1,04 (0,39; 2,81)	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	0,95 (0,80; 1,13)	1,12 (0,94; 1,33)	1,01 (0,81; 1,26)
Punkt końcowy RR [95% CI]	ROMO vs. PLC	ROMO vs. BFs	ROMO vs. DENO												
Złamania kręgu	0,31 (0,16; 0,61)	0,56 (0,29; 1,09)	1,04 (0,39; 2,81)												
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	0,95 (0,80; 1,13)	1,12 (0,94; 1,33)	1,01 (0,81; 1,26)												
<p><b>Handel 2023</b> [12]</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> UCB (Allée de la Recherche 60, 1070</p>	<p>Cel: Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia przeciwosteoporotycznego w populacji chorych z osteoporozą pomenopauzalną.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Populacja: Pacjenci ze zdiagnozowaną osteoporozą pomenopauzalną (wykluczono badania przeprowadzone</p>	<p><b>Włączone badania:</b> łącznie włączono 69 badania RCT, w tym 2 badania: <i>Cosman 2016 [FRAME]</i>, <i>Saag, 2017 [ARCH]</i>, dotyczące romosozumabu.</p>												

<p>Brussels, Belgium) oraz Amgen (Thousand Oaks, CA 91320-1799). The Parker Institute, Bispebjerg oraz Frederiksberg Hospital, grant z Oak Foundation (OCAY-18-774-OFIL).</p> <p><b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IA</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR-2:</b> wysoka</p>	<p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą/NMA</p> <p>Bazy informacji medycznej: <i>Medline, Embase, Cochrane Library</i></p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 24.XI.2021 r.</p>	<p>wyłącznie na populacji rasy żółtej)</p> <p>Interwencja: ROMO</p> <p>Komparatory:* alendronian, denosumab, placebo (bez względu na linię leczenia)</p> <p>Punkty końcowe: kliniczne (objawowe) złamania (ogółem, z wykluczeniem złamań palucha oraz paliczków palców), złamania kręgu (kliniczne, morfometryczne, oba typy), złamania inne niż kręgowy, złamania biodra, inne poważne złamania niskoenergetyczne (zgodnie z definicją podaną w badaniach), zgony, AE ogółem, ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe</p>	<p><b>Wyniki:</b> Wyniki porównania pośredniego NMA w zakresie skuteczności wskazują, iż leczenie z zastosowaniem romosozumabu w porównaniu do bisfosfonianów związane jest z istotnie niższą szansą występowania złamań kręgu oraz biodra.</p> <p>Ponadto, wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego NMA wskazują, iż w grupie pacjentów leczonych romosozumabem odnotowano niższą szansę występowania złamań klinicznych oraz głównych złamań osteoporotycznych w porównaniu do leczenia bisfosfonianami, jednakże uzyskana różnica nie była istotna statystycznie.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania romosozumabu względem denosumabu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania złamań analizowanych w niniejszej pracy, za wyjątkiem występowania złamań klinicznych, których szansa wystąpienia w grupie chorych stosujących romosozumab jest istotnie niższa niż w grupie pacjentek stosujących denosumab.</p> <p>Profil bezpieczeństwa leczenia romosozumabu w zakresie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń o charakterze sercowo-naczyniowym nie różni się w sposób istotny statystycznie w porównaniu do innych opcji terapeutycznych rozważanych jako komparatory w niniejszej analizie (doustne BF, denosumab).</p> <p><b>Wnioski:</b> Romosozumab stanowi skuteczną i bezpieczną terapię w zapobieganiu występowania złamań osteoporotycznych u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.</p>
		<p>Rodzaj badania: RCT</p>	



Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków: brak			
Wyniki analizy pośredniej w oparciu o NMA – OR [95% CI]			
Punkt końcowy OR [95% CI]	ROMO vs. PLC	ROMO vs. BFs **	ROMO vs. DENO
Złamania kliniczne (objawowe)	0,62 (0,49; 0,81)	0,80 (0,62; 1,01)	0,64 (0,42; 0,98)
Złamania kręgu	0,28 (0,19; 0,41)	0,48 (0,33; 0,71)	0,88 (0,48; 1,61)
Złamania biodra	0,44 (0,29; 0,67)	0,61 (0,41; 0,91)	0,76 (0,40; 1,47)
Główne złamania osteoporotyczne	0,51 (0,33; 0,79)	0,78 (0,51; 1,19)	0,55 (0,22; 1,41)
Zgony	1,02 (0,79; 1,32)	1,04 (0,81; 1,33)	1,39 (0,93; 2,08)
AE ogółem	1,02 (0,85; 1,22)	0,92 (0,77; 1,10)	1,00 (0,79; 1,25)
Ciężkie AE o charakterze sercowo-naczyniowym	1,03 (0,80; 1,33)	1,10 (0,87; 1,39)	0,99 (0,71; 1,39)

\*w analizie uwzględniono również inne leki stosowane w leczeniu osteoporozy, jednakże ze względu na fakt, iż stanowią one odpowiednich komparatorów, nie zostały one uwzględnione w niniejszym podsumowaniu; \*\* alendronian, ryzedronian, ibandronian, zoledronian)

### Badanie *Oue 2023* [11]

Celem badania *Oue 2023* było określenie efektywności praktycznej leczenia sekwencyjnego z udziałem romosozumabu oraz kolejno denosumabu w populacji chorych z osteoporozą pomenopauzalną. Do badania włączono 58 chorych z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną leczonych romosozumabem (12 miesięcy a następnie denosumabem (kolejne 12 miesięcy) przez okres 24 miesięcy.

W badaniu oceniano zmiany w gęstości mineralnej kości mierzone w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości szyjki udowej oraz w całym biodrze. Autorzy nie przeprowadzili oceny bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Autorzy badania analizowali również wpływ wcześniejszego leczenia OP na wyniki leczenia sekwencyjnego ROMO/DENO, w tym celu wyodrębniono dwie podgrupy chorych, uprzednio leczonych/nieleczonych bisfosfonianami.

W wyniku przeprowadzonej przez autorów analizy danych wykazano, iż leczenie sekwencyjne romosozumabem a następnie denosumabem związane było ze istotnym wzrostem wskaźnika BMD mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa względem wartości wyjściowych po 12. i 24. miesiącu leczenia. Ponadto, średnia procentowa zmiana BMD mierzona w LS po 24 miesiącu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych uprzednio nieleczonych bisfosfonianami w porównaniu z chorymi leczonymi BFs (+19,9% vs 9,6%,  $p < 0,005$ ).

Średnia procentowa zmiana wskaźnika BMD mierzonego w całym biodrze po 18. oraz 24. miesiącach leczenia była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych uprzednio nieleczonych bisfosfonianami w porównaniu z chorymi leczonymi BFs ( $p < 0,006$  oraz  $p < 0,035$ ).

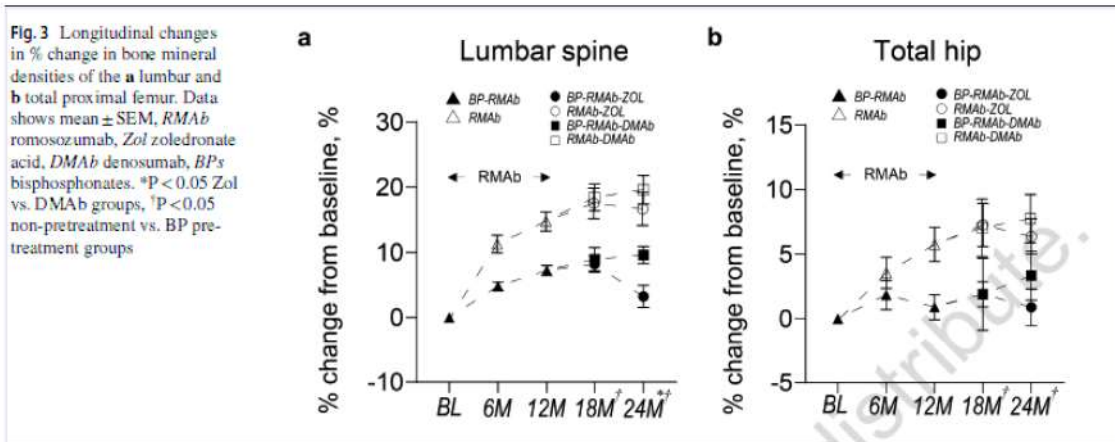
Podsumowując, leczenie romosozumabem, a następnie denosumabem stanowi skuteczną terapię u chorych z osteoporozą pomenopauzalną. U chorych przyjmujących wcześniej leczenie BFs odpowiedź na leczenie w postaci poprawy wskaźnika BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz całym biodrze jest gorsza niż u chorych uprzednio nieleczonych.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyniki publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka i wyniki publikacji *Oue 2023*

<i>Oue 2023</i>
Metodyka

<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywna, wieloośrodkowa analiza danych obejmująca kobiety z pierwotną osteoporozą objęte opieką w ośrodkach leczenia osteoporozy w Japonii.	
<b>Populacja</b>		
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną, z wysokim ryzykiem występowania złamań definiowanym jako: 1) wartość T score &lt; -2,5 SD oraz udokumentowanym co najmniej jednym złamaniem niskoenergetycznymi lub; 2) LS T score &lt; -3,3 SD, 3) udokumentowane co najmniej dwa złamania niskoenergetyczne, 4) stwierdzenie występowania złamań kręgu 3 stopnia leczone romosozumabem wraz z suplementacją aktywnego metabolitu wit D w okresie od marca 2019 do lipca 2020 r.,</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie z zastosowaniem selektywnego modulatora receptora estrogenowego (4 pacjentki) i teryparatydu (3 pacjentów);</li> <li>terapia aktywnym analogiem witaminy D3 stosowanego w ramach terapii sekwencyjnej (7 pacjentów);</li> <li>wiek &lt; 50 lat;</li> <li>pleć męska;</li> <li>ciężka przewlekła niewydolność nerek (stadium 4 i 5 przewlekłej niewydolności nerek);</li> <li>choroba tarczycy;</li> <li>nieprawidłowy poziom Ca (mniej niż 8,3 lub więcej niż 10,3 mg/dl);</li> <li>wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe;</li> <li>inne substancje aktywujące metabolizm kości, takie jak glikokortykosteroidy i inhibitory pompy protonowej</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji (najważniejsze)*</b>		
<b>Wielkości próby, n</b>	<b>BFs - ROMO – DENO</b>	<b>ROMO - DENO</b>
	29	29
<b>Wiek, lata, średnia (SE)</b>	78,7 (8,5)	77 (8,1)
<b>Wyjściowe BMI, kg/m<sup>2</sup>, Średnia (SE)</b>	20,5 (3,2)	22 (3,7)
<b>Wcześniejsze złamania osteoporotyczne, n przypadków</b>	22	22
<b>Wcześniejsze leczenie OP, %</b>	100	0
<b>25OHD (ng/ml), średnia (SE)</b>	16,7 (6,6)	15,0 (6,3)
<b>T score LS, średnia (SE)</b>	- 2,85 (0,84)	- 3,07 (0,75)
<b>T score TH, średnia (SE)</b>	- 2,89 (0,71)	- 2,68 (0,98)
<b>T score FN, średnia (SE)</b>	- 2,92 (0,78)	2,95 (0,85)
<b>Interwencja</b>		
<b>Charakterystyka interwencji ocenianej</b>	ROMO przez 12 miesięcy, następnie DENO przez kolejne 12 miesięcy.	
<b>Wyniki</b>		
<b>średnia % zmiana BMD, LS (95% CI) – 24 miesięcy</b>	+9,6% (0,29; 14,69)	+19,9% (10,58; 24,98)
<b>średnia % zmiana BMD, TH (95% CI) – 24 miesięcy</b>	Wyniki na wykresie poniżej	
<b>średnia % zmiana BMD, FN (95% CI) – 24 miesięcy</b>	Bd	Bd



\* nie uwzględniono ramion pacjentów stosujących jako leczenie sekwencyjne romosozumabem, a następnie zoledronianem jako iż w Polsce leczenie zoledronianem nie jest finansowane w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej

### Badanie Hong 2023 [13]

Celem badania **Hong 2023** było porównanie efektywności praktycznej romosozumabu względem denosumabu w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Do badania włączono 174 chore z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną leczonych romosozumabem lub denosumabem przez okres 12 miesięcy. W badaniu zastosowano *propensity score matching*, którego celem było naśladowanie efektu randomizacji, tworząc równowagę między grupą badaną i grupą kontrolną w odniesieniu do ważnych wyjściowych zmiennych towarzyszących. Finalnie, do badania włączono 87 chorych stosujących romosozumab oraz 87 chorych przyjmujących denosumab. Średni wiek chorych uczestniczących w badaniu w ramieniu romosozumabu wynosił 64 lata, podczas gdy w ramieniu denosumabu 63,5 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wskaźnika TBS oraz ocena BMD mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły BMD ocenianego w całym biodrze oraz szyjce kości udowej. Autorzy nie przeprowadzili oceny bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

W wyniku przeprowadzonej przez autorów analizy danych, wykazano, iż zarówno leczenie romosozumabem jak również denosumabem związane było ze istotnym wzrostem wskaźnika BMD mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa względem wartości wyjściowych w 12 miesiącu leczenia. Średnia procentowa zmiana BMD mierzona w LS po 12 miesiącu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących romosozumab względem denosumabu ( $p < 0,001$ ). Podobnie średnia procentowa zmiana wskaźnika TBS po 12 miesiącu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących romosozumab względem denosumabu ( $p < 0,013$ ). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie średniej procentowej zmiany BMD względem wartości wyjściowych po 12 miesiącu leczenia w odcinku kości biodrowej oraz szyjce kości udowej. Analiza przeprowadzona przez autorów badania wskazała, iż w podgrupie chorych stosujących uprzednio leczenie bisfosfonianami / SERM leczenie romosozumabem doprowadziło do uzyskania wyższego przyrostu wskaźnika TBS w porównaniu do leczenia denosumabem. Ponadto, leczenie romosozumabem w porównaniu do leczenia denosumabem związane było z uzyskaniem wyższego odsetka chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako wzrost wskaźnika TBS wynoszącego co najmniej 5,8%. Podsumowując, leczenie romosozumabem w porównaniu do denosumabu przez okres 12 miesięcy związane jest z 3,8 krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie (wzrost wskaźnika TBS wynoszącego co najmniej 5,8%).

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz wyniki publikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3.** Charakterystyka i wyniki publikacji **Hong 2023**

**Hong 2023**

Metodyka		
Rodzaj badania	Retrospektywna, jednośrodkowa analiza danych obejmująca kobiety z pierwotną osteoporozą objęte opieką w 1 ośrodku leczenia osteoporozy w Korei.	
Populacja		
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kobiety z osteoporozą pomenopauzalną leczone romosozumabem w okresie od sierpnia 2019 do marca 2021, oraz kobiety z osteoporozą pomenopauzalną leczone denosumabem w okresie października 2016 do marca 2021, dla których dostępne były dane z zakresu BMD (pomiar wyjściowy oraz po 12 miesiącach leczenia)</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chore, dla których dane dotyczące wskaźnika TBS były niedostępne,</li> <li>Chore u których stosowano przewlekle glikokortykosteroidy oraz chore stosujące w przeszłości inhibitory aromatazy,</li> <li>Chore stosujące przed terapią romosozumabem lub denosumabem teryparatyd lub odpowiednio denosumab oraz romosozumab.</li> </ul>		
Charakterystyka populacji (najważniejsze)		
Wielkości próby, n	ROMO	DENO
	87	87
Wiek, lata, średnia (SD)	60,4 (8,8)	63,5 (8,8)
Wyjściowe BMI, kg/m <sup>2</sup> , Średnia (SD)	21,6 (3,1)	21,6 (2,7)
Wcześniejsza liczba złamań osteoporotycznych, n (%)	37 (42)	39 (45)
Wcześniejsze leczenie OP, %	42 (48)	45 (51)
25OHD (ng/ml), średnia (SD)	33,6 (11,8)	32,1 (13,0)
T score LS, średnia (SD)	-3,37 (0,80)	-3,34 (0,86)
T score TH, średnia (SD)	-2,15 (0,59)	-2,19 (0,69)
T score FN, średnia (SD)	-2,63 (0,60)	-2,66 (0,63)
Wskaźnik TBS, średnia (SD)	1,29 (0,095)	1,265 (0,083)
Interwencja		
Charakterystyka interwencji ocenianej	ROMO i DENO brak dawkowania. Leczenie podawano kolejno przez 12 miesięcy	
Wyniki		
Wystąpienie odpowiedzi na leczenie – wzrost wskaźnika TBS $\geq 5,8\%$ , n (%) ^^	+33,3%	+18,4%
średnia % zmiana BMD, LS (SD) – 12 miesięcy*	+15,2% (8,5)	+6,9% (11,1)
średnia % zmiana BMD, FN (SD) – 12 miesięcy**	+3,6% (bd)	+3,1% (bd)
średnia % zmiana BMD, TH (SD) – 12 miesięcy***	+1,4% (bd)	+2,3% (bd)
średnia % zmiana wskaźnika TBS, 12 miesięcy^	+3,7%	+1,7%

\*wartość p <0,001 dla porównania względem DENO ^ wartość p=0,59 dla porównania względem DENO; \*\*\* wartość p = 0,272 dla porównania względem DENO, ^ p <0,013 dla porównania względem DENO, ^^ p <0,024 dla porównania względem DENO

**Ad. III****UWAGA AOTMIT:**

III. W ramach analizy klinicznej (AKL):

„AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4 ust. 1 pkt 1 Zarządzenia).

nie odniesiono się do zasadności zapisów proponowanego programu lekowego w części

- „Monitorowanie programu lekowego” dotyczących oceny skuteczności terapii; należy wskazać, czy kryteria te są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii romosozumabem.

- „Szczegółowe kryteria kwalifikacji” dotyczących zasadności umożliwienia kwalifikacji pacjentek ze złamaniami osteoporotycznymi, u których ze względu na stan kliniczny brak jest możliwości wyznaczenia T-score lub interpretacji wyniku.”

**ODPOWIEDŹ INAR:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**UWAGA AOTMIT:**

III. W ramach analizy klinicznej (AKL):

3. „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

„Nie przedstawiono oceny jakości badań skuteczności praktycznej wg skali NOS”

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Badania *Ebina 2020/21*, *Ebina 2022*, *Kobayakawa 2021*, *Kobayakawa 2022*, *Jeong 2023*, *Kobayakawa 2022*, *Shimizu 2021* oraz nowo zidentyfikowane badania *Que 2023* i *Huang 2023* i oceniano w skali NOS – dla badań kohortowych, podczas gdy w przypadku badania *Kashi 2023* oraz *Saito 2023*, biorąc pod uwagę ich sposób zaprojektowania (badania jednoramienne, brak możliwości oceny grupy nieeksponowanej/kontrolnej), w opinii analityków INAR bardziej właściwym narzędziem do oceny tego typu badań jest skala NICE. Dlatego też zostały one ocenione z użyciem narzędzia NICE. Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują, iż wszystkie uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej badania cechują się wysoką wiarygodnością.

Szczegółowe oceny jakości badania przedstawiono w Załączniku w Tabeli 16, Tabela 17 oraz Tabela 18.

**UWAGA AOTMiT:**

*III. W ramach analizy klinicznej (AKL):*

4. „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia):

*W AKL nie przedstawiono porównania względem kwasu ryzendronowego (patrz pkt I).*

*Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę (AKL s. 109) jest niewystarczające.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż przyjęte w analizach podejście co do wyboru komparatora jest prawidłowe wskazujące jako komparator refundowane w Polsce doustne bisfosfoniany (reprezentowane przez kwas alendronowy oraz kwas ryzendronowy) jako leki cechujące się zbliżonym mechanizmem działania i podobnym działaniem terapeutycznym. Poniżej przedstawiono szersze uzasadnienie dla wskazanego powyżej podejścia [3].

Wyniki dwóch, niezależnych randomizowanych badań klinicznych (*FACT* [15], *FACTS* [16], pomimo iż nie oceniały w ramach skuteczności występowania złamań spójnie wskazały, u pacjentek stosujących ryzedronian przez 12 miesięcy **nie wykazano wyższej skuteczności leku w zwiększaniu gęstości mineralnej kości, w porównaniu do alendronianu**. Wyniki faz *extention* tych badań [17, 18] potwierdziły jedynie wyniki uzyskane w ramach krótkoterminowej obserwacji. Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w 12. oraz 24. miesięcznym okresie obserwacji nie wykazała istotnych statystycznie różnic między interwencją a komparatorem, w żadnym z oszacowanych parametrów. Na podstawie przeprowadzonych badań można twierdzić, iż ryzedronian charakteryzuje się równie dobrym profilem bezpieczeństwa, co alendronian. Podsumowując, wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają przyjęte w analizach założenia odnośnie do podobnego efektu terapeutycznego tych leków.

Co więcej, zidentyfikowane na etapie prac nad APD rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia osteoporozy pomenopauzalnej zarówno te polskie prof. Gluszkajak i zagraniczne (*ESCEO 2019*, *NOCG 2021*, *SEIOMM 2020*, *SVGO 2020*, *AACE/ACE 2020*, *OA 2021* oraz *ESCPG 2020*) [19] zalecają, na tym samym poziomie rekomendacji, u pacjentek rozpoczynających leczenie podanie **doustnych bisfosfonianów** (alendronian, ryzedronian, ibandronian), tym samym nie wskazując aby terapie te różniły się w sposób istotny w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Ponadto, opublikowane przeglądy systematyczne prowadzone celem porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych substancji czynnych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, w tym szczególnie przegląd systematyczny przytoczony w ramach niniejszych analiz HTA *Ayers 2023* [20] wskazuje, iż w opinii ekspertów i zarazem wobec braku istotnej heterogeniczności statystycznej badań, nie zidentyfikowano powodów dla których niezasadne mogłoby być połączenie badań dla bisfosfonianów (w tym m. in. alendronianu, ryzedronianu) w jedną grupę leków o podobnej skuteczności. Podejście podobne zastosowano

również w innych przeglądach systematycznych w tym pracach: *Byun 2017* [21] oraz *Allen 2016* [22] oraz *Handel 2023* [12].

Podsumowując, biorąc pod uwagę powyższe argumenty Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko, iż podejście przyjęte w analizach HTA dla produktu leczniczego Evenity® poprzez uwzględnienie jako komparatora finansowanych doustnych bisfosfonianów (tj. alendronianu oraz ryzendronianu) i przyjęcie, iż działanie terapeutyczne tych leków jest zbliżona znajduje swoje uzasadnienie w dostępnych dowodach klinicznych.

Wnioskodawca ponadto wskazuje, że brak jest badań bezpośrednio porównujących leczenie romosozumabem względem terapii risendronianem we wnioskowanej populacji chorych. Konieczne byłoby zatem, celem oceny skuteczności przeciwlamaniowej porównywanych leków przeprowadzenie porównania pośredniego co biorąc pod uwagę brak badań oceniających ryzyko złamań dla porównania alendronianu względem ryzendronianu (patrz badania *FACT/FACTS*) wymusza konieczność budowania bardziej złożonej sieci badań, prawdopodobnie z uwzględnieniem badań ALN vs PL oraz RIS vs PL. Po wstępnym przeanalizowaniu badań potencjalnie użytecznych w kontekście ich różnic / ograniczeń Wnioskodawca stoi na stanowisku, iż przeprowadzenie takiego porównania pośredniego jest nieuzasadnione, a tym samym nieużyteczne biorąc pod uwagę jego wiarygodność, ze względu na istnienie:

- istotnej heterogeniczności klinicznej pomiędzy uwzględnionymi w ramach analizy pośredniej badaniami w zakresie m.in. wyjściowego ryzyka występowania złamań (np. niższe ryzyko występowania złamań dla badań porównujących ALN vs PL [23, 24],
- różnic w dawkowaniu leków (np. RIS: badania dla złamań dotyczą dawki dziennej wynoszącej 2,5 lub 5 mg a nie dawki tygodniowej wynoszącej 35 mg) [25, 26],
- różnic w zakresie definicji poszczególnych kategorii złamań.

#### Ad. IV. 5a

##### **UWAGA AOTMIT:**

*w AE nie uwzględniono wśród komparatorów kwasu ryzedronowego*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

**Analiza ekonomiczna pozostaje spójna z pozostałymi analizami (APD, AKL, BIA). Wyjaśnienie dotyczące miejsca kwasu ryzedronowego w analizach przedstawiono w odpowiedzi na punkt III.4, a także na punkt I.**

#### Ad. IV. 5b

##### **UWAGA AOTMIT:**

*w analizie podstawowej AE „czas leczenia interwencją oraz komparatorami wynosi 5 lat” (s. 18 AE), tymczasem zapisy uzgodnionego programu lekowego przewidują, że „leczenie romosozumabem może trwać maksymalnie 12 miesięcy”;*

##### **ODPOWIEDŹ INAR:**

**Podejście przyjęte w analizie ekonomicznej jest spójne z Charakterystyką produktu leczniczego Evenity oraz randomizowanym badaniem klinicznym ARCH włączonym do analizy klinicznej. W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet dla interwencji, będącej terapią sekwencyjną (romosozumab->alendronian) stosowana jest upraszczająco nazwa „romosozumab”, co zostało wyjaśnione w rozdziale analizy ekonomicznej poświęconemu zdefiniowaniu problemu decyzyjnego.**

Leczenie w ramieniu interwencji w analizach przyjęto zgodnie z:

- 1) zapisami Charakterystyki produktu leczniczego Evenity: „Zalecana dawka to 210 mg romosozumabu (podawana w dwóch podskórnych wstrzyknięciach po 105 mg) raz w miesiącu przez 12 miesięcy. Po zakończeniu leczenia romosozumabem zalecane jest zastosowanie leczenia antyresorpcyjnego

w celu utrzymania korzyści uzyskanych w leczeniu romosozumabem przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.”

- 2) konstrukcją randomizowanego badania klinicznego ARCH: pacjentki otrzymywały co miesiąc romosozumab przez 12 miesięcy. Następnie po zakończeniu okresu badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wszystkie pacjentki otrzymywały co tydzień doustny alendronian (faza open-label).

Zgodnie z powyższym w ramieniu interwencji przez pierwsze 12 miesięcy chore stosują romosozumab, następnie alendronian przez 48 miesięcy. Łączny czas leczenia wynosi 5 lat i został on wybrany w oparciu o zapisy charakterystyk produktów leczniczych komparatorów, według których optymalny całkowity czas leczenia antyresorpcyjnego osteoporozy (zarówno denosumabem, jak i bisfosfonianami) nie został ustalony, a szczególnie po 5 lub więcej latach stosowania leków potrzeba kontynuacji leczenia powinna być oceniana okresowo na podstawie stosunku korzyści do ryzyka u poszczególnych pacjentów.

W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet dla interwencji, będącej terapią sekwencyjną (romosozumab->alendronian) stosowana jest upraszczająco nazwa „romosozumab”.

#### **UWAGA AOTMIT:**

*Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł) zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021 (Monitor Polski z 2023 r., poz. 1174), aktualizację względem Obwieszczenia MZ obowiązującego w momencie składania uzupełnień (w tym uwzględnienie refundacji w ramach listy 65+), a także względem aktualnych Komunikatów DGL.*

*Ponadto proszę o uwzględnienie aktualizacji zapisów ustawy o refundacji, w tym zapisów dotyczących kwoty odpłatności przez pacjenta, ustalania urzędowej marży hurtowej i urzędowej marży detalicznej.*

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

**Aktualizacje analiz zostały wprowadzone do dokumentów analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet i znajdują się w plikach dołączonych do niniejszego dokumentu. Ponadto, przeprowadzono również aktualizację danych z najnowszego Obwieszczenia MZ w zakresie technologii finansowanych ze środków publicznych prezentowaną zwyczajowo w ADP. Szczegóły przedstawiono poniżej.**

Względem poprzedniej wersji Obwieszczenia MZ [1] nie uległ zmianie zakres substancji czynnych finansowanych w leczeniu osteoporozy, stąd nie wpływa to na założenia dotyczące zasadności przyjętych w analizach komparatorów. Niewielkiej zmianie uległy natomiast ceny poszczególnych substancji czynnych. Dodatkowo w ramach finansowania substancji czynnych w wykazie D. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), uległ obniżeniu o 10 lat wiek pacjentów, dla których leki wydawane są bezpłatnie tj. z wieku powyżej 75 roku do wieku powyżej 65 roku życia (Tabela 19).



## ZAŁĄCZNIK

Tabela 4. Liczebność populacji docelowej – podsumowanie

Etap oszacowania	Liczba pacjentek				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Kryterium 1: udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (bliższy koniec kości udowej lub część lędźwiowa kręgosłupa) oraz $\geq 1$ wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej	■	■	■	■	■
Kryterium 2: udokumentowany T-score $\leq -2,5$ , udokumentowane świeże (< 12 mies.) złamanie (bliższego końca kości udowej lub kręgow) oraz $\geq 1$ wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej	■	■	■	■	■
<b>Łączna liczba pacjentek z populacji docelowej</b>	■	■	■	■	■
<i>w tym w wieku 60-64 lat</i>	■	■	■	■	■
<i>w tym w wieku 65 lat i powyżej</i>	■	■	■	■	■
Liczba pacjentek z populacji docelowej, które będą stosować produkt leczniczy EVENITY® (zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 1.7)	■	■	■	■	■

Tabela 5. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu osteoporozy, w tym ciężkiej osteoporozy - uzupełnienie

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2022, 2023) [8, 9]*</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazaniem do rozpoczęcia terapii w leczeniu osteoporozy pomenopauzalanej jest wystąpienie któregokolwiek z: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wskaźnik T score <math>\leq -2,5</math> SD, przy czym pomiar BMD odbywa się w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości biodrowej lub szyjki kości udowej, a także kości promieniowej;</li> <li>○ stwierdzenie w wywiadzie występowania złamań osteoporotycznych (niskoenergetycznych), w tym złamań bezobjawowych oraz złamań przypadkowych;</li> <li>○ wskaźnik T score pomiędzy <math>-1,0</math> a <math>-2,5</math> SD z towarzyszącym wzrostem ryzyka występowania złamań oszacowanym zgodnie z dostępnymi narzędziami do oceny ryzyka złamań (np. FRAX).</li> </ul> </li> <li>• Leczeniem z wyboru w przypadku I linii terapii jest zastosowanie bisfosfonianów. Czas trwania terapii bisfosfonianami (BFs) różni się w zależności od drogi ich podania, i tak w przypadku podania doustnego max. czas leczenia w przypadku chorych z wysokim ryzykiem złamań ( T score <math>\leq -2,5</math> SD), z towarzyszącym wysokim ryzykiem złamania (np. w oparciu o FRAX) wynosi max 10 lat, podczas gdy w przypadku podania dożylnego 6 lat (zoledronian). W przypadku chorych, u których nie stwierdza się wysokiego ryzyka złamań leczenie doustnymi BFs wynosi max. 5 lat, podczas gdy dożylnymi BFs (zoledronian) max. 3 lata,</li> <li>• Iniekcje denosumabem co 6 miesięcy wskazane są w przypadku chorych, u których nietolerujących leczenia BFs lub chorych z niewydolnością nerek. Denosumab należy również rozważyć w przypadku chorych z rakiem sutka, u których występuje wysokie ryzyko złamań. Denosumab wpływa na poprawę gęstości mineralnej kości szybciej niż BFs, jednakże wykazano, iż w przypadku zaprzestania kontynuowania terapii, efekty te zanikają w czasie kilku miesięcy po zaprzestaniu leczenia, stąd konieczne jest kontynuowanie terapii z wykorzystaniem bisfosfonianów,</li> <li>• Leczenie teryparatydem/aloparatydem wskazane jest w przypadku: I linii terapii u kobiet, u których stwierdzono bardzo wysokie ryzyko występowania złamań definiowane jako: T score <math>\leq -3,0</math> SD i występowanie wielu czynników ryzyka (np. wielokrotne złamania), lub u pacjentów aktualnie przyjmujących leczenie antyresorpcyjne, u których w trakcie tego leczenia wystąpiło złamanie, lub u chorych, u których występuje trwała utrata gęstości mineralnej kości. Leczenie teryparatydem/aloparatydem prowadzi do istotnego zwiększenia gęstości mineralnej kości i redukcji ryzyka złamań. Maksymalny czas leczenia teryparatydem wynosi do 2 lat i wymaga późniejszego zastosowania bisfosfonianów do podtrzymania istniejącego efektu terapeutycznego;</li> <li>• Zastosowanie <b>leczenia sekwencyjnego romosozumabem</b> przez 12 miesięcy, a następnie alendronianem (12 miesięcy) prowadzi do istotnej redukcji ryzyka złamań w porównaniu z 24 miesięcznym leczeniem alendronianem. Leczenie romosozumabem wskazane jest w przypadku kobiet ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną, u których nie stwierdza się zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (udar, zawał mięśnia sercowego), u których stwierdzono bardzo wysokie ryzyko występowania złamań definiowane jako: T score <math>\leq -3,0</math> SD i występowanie wielu czynników ryzyka (np. wielokrotne złamania) lub u kobiet u których inne dostępne opcje leczenia są nieskuteczne.</li> </ul> <p>* ze względu na wystąpienie technicznych trudności z dostępem do części I wytycznych ACOG dotyczącej rekomendacji klinicznych przedstawiono jedynie wytyczne opisane w drugim dokumencie tj. wytyczne dotyczące sposobu postępowania w leczeniu osteoporozy.</p>

Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla EVENITY® w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań - uzupełnienie

Nazwa organizacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja docelowa	Uzasadnienie
PBAC, Listopad 2018, Australia [6]	Negatywna	Pacjentki z ciężką osteoporozą (zdefiniowaną jako wystąpienie licznych złamań, wystąpienie złamań objawowych) u których wskaźnik BMD wynosił T score $\leq -3,0$ SD)	PBAC wskazał na istnienie niepewności w zakresie zarówno dostępnych wyników badań klinicznych (danych klinicznych) jak i oszacowań kosztowych. Ponadto, PBAC zwrócił również uwagę na wątpliwości związane z profilem bezpieczeństwa leku. Dla porównania z teryparatydem, PBAC uznał, że analiza minimalizacji kosztów i związane z nią oszacowania cechują się niepewnością. W przypadku porównania z alendronianem PBAC uznał, że długoterminowa skuteczność porównawcza nie została dostatecznie udokumentowana, a dostarczony wówczas model ekonomiczny nie pozwala na wiarygodne podejmowanie decyzji dotyczącej finansowania. W przypadku obu porównań PBAC wskazał, iż romosozumab cechuje się gorszym profilem bezpieczeństwa niż teryparatyd / alendronian.
PBAC, Lipiec 2019, Australia - resubmisja 2020 – pozytywna (opisana w APD) [6]	Negatywna	Pacjentki z ciężką osteoporozą (zdefiniowaną jako wystąpienie licznych złamań, wystąpienie złamań objawowych) u których wskaźnik BMD wynosił T score $\leq -3,0$ SD), u których w trakcie leczenia antyresorpcyjnego trwającego co najmniej 12 miesięcy doszło do wystąpienia złamania	PBAC wskazał na istnienie niepewności w zakresie dostępnych wyników badań klinicznych (danych klinicznych). Ponadto, PBAC zwrócił również uwagę na wątpliwości związane z sercowo-naczyniowym profilem bezpieczeństwa leku oraz niepewności w oszacowaniu wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia.
PBAC, Marzec 2023, Australia [7]	Pozytywna [Authority Required]	Pacjentki z ciężką osteoporozą, u których występuje bardzo wysokie ryzyko złamań zdefiniowane jako BMD T-score $\leq -2,5$ SD i wystąpienie: 1) świeżego złamania biodra lub klinicznego (objawowego) złamania kręgu lub 2) licznych klinicznych (objawowych) złamań (w tym jednego świeżego klinicznego (objawowego) złamania) – I linia leczenia	PBAC wskazał iż wyniki analizy klinicznej i kosztowej były wystarczające aby pozytywnie zaopiniować finansowanie leczenia romosozumabem w ramach I linii leczenia. PBAC uznał, iż zastosowanie romosozumabu zamiast alendronianu przyniesie tej grupie chorych istotnie większą korzyść kliniczną.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 01, 2023 (badania pierwotne i wtórne) – Evenity

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	21
2.	Romosozumab/ or Romosozumab.af. or Romosozumab.mp.	459
3.	Romosozumab-aqqg/ or Romosozumab-aqqg.mp. or Romosozumab-aqqg.af.	8
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	11

6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	4
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	461
8.	limit 7 to dt=20230221-20230413	7
9.	limit 7 to rd=20230221-20230413	14
10.	#8 OR #9	17

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2023 r.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase 1974 to 2023 December 01 (badania pierwotne i wtórne) – Evenity

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	906
2.	Romozumab/ or Romozumab.af. or Romozumab.mp.	1256
3.	Romozumab-aqqg/ or Romozumab-aqqg.mp. or Romozumab-aqqg.af.	1186
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	1205
6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	1188
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1277
8.	limit 7 to dd=20230221-20230413	1
9.	limit 7 to rd=20230221-20230413	28
10.	#8 OR #9	29

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2023 r.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2023; Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to November 30, 2023; Cochrane Clinical Answers November 2023; Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012 (badania pierwotne i wtórne) – Evenity

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Evenity/ or Evenity.mp. or Evenity.af.	1
2.	Romozumab/ or Romozumab.af. or Romozumab.mp.	164
3.	Romozumab-aqqg/ or Romozumab-aqqg.mp. or Romozumab-aqqg.af.	0
4.	CHEMBL2107874/ or CHEMBL2107874.af. or CHEMBL2107874.mp.	0
5.	AMG 785/ or AMG 785.af. or AMG 785.mp. or AMG-785/ or AMG-785.af. or AMG-785.mp. or AMG785/ or AMG785.af. or AMG785.mp.	30
6.	CDP 7851/ or CDP 7851.af. or CDP 7851.mp. or CDP-7851/ or CDP-7851.af. or CDP-7851.mp. or CDP7851/ or CDP7851.af. or CDP7851.mp.	3
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	179
8.	limit 7 to yr="2023 -Current"	9

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2023 r.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov – Evenity

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	evenity OR romosozumab	31

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2023 r.

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie clinicaltrialsregister.eu – Evenity

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	evenity OR romosozumab	10

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2023 r.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Ovid) - denosumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Denosumab/	2464
2.	(denosumab or amg 162 or amg162 or prolia or 615258-40-7).af	4629
3.	1 or 2	4629
4.	exp Osteoporosis/	63653
5.	Bone Diseases, Metabolic/	9230
6.	Bone Density/	61477
7.	exp Fractures, Bone/	211169
8.	(osteoporos\$ or osteo-poro\$).ti,ab,ot,hw.	108519
9.	(fragil\$ adj2 (fractur\$ or break\$)).ti,ab,ot.	5654
10.	(osteoporotic decalcif\$ or patholog\$ decalcif\$ or osteopeni\$).ti,ab,ot.	12629
11.	(bone mineral dens\$ or bone loss or bone fragil\$).ti,ab,ot,hw.	86886
12.	BMD.ti,ab,ot.	35123
13.	fractur\$.ti,ab,ot.	313030
14.	(bone\$ adj2 (density or break\$ or porosity or porotic or decalcif\$)).ti,ab,ot,hw.	96162
15.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	495884
16.	random\$.af. or Randomized Controlled Trials as Topic/ or Randomized Controlled Trial/ or Random Allocation/ or randomized controlled trial.pt. or (allocat\$ adj2 random\$).ti,ab,kf. or (randomi?ed adj2 trial\$).ti,ab,kf. or RCT.ti,ab,kf. or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab,kf.	1770308
17.	3 and 15 and 16	610
18.	limit 17 to dt=20230221-20230413	5
19.	limit 17 to rd=20230221-20230413	15
20.	18 or 19	17

Data wyszukiwania: 4.12.2023 r.

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Ovid) - denosumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Denosumab/	459
2.	(denosumab or amg 162 or amg162 or prolia or 615258-40-7).af	1293
3.	1 or 2	1293
4.	exp Osteoporosis/	5768
5.	Bone Diseases, Metabolic/	644
6.	Bone Density/	6237
7.	exp Fractures, Bone/	8265
8.	(osteoporos\$ or osteo-poro\$).ti,ab,ot,hw.	12790
9.	(fragil\$ adj2 (fractur\$ or break\$)).ti,ab,ot.	629
10.	(osteoporotic decalcif\$ or patholog\$ decalcif\$ or osteopeni\$).ti,ab,ot.	1519
11.	(bone mineral dens\$ or bone loss or bone fragil\$).ti,ab,ot,hw.	13072
12.	BMD.ti,ab,ot.	6865
13.	fractur\$.ti,ab,ot.	26007
14.	(bone\$ adj2 (density or break\$ or porosity or porotic or decalcif\$)).ti,ab,ot,hw.	13988
15.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	43335
16.	random\$.af. or Randomized Controlled Trials as Topic/ or Randomized Controlled Trial/ or Random Allocation/ or randomized controlled trial.pt. or (allocat\$ adj2 random\$).ti,ab,kf. or (randomi?ed adj2 trial\$).ti,ab,kf. or RCT.ti,ab,kf. or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab,kf.	1526331
17.	3 and 15 and 16	759
18.	limit 17 to yr="2023 -Current"	28

Data wyszukiwania: 04.12.2023 r

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) - denosumab

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Denosumab/	13273
2.	(denosumab or amg 162 or amg162 or prolia or 615258-40-7).af	13931
3.	1 or 2	13931
4.	exp Osteoporosis/	155409

5.	Bone Diseases, Metabolic/	3224
6.	Bone Density/	115625
7.	exp Fractures, Bone/	358488
8.	(osteoporos\$ or osteo-poro\$).ti,ab,ot,hw.	189398
9.	(fragil\$ adj2 (fractur\$ or break\$)).ti,ab,ot.	10468
10.	(osteoporotic decalcif\$ or patholog\$ decalcif\$ or osteopeni\$).ti,ab,ot.	21515
11.	(bone mineral dens\$ or bone loss or bone fragil\$).ti,ab,ot,hw.	113890
12.	BMD.ti,ab,ot.	59773
13.	fractur\$.ti,ab,ot.	371202
14.	(bone\$ adj2 (density or break\$ or porosity or porotic or decalcif\$)).ti,ab,ot,hw.	133889
15.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	660556
16.	random\$.af. or Randomized Controlled Trials as Topic/ or Randomized Controlled Trial/ or Random Allocation/ or randomized controlled trial.pt. or (allocat\$ adj2 random\$).ti,ab,kf. or (randomi?ed adj2 trial\$).ti,ab,kf. or RCT.ti,ab,kf. or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or ((singl\$ or doubl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab,kf.	2358217
17.	3 and 15 and 16	1679
18.	limit 17 to dd=20230221-20230413	1
19.	limit 17 to rd=20230221-20230413	20
20.	18 or 19	21

Data wyszukiwania: 04.12.2023 r

Tabela 15. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR-2 (Wei 2023, Handel 2023) - uzupełnienie

Ocena jakości badań wtórnych/Domena	Wei 2023	Handel 2023
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	TAK
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	TAK

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	TAK	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	TAK
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE	NIE (nie było konieczne)
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK
Podsumowanie oceny	Niska	Wysoka

Tabela 16. Ocena badań za pomocą skali NOS – badania kohortowe (max: 9 gwiazdek)

Pytanie	<i>Ebina</i> 2020/2021	<i>Ebina</i> 2022	<i>Kobayakawa</i> 2021	<i>Kobayakawa</i> 2022
<b>Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</b>				
a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, <u>odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej</u> )	*	*	*	*
b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Rekord linkage</i> ) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów				
c. brak opisu				
<b>Reprezentatywność grupy klinicznej</b>				



	a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*	*	*	*
	b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona				
	<b>Dobór pacjentów do grupy kontrolnej</b>				
	a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności (szpitala), co pacjenci w grupie badanej	*	*	*	*
	b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej				
	c. brak opisu				
	<b>Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</b>				
	a. brak choroby w wywiadzie				
	b. brak opisu	X	X	x	X
	<b>Czynniki zakłócające</b>	<b>Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy</b>			
a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)		*	*	*	*
b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników		*	*	*	*
<b>Ekspozycja</b>	<b>Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?</b>				
	a. wiarygodna dokumentacja	*	*	*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy				
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia				
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna				
	e. brak opisu				
	<b>Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?</b>				
	a. tak	*	*	*	*
	b. nie				
	<b>Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?</b>				
a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach					
b. brak opisu					

	c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	X	X	x	X
	<b>SUMA</b>	<b>7/9</b>	<b>7/9</b>	<b>7/9</b>	<b>7/9</b>

Tabela 17. Ocena badań za pomocą skali NOS – badania kohortowe (max: 9 gwiazdek)

Pytanie	Jeong 2023	Kobayakawa 2023	Shimizu 2021	Hong 2023	Oue 2023
<b>Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</b>					
a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, <u>odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej</u> )	*	*	*	*	*
b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Rekord linkage</i> ) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów					
c. brak opisu					
<b>Reprezentatywność grupy klinicznej</b>					
a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*	*	*	*	*
b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona					
<b>Dobór pacjentów do grupy kontrolnej</b>					
a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności (szpitala), co pacjenci w grupie badanej	*	*	*	*	*
b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej					
c. brak opisu					
<b>Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</b>					
a. brak choroby w wywiadzie					
b. brak opisu	x	X	X	X	X
<b>Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy</b>					
a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod	*	*	*	*	*

	względem (wybierz najważniejszy czynnik)					
	b.grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	*	*	*	*	*
Ekspozycja	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?					
	a. wiarygodna dokumentacja	*	*	*	*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy					
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia					
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna					
	e. brak opisu					
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?					
	a. tak	*	*	*	*	*
	b. nie					
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?					
	a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach					
	b. brak opisu					
	c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	x	X	X	X	x
	SUMA	7/9	7/9	7/9	7/9	7/9

Tabela 18. Ocena jakości badań wg. skali NICE (max. 8 punktów)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Kashi 2023	Saito 2023
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	+	-
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	+	+
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	+	+
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	+	+
5. Czy badanie było prospektywne?	+	+
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	+	+
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	+	+
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	-	-

Wynik MAX	7	6
-----------	---	---

Tabela 19. Informacje dotyczące finansowania substancji czynnych w leczeniu osteoporozy w Polsce [1]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządów a cena żytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
147.0, Leki										
Acidum alendroni cum - 70 mg	Alendran 70*, tabl., 70 mg	05909990072156	stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	8,26	8,80	12,30	12,30	Osteoporoza	30%	3,69
147.0, Leki										
Acidum alendroni cum	Alendrogen*, tabl., 70 mg	05909990623112	stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	6,59	7,13	10,63	10,63	Osteoporoza	30%	3,19
147.0, Leki										
Acidum alendroni cum	Alendronat Bluefish*, tabl., 70 mg	05909990737673	stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	5,40	5,94	9,44	9,44	Osteoporoza	30%	2,83
147.0, Leki										
Acidum alendroni cum	Ostemax 70 comfort*, tabl., 70 mg	05909991081713	stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	8,46	9,00	12,50	12,50	Osteoporoza	30%	3,75
147.0, Leki										
Acidum alendroni cum	Ostenil 70*, tabl., 70 mg	05909991087418	stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas	8,48	9,02	12,52	12,50	Osteoporoza	30%	3,77

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena za sztukę [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			alendronowy i ryzendronowy							
Acidum alendroni cum	Ostenil 70*, tabl., 70 mg	05909991087425	147.0, Lekki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniowy doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	12,71	13,48	18,21	18,21	Osteoporoza	30%	5,46
Acidum alendroni cum	Ostolek*, tabl. powł., 70 mg	05909991032517	147.0, Lekki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniowy doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	8,35	8,89	12,39	12,39	Osteoporoza	30%	3,72
Denosumabum	Prolia*, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml	05909990761647	231.0, Lekki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne - denosumab	567,15	601,18	630,66	630,66	Osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nie tolerancja) do ich stosowania;	30%	189,20

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena a cena żytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
								Osteoporoza (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazania mi (niecierancja) do ich stosowania		
Natrii risedronas	Risedronas 35*, tabl. powł., 35 mg	05909990082599		10,72	11,37	14,87	12,50	Osteoporoza (<1>przewlekła choroba nerek; <2>osteoporoza posterydowa - profilaktyka	30%	6,12
Colecalciferolum	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 i.m./ml	05909991047818		6,48	7,02	9,83	9,83			3,20

\* Leki te znajdują się również na wykazie D. Leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), tj są wydawane bezpłatnie pacjentom powyżej 65 roku życia

## REFERENCJE

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, Tekst ogłoszony; D20232345.pdf (ostatni dostęp: 11.12.2023; open access).
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późniejszymi zmianami), ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz.U. 2023 poz.1938)
4. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/romosozumab-psd-november-2018>
5. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/romosozumab-injection-105-mg-in-1-17-ml-single-use-pre-fill>
6. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/romosozumab-Evenity-PSD-March-2023>
7. Osteoporosis Prevention, Screening, and Diagnosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 1. Obstetrics & Gynecology 138(3):p 494-506, September 2021. | DOI: 10.1097/AOG.0000000000004514.
8. Dakkak M, Banerjee M, White L. Osteoporosis Treatment: Updated Guidelines From ACOG. Am Fam Physician. 2023 Jul;108(1):100-104. PMID: 37440727. Wei FL, Gao QY, Zhu KL, Heng W, Du MR, Yang F, Gao HR, Li T, Qian JX, Zhou CP. Efficacy and safety of pharmacologic therapies for prevention of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women. Heliyon. 2022 Nov 29;9(2):e11880. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11880.
9. Wei FL, Gao QY, Zhu KL, Heng W, Du MR, Yang F, Gao HR, Li T, Qian JX, Zhou CP. Efficacy and safety of pharmacologic therapies for prevention of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women. Heliyon. 2022 Nov 29;9(2):e11880. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11880.
10. Que T, Shimizu T, Asano T, Shimodan S, Ishizu H, Arita K, Iwasaki N. Comparison of the Efficacy of Zoledronate Acid or Denosumab After Switching from Romosozumab in Japanese Postmenopausal Patients. Calcif Tissue Int. 2023 Jun;112(6):683-690. doi: 10.1007/s00223-023-01079-y. Epub 2023 Apr 10.
11. Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, Christensen R, Body JJ, Brandl ML, Diez-Perez A, Hadji P, Javadi MK, Lems WF, Nogues X, Roux C, Minisola S, Kurth A, Thomas T, Prieto-Alhambra D, Ferrari SL, Langdahl B, Abrahamson B. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. BMJ. 2023 May 2;381:e068033. doi: 10.1136/bmj-2021-068033.
12. Hong N, Shin S, Lee S, Rhee Y. Romosozumab is associated with greater trabecular bone score improvement compared to denosumab in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2023 Dec;34(12):2059-2067. doi: 10.1007/s00198-023-06889-2. Epub 2023 Aug 19.
13. CHPL Evenity® ([EVENITY\\_INN-romosozumab\\_europa.eu](https://www.evenity.eu)) dostęp: 13.12.2023 r.



15. Rosen C, Hochberg M, Bonnick S i wsp. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141–51. (badanie FACT)
16. Reid DM, Hosing D, Kendler D i wsp. Alendronic acid produces greater effects than risedronic acid on bone density and turnover in postmenopausal women with osteoporosis: results of FACTS-international. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 63–74. (badanie FACTS)
17. Bonnick S, Kenneth GS, Douglas PK i wsp. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2631–2637. (badanie FACT – extension)
18. Reid D.M., Hosking D., Kendler D., Brandi M.L. et al. A comparison of the effect of alendronate and risedronate on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: 24-month results from FACTS-International. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (4): 575–584. (badanie FACTS – extension).
19. Gomulka Pihat A, GrysM Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy, u kobiet po menopauzie, ze złamaniami, Instytut Arcana 2022, Praca nieopublikowana.
20. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2023 Feb;176(2):182-195. doi: 10.7326/M22-0684. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36592455
21. Byun JH, Jang S, Lee S, et al. The efficacy of bisphosphonates for prevention of osteoporotic fracture: an update meta-analysis. *J Bone Metab.* 2017;24:37-49. [PMID: 28326300] doi:10.11005/jbm.2017.24.1.37
22. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD001347. [PMID: 27706804] doi:10.1002/14651858.CD001347.pub2
23. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet.* 1996 Dec 7;348(9041):1535-41. doi: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2.
24. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998 Dec 23;30:280(24):2077-82. doi: 10.1001/jama.280.24.2077.
25. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int.* 2000;11(1):83-91. doi: 10.1007/s001980050010.
26. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA.* 1999 Oct 13;282(14):1344-52. doi: 10.1001/jama.282.14.1344.