



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Evenity (romosozumab)
we wskazaniu:**

„Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy
pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.43.2023

Data ukończenia: 18 stycznia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALN	Alendronian
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
BF	Bifosfoniany
BKKU	złamanie bliższego końca kości udowej
BMD	gęstość mineralna kości
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DENO	Denosumab
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia
FACT	kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FN	szyjka kości udowej
FRAX	narzędzie oceny ryzyka złamania (Fracture Risk Assessment Tool),
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LS	odcinek łędźwiowy kręgosłupa
LY	lata życia (life years)
m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
ROMO	Romosumab
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TH	kość biodrowa
TRPD	Teryparatyd
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023, poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2022, poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3. Komentarz Agencji	54

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	55
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	56
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2. Wyniki analizy progowej	62
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	66
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	67
5.4. Komentarz Agencji	68
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	70
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	77
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	77
6.4. Komentarz Agencji	78
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	80
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	88
11. Kluczowe informacje i wnioski	89
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	93
13. Źródła.....	94
14. Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.11.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.591.2023.17.ELA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Evenity, romosozumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 1,17 ml, GTIN: 05413787222025
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

UCB Pharma S.A.,
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles, Belgia

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.11.2023 r., znak PLR.4500.591.2023.17.ELA (data wpływu do AOTMiT 09.11.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Evenity, romosozumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 1,17 ml, GTIN: 05413787222025,

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”.

Ponadto poproszono o:

- wskazanie czy zaproponowane w części „Monitorowanie programu lekowego” kryteria oceny skuteczności terapii są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii romosozumabem, a w przypadku odpowiedzi przeczącej - o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii;
- zajęcie stanowiska dotyczącego zasadności wprowadzenia następujących zapisów zaproponowanych przez Wnioskodawcę w części: 1.2 szczegółowe kryteria kwalifikacji: umożliwienie kwalifikacji pacjentek, u których brak jest możliwości wyznaczenia T-score lub interpretacji wyników; 2. Określenie czasu leczenia w programie: umożliwienie ponownego włączenia do programu lekowego pacjentek, u których czasowo przerwano terapię romosozumabem; Konieczność powoływania w celu kwalifikacji pacjentek Zespołu Koordynacyjnego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.12.2023 r., znak OT.423.1.43.2023.7.JS. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.12.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza problemu decyzyjnego wersja 1.0, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2023.
- [REDACTED]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza efektywności klinicznej wersja 1.0, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2023.
- [REDACTED]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza ekonomiczna wersja 1.1, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, luty 2023 (uzupełnienie dokumentu grudzień 2023).
- [REDACTED]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza wpływu na system ochrony zdrowia wersja 1.1, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2023 (uzupełnienie dokumentu grudzień 2023).
- [REDACTED]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza racjonalizacyjna wersja 1.1, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2023.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Evenity® (romosozumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych z dnia 22.12.2023 r., Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, grudzień 2023.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Evenity, romosozumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 1,17 ml, GTIN: 05413787222025
Kod ATC	M05BX06
Substancja czynna	Rosomozumab
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych. Ponadto romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest szybki wzrost w masie kości beleczkowatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Do programu kwalifikowane są kobiety ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną spełniające wszystkie kryteria ogólne (1.1) oraz jedno z kryteriów szczegółowych (1.2).</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 60 lat; 2) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca bezpieczne rozpoczęcie terapii; 3) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych, stanowiących przeciwwskazanie w oparciu o aktualną ChPL; 4) wykluczenie nadwrażliwości na romosozumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej; 2) 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 kręgosłupa oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej. <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki wymagające kontynuacji leczenia, które były leczone substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniały kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki ze złamaniami osteoporotycznymi, u których (w oparciu o opinię lekarza prowadzącego, po akceptacji Zespołu Koordynacyjnego), ze względu na stan kliniczny, brak jest możliwości wyznaczenia T-score lub interpretacji wyniku.</p>
Dawkowanie*	<p>Zalecana dawka to 210 mg romosozumabu (podawana w dwóch podskórnych wstrzyknięciach po 105 mg) raz w miesiącu przez 12 miesięcy.</p> <p>Pacjentki powinny otrzymywać wystarczające ilości wapnia i witaminy D przed i w trakcie leczenia.</p> <p>Po zakończeniu leczenia romosozumabem zalecane jest zastosowanie leczenia antyresorpcyjnego w celu utrzymania korzyści uzyskanych w leczeniu romosozumabem przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.</p>

Źródło: ChPL Evenity (data aktualizacji: 14.08.2023 r.), wniosek refundacyjny

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Lek Evenity jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL Evenity (data aktualizacji: 14.08.2023 r.),

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Evenity nie był dotychczas oceniany w AOTMiT.

W 2018 roku w Agencji przedmiotem oceny był produkt leczniczy Forsteo (teryparatyd) w ramach zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego w procedurze importu docelowego we wskazaniu osteoporoza. Lek otrzymał wówczas pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (zlecenie nr 120/2018¹ w BIP Agencji).

Ponadto w 2016 r. przez Agencję oceniany był produkt leczniczy Prolia (denosumab) we wskazaniu: „Osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami, lub z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów”. Lek ten otrzymał wówczas negatywną opinię Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa Agencji (zlecenie nr 72/2016² w BIP Agencji).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Evenity, romosozumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 1,17 ml, GTIN: 05413787222025.: 2 300,84 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie (wg kryteriów włączenia proponowanego programu lekowego) jest zawężone w stosunku do wskazania zarejestrowanego.

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5594-120-2018-zlc> (data dostępu 21.12.2023 r.)

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4491-072-2016-zlc> (data dostępu 21.12.2023 r.)

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Evenity³ jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań.

Kryteria wnioskowanego programu lekowego zawężają populację docelową do kobiet w wieku ≥ 60 lat. Ponadto pacjentka musi spełniać jedno z poniższych szczegółowych kryteriów kwalifikacji:

- 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 oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej*.

*(kryteria włączenia do PL przedstawiono w rozdz. 3.1.1.1)

Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki wymagające kontynuacji leczenia (leczone substancjami czynnymi refundowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania), oraz ze złamaniami osteoporotycznymi, u których ze względu na stan kliniczny brak jest możliwości wyznaczenia T-score lub interpretacji tego wyniku.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Evenity ma być refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie kobiet z ciężką osteoporozą pomenopauzalną ze złamaniem (ICD-10: M80.0)” i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Evenity zakładają włączenie go do nowej grupy limitowej.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń, które są zgodne z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka

³ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evenity-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 27.12.2023 r.)

3.2. Problem zdrowotny

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.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, Osteoporoza znajduje się w kategorii zaburzeń mineralizacji i struktury kości (M80-M85) i obejmuje kody od M80 do M82. Osteoporoza pomenopauzalna ze złamaniem patologicznym klasyfikowana jest kodem M80.0.

Epidemiologia

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez grupę ekspertów Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF, International Osteoporosis Foundation) w 2019 r. na osteoporozę chorowało w Polsce 1 985 000 osób, w tym 80% stanowiły kobiety. Szacunki Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) mówią o 2 120 000 osób, z czego 80% to kobiety. Oba raporty wskazują jednocześnie, że odsetek osób otrzymujących adekwatne leczenie farmakologicznie jest bardzo mały — wynosi on około 6% wszystkich chorych według raportu NFZ i 17% kwalifikujących się do leczenia kobiet według danych IOF.

Obraz kliniczny i rokowanie

W złamaniach końców bliższych i dalszych kości długich ubytki struktury kostnej, wynikające ze zmiażdżenia kości gąbczastej, stwarzają znaczne problemy w odtworzeniu kształtu kości, stabilizacji odłamów oraz ryzyko ich wtórnego przemieszczenia. Znaczne obniżenie wytrzymałości mechanicznej kości, które powoduje techniczne trudności w zespoleniu i osłabia skuteczność zespolenia odłamów kostnych, zagraża destabilizacją i naraża chorego na reoperacje. Procesy starzenia organizmu, w tym komórek kostnych, powodują opóźnienie procesów naprawczych, co skutkuje opóźnieniem zrostu kości, jak i regeneracji tkanek miękkich, a także podatnością na powikłania ogólne oraz miejscowe.

W zależności od autorów w Polsce odnotowuje się rocznie (2017–2019) od 126 000 do 206 000 złamań niskoenergetycznych, natomiast śmiertelność w pierwszym roku po złamaniu bliższego końca kości udowej (BKKU) jest bardzo duża i sięga 30%.

Rozpoznanie

Rozpoznanie osteoporozy pierwotnej powinno być ustalone na podstawie:

- Kryteriów densytometrycznych WHO dla kobiet po menopauzie (które przyjęto także dla starszych mężczyzn), pomiar BMD techniką DXA T-score $\leq -2,5$ SD w zakresie szyjki kości udowej lub w lokalizacji alternatywnej: kręgi lędźwiowe (wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych).
- Wystąpienia złamania niskoenergetycznego u kobiet po menopauzie i u mężczyzn > 50 . rż. w lokalizacjach głównych i T-score $< -1,0$ (M80) - uwaga: w niektórych przypadkach osteoporozy nie udaje się potwierdzić pomiarem BMD. 3.
- Powyższe kryteria nie wykluczają możliwości rozpoznania osteoporozy u osób obu płci z czynnikami ryzyka w młodszych grupach wiekowych na podstawie innych kryteriów, w tym wskaźnika Z (Z-score < -2), interpretowanego jako BMD poniżej wielkości oczekiwanej dla płci i wieku.

Należy zaznaczyć, że choć stwierdzenie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka złamań za pomocą kalkulatora FRAX zarówno w wersji obecnej, jak i w przyszłości rozszerzonej sygnalizuje istnienie osteoporozy i jest przesłanką do podjęcia interwencji terapeutycznej, rekomendacje międzynarodowych ekspertów wciąż wskazują na złoty standard, jakim jest pomiar BMD techniką DXA i/lub wystąpienie złamań niskoenergetycznych.

Wg wytycznych Głuszek 2022 kryteria oceny ryzyka złamań w Polsce dla kobiet i mężczyzn > 50 . roku życia definiują bardzo wysokie ryzyko złamań gdy występuje co najmniej jedno z:

- świeże złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej w okresie < 1 roku u osoby z T-score $\leq -1,0$;
- liczne złamania główne (≥ 2);
- złamanie podczas przewlekłego podawania niektórych leków, np. glikokortykosteroidów, inhibitorów aromatazy i innych i/lub Niski T-score $< -3,0$ i/lub
- FRAX $> 15\%$ dla złamań głównych lub dla BKKU $> 4,5\%$.

Leczenie

Wszystkie osoby z podejrzeniem zwiększonego ryzyka złamań powinny być poddane badaniu przesiewowemu w celu indywidualnej oceny i określenia ryzyka jako: bardzo wysokiego, wysokiego, średniego lub niskiego, co będzie decydowało o dalszym sposobie postępowania.

Wg wytycznych Głuszko 2022: „u osób obu płci w wieku ≥ 50 . r.ż. i bez złamań niskoenergetycznych kompleksowe leczenie, w tym leczenie farmakologiczne, podejmuje się w przypadku stwierdzenia $\geq 10\%$ ryzyka złamań w lokalizacjach głównych w perspektywie 10-letniej lub $\geq 3\%$ dla BKKU i/lub stwierdzenia pomiarem DXA wskaźnika T (T-score) $\leq -2,5$ SD w zakresie BKKU lub alternatywnie w zakresie kręgów lędźwiowych. Ryzyko średnie (od 5% do $< 10\%$) jest wskazaniem do dalszej weryfikacji lekarskiej i ewentualnego leczenia. U pacjentów z niskim ryzykiem złamań (ryzyko złamań głównych wg FRAX PL $\leq 5\%$) zaleca się wdrożenie działań profilaktycznych”.

Głównym celem leczenia jest zapobieganie złamaniom. 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 (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 przebytych 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 (alendronian, ryzedronian, zoledronian),
- ranelinian strontu,
- denosumab,
- leku o działaniu anabolicznym (teryparatyd, romosozumab) 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 istotną rolę w wyborze leku odgrywają: ustalone ryzyko złamań, wskazania rejestracyjne, ewentualne przeciwwskazania, choroby współistniejące, możliwości refundacji oraz preferencje pacjentów.

[Źródła: Zalecenia PTOiTr 2022, Głuszko 2022, Szczeklik 2017]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w 2022 roku liczba pacjentek ogółem (unikalne numery PESEL) ze wskazaniem M.80.0 - osteoporoza pomenopauzalna ze złamaniem patologicznym wyniosła łącznie 31 994 pacjentki. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem

Pacjenci (unikalne numery PESEL)		Wiek	2020	2021	2022	I poł. 2023
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: M80 (wraz z podkodami), płeć: kobieta		Ogółem	97 025	10 3094	11 1760	83 907
		≥ 60 lat	90 766	96 664	10 5101	79 214
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: M80.0, płeć: kobieta		Ogółem	25 488	28 321	31 994	23 943
		≥ 60 lat	24 233	26 893	30 492	22 893
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: M80.0	oraz zrefundowano denosumab* w ciągu 365 dni od sprawozdania ww. kodu	≥ 60 lat	24 939	32 697	38 725	Bd.
	oraz zrefundowano kwas alendronowy** w ciągu 365 dni od sprawozdania ww. kodu	≥ 60 lat	12 795	18 953	19 918	Bd.
	oraz zrefundowano kwas ryzendronowy*** w ciągu 365 dni od sprawozdania ww. kodu	≥ 60 lat	3 891	3 285	3 555	Bd.

* Grupa limitowa 231.0 Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne – denosumab, kod EAN: 05909990761647

** Grupa limitowa 147.0 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfony doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy, Kody EAN: 05909990072156; 05909990623112; 05909990737673; 05909990693726; 05909990675302; 05909991081713; 05909991087418; 05909991087425; 05909991032517

*** Grupa limitowa 147.0 Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfony doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy, Kody EAN: 05909990082629; 05909990082599

Stanowiska eksperckie

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii otrzymanej przez Agencję od Prof. dr hab. n. med. Brygidy Grażyny Kwiatkowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii oszacowano obecną liczbę pacjentek w Polsce z osteoporozą pomenopauzalną spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia Evenity w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)” na ok. 2 tys. chorych. Dodatkowo Pani Profesor stwierdziła, iż w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, byłaby ona stosowana w grupie ok. 1 000-1 500 chorych rocznie. Prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński, Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii w swoim stanowisku zaznacza, że nie dysponuje danymi źródłowymi, które umożliwiłyby oszacowanie obecnej liczby chorych w Polsce, natomiast odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją jest trudny do oszacowania. Profesor Bogdan Czubak Krajowy Konsultant w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu zwrócił uwagę, że w związku z niewielkim odsetkiem rozpoznań osteoporozy, włączenia do leczenia i przede wszystkim ograniczeń programu lekowego, obecnie jest w Polsce ok. 2 000 os., z których finalnie 80-90% otrzyma lek. Ekspert nie wskazał odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych – szacunki własne

Populacja		Prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu
Pacjentki z osteoporozą ≥60 lat	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 1 700 050 ⁴	<i>Nie dysponuję danymi źródłowymi, ale na podstawie opracowania przygotowanego przez NFZ można założyć (estymacja), że chorobowość rejestrowana dla kobiet z osteoporozą > 60 r.ż. wynosiła (2018 r.) około 425 000, a faktyczna liczba chorych z osteoporozą jest zdecydowanie większa. Warto dodać, że opracowanie powstało przed pandemią wywołaną COVID-19, stąd obecne dane mogą się różnić⁵</i>	<i>W zależności od źródła od ok. 1,2 mln wg IOF do ok. 1,7 mln wg NFZ⁶</i>

⁴ Dane NFZ <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3446,nfz-o-zdrowiu-osteoporoza>

⁵ Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Osteoporoza. Warszawa, listopad 2019, ISBN: 978-83-944034-5-4

⁶ Raport NFZ <https://ezdrowie.gov.pl/porta/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-osteoporoza>
IOF <https://www.osteoporosis.foundation/scope-202>

Populacja		Prof. dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii narządu ruchu
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Okolo 4 000/100 tys. populacji ⁷	Nie dysponuję danymi źródłowymi	[nie uzupełniono]
Pacjentki z rozpoznaną osteoporozą pomenopauzalną	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 1 700 000 ⁸	Nie dysponuję danymi źródłowymi	Ok 500 tys. ⁹
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 4 000/100 tys. populacji ¹⁰	Nie dysponuję danymi źródłowymi	[nie uzupełniono]
Pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną spełniające kryteria kwalifikacji do leczenia Evenity w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”	Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 2 000 ¹¹	Nie dysponuję danymi źródłowymi	Biorąc pod uwagę wciąż niewielki odsetek rozpoznanej osteoporozy, włączenia do leczenia i przede wszystkim ograniczenia programu lekowego to ok. 2 000 os., z których finalnie 80-90% otrzyma lek ¹²
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Okolo 1 000-1 500 chorych na rok	Trudno oszacować: w przypadku leku, który byłby przepisywany na receptę, liczba chorych byłaby relatywnie duża (szacuje na 5-10% chorych z osteoporozą uwzględniając kryteria programu, tj. leczenie w grupie osób z ciężką osteoporozą. Estymację opieram na częstości występowania osteoporozy ciężkiej (14-17%) [2] i tego, że jest to praktycznie jedyny dostępny lek o działaniu anabolicznym w Polsce. W przypadku programu lekowego, liczba pacjentów będzie dużo mniejsza, ze względu na większy nakład pracy, jaką lekarz musi wykonać, aby włączyć lek u chorego. ¹³	[nie uzupełniono]

Komentarz analityków

Profesor Brygida Kwiatkowska i Profesor Jarosław Czubak oszacowali, że obecna liczba pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, które spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)” wynosi ok. 2 000. Profesor Czubak zaznaczył, że wynika to z niewielkiego odsetka rozpoznanej osteoporozy, włączenia do leczenia i przede wszystkim ograniczenia programu lekowego. Profesor oszacował, że spośród tych pacjentów około 80-90% otrzyma wnioskowaną technologię, natomiast Profesor Kwiatkowska przyjęła, że wnioskowana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją u 1 000 -1 500 pacjentek. Profesor Lewiński zadeklarował, że nie dysponuje danymi źródłowymi na podstawie, których mógłby oszacować obecna liczbę chorych w Polsce, zaznaczył jednak, że w sytuacji gdy lek dostępny byłby na receptę byłby przepisywany u 5-10% pacjentów, natomiast w sytuacji gdy będzie dostępny w programie liczba ta będzie dużo mniejsza.

Według danych NFZ w 2022 roku liczba pacjentek ogółem (unikalne numery PESEL) ze wskazaniem M.80.0 - osteoporoza pomenopauzalna ze złamaniem patologicznym wyniosła łącznie 31 994 pacjentki.

⁷ Dane NFZ <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3446,nfz-o-zdrowiu-osteoporoza>

⁸ Oszacowanie własne na podstawie danych NFZ <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3446,nfz-o-zdrowiu-osteoporoza>

⁹ „Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano, że w 2018 roku chorobowość rejestrowana wyniosła niemal 555 tys.” Raport NFZ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-osteoporoza>

¹⁰ Oszacowanie własne na podstawie danych NFZ <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3446,nfz-o-zdrowiu-osteoporoza>

¹¹ Oszacowania własne na podstawie kryteriów kwalifikacyjnych do programu lekowego

¹² Szacunki własne

¹³ Kanis i wsp.: Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporosis Int. 2020;31:1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3. Erratum in: Osteoporosis Int. 2020;31:797-798.

Dane NFZ prawdopodobnie zawyżają wnioskowaną populację, ponieważ przedstawiają wszystkie pacjentki u których kiedykolwiek sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: M80.0. Należy zaznaczyć, że nie każda pacjentka ze zdiagnozowaną osteoporozą jest leczona, a ponadto nie każda pacjentka z osteoporozą jest prawidłowo zdiagnozowana. Dane NFZ uniemożliwiają oszacowanie liczebności pacjentek ze zdiagnozowaną osteoporozą, dla których dedykowany jest wnioskowany program lekowy, ponieważ dotyczą one refundacji w szerszym wskazaniu = i nie pozwalają na wyodrębnienie pacjentek wg szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia programu lekowego.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- 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,
- 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.ese-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>,
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, <https://reumatologia.ptr.net.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne <http://ptoittr.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.12.2023 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: osteoporosis. Do analizy włączono wytyczne opublikowane w latach 2019-2023.

Odnaleziono 13 dokumentów opisujących wytyczne kliniczne dotyczące leczenia kobiet z osteoporozą po menopauzie: polskie Głuszko 2022 oraz PTOiTr 2022, kanadyjskie Osteoporosis Canada 2023, hiszpańskie SEIOMM 2022, australijskie OA 2022, brytyjskie BMS 2023, NOGG 2021, amerykańskie ACOG 2022, ACOG 2023 i AACE/ACE 2020, międzynarodowe ES 2020, szwajcarskie SVG 2020 oraz europejskie ESCEO 2019.

Większość odnalezionych wytycznych różnicuje wybór leczenia farmakologicznego od oceny ryzyka złamań związanych z osteoporozą. Najczęściej pojawiające się w wytycznych kryteria kwalifikujące pacjentki do grupy bardzo wysokiego ryzyka złamań to: niski wskaźnik BMD (T-score < -3,0) i/lub świeże złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej w okresie <1 roku i/lub dwa lub więcej złamania kręgow lub kręgu i biodra.

Wg europejskich wytycznych ESCEO 2019 kobiety w wieku powyżej 65 lat, które doświadczyły wcześniej złamań związanych z osteoporozą, należy poddać leczeniu bez konieczności dalszej oceny, a pomiar BMD może być uznawany za bardziej odpowiedni u młodszych kobiet po menopauzie.

W przypadku kobiet z bardzo wysokim ryzykiem złamań, najnowsze z odnalezionych wytycznych (Głuszko 2022, PTOiTr 2022, SEIOMM 2022, NOGG 2021, ACOG 2023, AACE/ACE 2020, ES 2020, SVGO 2020) rekomendują leki o działaniu kościotwórczym: romosozumab, teryparatyd lub abaloparatyd. Wg ekspertów z Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego leki te dają wyższy wzrost BMD i szybciej niż leki antyresorpcyjne redukują ryzyko złamania. Wg wytycznych po leczeniu anabolicznym wskazana jest kontynuacja

leczenia lekiem antyresorpcyjnym (demosumabem lub bisfosfonianami). Niektóre wytyczne zwracają uwagę, że romosozumabu nie powinno się stosować u pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

W przypadku wysokiego ryzyka złamań u kobiet z osteoporozą najczęściej zalecanymi lekami są: doustne bisfosfoniany (alendronian lub rizedronian) lub dożylny zoledronian, a także denosumab. Jako opcjonalną zaleca się również rozważyć estrogenową terapię zastępczą.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
Głuszko 2022 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie.</p> <p>Wszystkie osoby z podejrzeniem zwiększonego ryzyka złamań powinny być poddane badaniu przesiewowemu w celu indywidualnej oceny i określenia ryzyka jako: bardzo wysokiego, wysokiego, średniego lub niskiego, co będzie decydowało o dalszym sposobie postępowania.</p> <p><u>Bardzo wysokie ryzyko</u> - co najmniej jedno z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • świeże złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej w okresie <1 roku u osoby z T-score $\leq -1,0$, lub: • liczne złamania główne (≥ 2), lub: • złamanie podczas przewlekłego podawania niektórych leków, np. glikokortykosteroidów, inhibitorów aromatazy i innych, i/lub: • niski T-score $< -3,0$, i/lub: • FRAX $> 15\%$ dla złamań głównych lub dla BKKU $> 4,5\%$. <p><u>Wysokie ryzyko</u> - co najmniej jedno z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyte złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej w okresie ostatnich 2 lat, i/lub: • T-score $\leq -2,5$, i/lub: • FRAX $10-15\%$ dla złamań głównych lub dla BBKU $3-4,5\%$. <p>Zalecenia dotyczące leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Zadaniem szczególnym lekarza specjalisty zajmującego się leczeniem osteoporozy (etap II) u chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań i bez przeciwwskazań powinno być rozważenie możliwości leczenia w I linii lekami o działaniu kościotwórczym (jeśli są dostępne) lub wybór terapii alternatywnej (siła zalecenia: $8,6 \pm 1,3$ SD).</i> • <i>Leczenie farmakologiczne stanowi element kompleksowej terapii, na którą składają się: edukacja pacjenta, eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka złamań, optymalizacja diety, ustalenie podaży wapnia i witaminy D, ustalenie programu rehabilitacji oraz realizacja protokołu monitorowania leczenia (siła zalecenia: $9,4 \pm 0,8$ SD).</i> • <i>U chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań i bez przeciwwskazań rekomenduje się rozważenie możliwości leczenia w I linii lekami o działaniu kościotwórczym (jeśli są dostępne — teryparatyd lub romosozumab), a następnie zaplanowanie terapii sekwencyjnej z zastosowaniem inhibitorów resorpcji kości, ewentualnie wybór terapii alternatywnej (siła zalecenia: $8,7 \pm 0,8$ SD).</i> • <i>Bisfosfoniany (BF) doustne są najdłużej i najczęściej w I linii leczenia stosowanymi lekami antyresorpcyjnymi, o potwierdzonym działaniu przeciwzłamaniowym w zakresie kręgow, BKKU i w innych lokalizacjach pozakręgowych. Bisfosfoniany dożylnie stosowane są zwykle u chorych, u których podawanie leków drogą doustną jest przeciwwskazane, lub gdy istnieją wskazania szczególne, np. w przypadku świeżego złamania BKKU (kwas zoledronowy). Warunkiem skuteczności leczenia jest wyrównanie bilansu wapniowo-fosforanowego oraz uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia $25(OH)D$ w surowicy (siła zalecenia: $9,1 \pm 1,2$ SD).</i> • <i>Denosumab może być podawany u kobiet i mężczyzn z osteoporozą zarówno jako lek I, jak i II linii po innym leczeniu, zwłaszcza w przypadku braku tolerancji leków doustnych, a także w terapii sekwencyjnej, czyli po leku anabolicznym. Efekt przeciwzłamaniowy denosumabu potwierdzono w zakresie kręgow, BKKU i w lokalizacjach pozakręgowych. Podobnie jak w przypadku BF, warunkiem optymalnej skuteczności jest wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz uzyskanie stężenia $25(OH)D$ w surowicy w zakresie referencyjnym. Nie ma przeciwwskazań do podawania denosumabu w niewydolności nerek (siła zalecenia: $9,0 \pm 1,0$ SD).</i> • <i>Ze względu na dużą skuteczność leczenia i systematyczne zwiększenie BMD w ciągu terapii przed podaniem denosumabu należy wyrównać stężenie witaminy D i następnie je monitorować oraz oznaczyć stężenie wapnia w surowicy, by zapobiegać hipokalcemii. Leczenia denosumabem zasadniczo nie należy przerywać. W przypadku wstrzymania terapii denosumabem (z różnych przyczyn) optymalnym czasem podania bisfosfonianu doustnego lub kwasu zoledronowego jest 6 miesięcy po ostatniej iniekcji denosumabu (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,1$ SD).</i> • <i>Teryparatyd (rekombinowany ludzki PTH1-34) i abaloparatyd [zmodyfikowany peptyd 1-34 podobny do parathormonu — w UE niezarejestrowany] to leki o działaniu anabolicznym zalecane w terapii</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>osteoporozy u kobiet i mężczyzn z bardzo wysokim ryzykiem złamań oraz w osteoporozie zaawansowanej ze złamaniami, przy braku skuteczności innych leków. Teryparatyd został zarejestrowany także do leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami. Teryparatyd redukuje ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych (ale nie złamań BKKU). Maksymalny czas podawania to 24 miesiące. Przed włączeniem leczenia wskazana jest kontrola stężenia wapnia, aktywności fosfatazy zasadowej, stężenia parathormonu i 25(OH)D (siła zalecenia: 8,7 ± 1,2 SD).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Romosozumab to lek biologiczny o działaniu anabolicznym stosowany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Potwierdzono jego działanie przeciwzłamaniowe w zakresie kręgow, a w leczeniu sekwenyjnym — w lokalizacjach pozakręgowych i BKKU. Zalecany jest szczególnie w leczeniu I rzutu u pacjentek z bardzo wysokim ryzykiem złamań. Nie jest obecnie (na rok 2022) zarejestrowany do leczenia osteoporozy u mężczyzn (siła zalecenia: 8,7 ± 1,0 SD). • Romosozumab ze względu na dużą skuteczność przeciwzłamaniową może być stosowany u pacjentów leczonych wcześniej bisfosfonianami, zwłaszcza tych, u których doszło do złamań podczas terapii, choć czas trwania poprzedniego leczenia może niekorzystnie wpływać na jego skuteczność. Po roku leczenia romosozumabem wskazana jest kontynuacja leczenia lekiem antyresorpcyjnym (denosumab, bisfosfoniany). Nie powinno się stosować romosozumabu u pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (siła zalecenia: 8,5 ± 1,0 SD). <p>Brak wyjaśnienia siły rekomendacji i brak informacji nt. poziomu dowodów.</p>
<p>PTOITr 2022 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zasad postępowania u chorych ze złamaniami osteoporotycznymi.</p> <p>Stwierdzenie złamania niskoenergetycznego u kobiet po 50 r.ż. oznacza rozpoznanie osteoporozy z niewielkimi wyjątkami (złamaniami patologicznymi). U osób ze złamaniem niskoenergetycznym zalecane jest badanie densytometryczne w celu kwalifikacji chorego do terapii antyresorpcyjnej, która jest skuteczna przy T-score poniżej -2.5. Każde świeże złamanie (w ciągu ostatnich 1-2 lat) kwalifikuje chorego do grupy bardzo wysokiego ryzyka.</p> <p>Decyzję terapeutyczną opiera się na nowej klasyfikacji ryzyka złamania przyjętej w 2020 r., która dzieli je na ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko złamania: suplementacja witaminą D i Ca, rozważyć SERM, HTZ, zapobieganie upadkom. • Wysokie ryzyko złamania: suplementacja witaminą D i Ca, leczenie antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab), zapobieganie upadkom. • Bardzo wysokie ryzyko złamania: suplementacja witaminą D i Ca, leki anaboliczne (wg kolejności wprowadzenia do lecznictwa): teryparatyd, abaloparatyd, romosozumab przez 12 miesięcy i kontynuacja lekami antyresorpcyjnymi, zapobieganie upadkom. <p>Autorzy wytycznych podkreślają, że w grupie bardzo wysokiego ryzyka zalecane są leki anaboliczne bowiem dają wyższy wzrost BMD i szybciej niż leki antyresorpcyjne redukują ryzyko złamania. Wg wytycznych wykazano, że romosozumab jest obecnie najskuteczniejszy w zapobieganiu ponownemu złamaniu. W badaniach wykazano większy wzrost BMD, a w badaniach head to head z alendronianem – wyższą skuteczność w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa oraz pozakręgowym, włączając tu również złamanie bliższego końca kości udowej. Romosozumab stosowany jest maksymalnie przez 12 miesięcy, a po tym czasie konieczne jest włączenie środków antyresorpcyjnych.</p> <p>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów.</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>ACOG 2022/2023 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozowania, profilaktyki i leczenia osteoporozy.</p> <p>Leczenie zalecane jest u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, u których występuje którykolwiek z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wynik T wynoszący -2,5 lub mniej, dla biodra, kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej lub dalszej części kości promieniowej; • Historia złamań, w tym przypadkowe lub bezobjawowe złamanie kręgow; • Wynik T w zakresie od -1,0 do -2,5 i zwiększone ryzyko złamania określone na podstawie narzędzia oceny ryzyka złamania FRAX. <p><u>Zalecenia farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisfosfoniany (doustne: alendronian, ibandronian rizedronian oraz dożylny zoledronian) są preferowaną terapią pierwszego rzutu w leczeniu osteoporozy. Ponieważ długotrwałe stosowanie bisfosfonianów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamania kości udowej i możliwej martwicy kości szczęki, zaleca się zaprzestanie leczenia po pięciu latach leczenia doustnego lub trzech latach leczenia dożylnego. U pacjentów z wysokim ryzykiem złamania początkowe leczenie może trwać dłużej (do 10 lat w przypadku doustnych bisfosfonianów i do sześciu lat w przypadku kwasu zoledronowego). • U chorych nietolerancją bisfosfonianów (ze względu na działania niepożądane lub zmniejszoną czynność nerek) oraz u pacjentów z rakiem piersi o wysokim ryzyku złamań należy zastosować denosumab. W przypadku denosumabu nie ma konieczności przerywania leczenia, ale po jego zaprzestaniu konieczne jest rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami, aby uniknąć utraty gęstości kości. • W przypadku konieczności zastosowania leczenia zmniejszającego ryzyko raka piersi można zastosować doustny raloksyfen. • U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem złamania (T-score wynoszącym -3,0 lub mniej lub z wieloma czynnikami ryzyka) należy rozważyć terapię teryparatydem lub abaloparatydem.

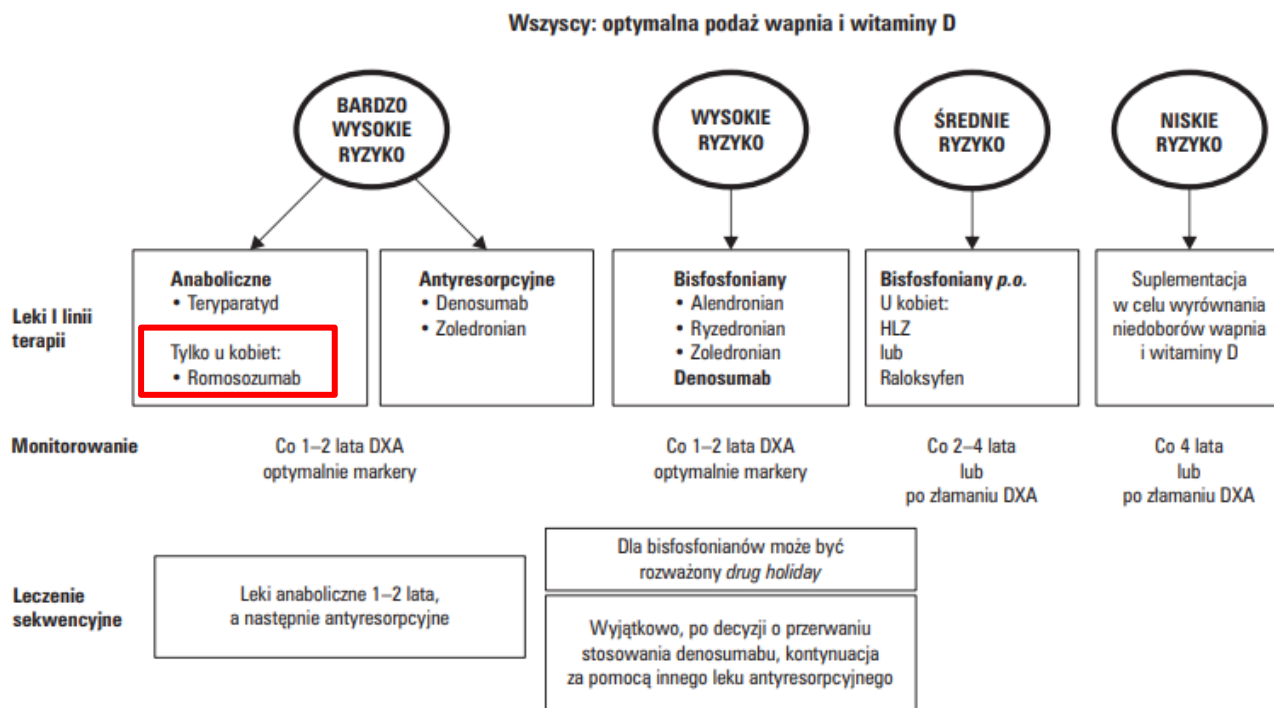
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> U kobiet z pomenopauzalną osteoporozą oraz bardzo wysokim ryzykiem złamania lub w przypadku nieskuteczności innych opcji terapeutycznych należy zastosować romosozumabu. <p>W wytycznych zawarto informację, iż Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) umieściła ostrzeżenie dotyczące stosowania romosozumabu u pacjentów z udarem lub zawałem mięśnia sercowego (może on zwiększać ryzyko udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego lub śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych).</p> <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>
Osteoporosis Canada 2023 (Kanada)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia osteoporozy i zapobiegania złamaniom.</p> <p><u>Zalecenia farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku rozpoczęcia farmakoterapii zalecane są bisfosfoniary (alendronian, rizedronian lub kwas zoledronowy). Preferowane mogą być doustne bisfosfoniary, ponieważ koszty i dostęp do ośrodka infuzyjnego mogą stanowić barierę dla kwasu zoledronowego [Silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody]. W przypadku kobiet po menopauzie w wieku < 60 lat lub w ciągu 10 lat od menopauzy rozpoczynających farmakoterapię, dla których priorytetem jest złagodzenie objawów menopauzy, sugerowana jest hormonalna terapia menopauzalna jako alternatywa dla terapii bisfosfoniarami [Zalecenie warunkowe; dowody o umiarkowanej jakości]. Chorym spełniającym kryteria rozpoczęcia farmakoterapii, u których występują przeciwwskazania wobec bisfosfoniarów, rekomendowany jest denosumab (konieczna jest dokładna ocena wskazań ze względu na ryzyko szybkiej utraty masy kostnej i złamań kręgow w przypadku opóźnionego podania lub zaprzestania stosowania denosumabu). Denosumab może być preferowany w przypadku dużego obciążenia lekami doustnymi, nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, przeciwwskazań do doustnych bisfosfoniarów lub barier w dostępie do dożylnego kwasu zoledronowego [Zalecenie warunkowe; dowody o wysokiej jakości (kobiety), dowody o umiarkowanej jakości (mężczyźni)]. W przypadku osób, które przebyły niedawno ciężkie złamanie kręgu lub > 1 złamanie kręgu oraz wskaźnik T-score $\leq -2,5$, sugerujemy zasięgnięcie porady konsultanta specjalizującego się w osteoporozie w sprawie leczenia anabolicznego (teryparatyd lub romosozumab) [Zalecenie warunkowe; dowody o wysokiej jakości (kobiety), dowody o umiarkowanej jakości (mężczyźni)]. <p>W przypadku kobiet po menopauzie rozpoczynających farmakoterapię, które mają przeciwwskazania, znaczną nietolerancję lub które nie chcą przyjmować innych sugerowanych terapii, rekomendowany jest raloksyfen wobec braku leczenia (raloksyfen powinien być stosowany wyłącznie u osób, u których nie występuje wysokie ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej) [Zalecenie warunkowe; dowody o umiarkowanej jakości].</p>
BMS 2023 (Wlk. Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa i biodra oraz innych złamań osteoporotycznych. Estrogen pozostaje leczeniem z wyboru w profilaktyce osteoporozy u młodszych kobiet w okresie menopauzy. Jest to szczególnie ważne u osób z przedwczesną niewydolnością jajników. Należy ją również rozważyć w profilaktyce osteoporozy u kobiet w wieku powyżej 60 lat, które w okresie menopauzy nadal odnoszą korzyści z HTZ. Bisfosfoniary są skuteczne w leczeniu rozwiniętej osteoporozy, redukując złamania kręgosłupa i biodra. Bisfosfoniary charakteryzują się bardzo długim czasem retencji w szkielecie, dlatego należy je stosować ostrożnie u młodszych kobiet po menopauzie (np. poniżej 65. roku życia). Denosumab jest skuteczną metodą leczenia złamań kręgosłupa i biodra u kobiet z osteoporozą. Denosumabu należy unikać u kobiet ze zwiększoną podatnością na infekcje. Po odstawieniu denosumabu może wystąpić zwiększone ryzyko złamań. Zapewnienie odpowiedniej dawki wapnia i witaminy D w diecie lub w formie suplementów jest częścią leczenia osteoporozy. <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>
SEIOMM 2022 (Hiszpania)	<p>Wytyczne dotyczą praktyki klinicznej w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, osteoporozy wywołanej glikokortykosteroidami i osteoporozy u mężczyzn.</p> <p>Rozpoznanie osteoporozy ustala się na podstawie wyniku BMD T < -2,5 w dowolnej z następujących lokalizacji: kręgosłup lędźwiowy, całe biodro lub szyjka kości udowej. Ciężką osteoporozę diagnozuje się w przypadku T < -2,5 i jednoczesnego wystąpienia złamań.</p> <p><u>Leczeni powinni być pacjenci z poniższymi objawami:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Jedno lub więcej złamań kruchych, zwłaszcza kręgow, biodra, kości ramiennej i miednicy (niezależnie od BMD). Wynik BMD T < -2,5 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej lub całym biodrze. BMD w zakresie T < -1 i > -2,49 (szczególnie jeśli T < -2,0) wraz z czynnikami silnie związanymi z ryzykiem złamania (np. hipogonadyzm lub wczesna menopauza, leczenie glikokortykosteroidami lub antyestrogenami). <p><u>Zalecenia farmakologiczne:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni lekami na osteoporozę powinni spożywać odpowiednią ilość wapnia i witaminy D (zalecana dawka witaminy D wynosi 800–1200 IU/d, a spożycie wapnia powinno wynosić 1000–1200 mg/dzień). • U chorych z wysokim ryzykiem złamań wskazane są alendronian, rizedronian, zoledronian i denosumab. • U chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań (2 lub więcej złamań kręgow lub kręgu i biodra lub bardzo niska wartość BMD (T < -3,5); lub złamanie kręgu lub biodra wraz z T < -3,0) rekomendowane są leki kościotwórcze (teryparatyd, romosozumab). Mogą zaistnieć sytuacje trudne do usystematyzowania, w których czynniki kliniczne determinują bardzo duże ryzyko złamania i wymagają indywidualnego rozważenia. • Kalcytonina, ranelinian strontu, paratormon, izoflawony, fitoestrogeny i tibolon nie są wskazane w leczeniu osteoporozy. Tiazdy można stosować w celu kontrolowania hiperkalciurii. • Terapia estrogenowa skutecznie zapobiega złamaniom, ale możliwe skutki uboczne uniemożliwiają zalecenie jej jako metody leczenia osteoporozy, z wyjątkiem przypadków wczesnej menopauzy lub gdy nie są dostępne inne alternatywy. <p>Romosozumab, według metaanaliz, zmniejsza ryzyko złamań kręgow (o 66-73%), pozakręgowych (33%) i biodra (56%). U kobiet z ciężką osteoporozą lek wykazał dodatkowe korzyści kliniczne w porównaniu z alendronianem (badanie Saag 2017). Romosozumab jest na ogół dobrze tolerowany; jednakże w niektórych badaniach opisano niewielki wzrost częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych (1,3% vs 0,9%); dlatego jest przeciwwskazany u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego lub incydemem mózgowo-naczyniowym w wywiadzie i należy go dokładnie rozważyć u osób z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego</p> <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i></p>
<p style="text-align: center;">OA 2022 (Australia)</p>	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki, diagnostyki i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn po 50. roku życia.</p> <p><u>Zalecenia farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć leczenie bisfosfonianami w ramach pierwotnej profilaktyki złamań kręgow u kobiet z osteopenią, które są co najmniej 10 lat po menopauzie [C]. • Terapia bisfosfonianami (alendronian, rizedronian lub kwas zoledronowy) jest zalecana w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i pozakręgow u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 50 lat, obciążonych wysokim ryzykiem złamań (osoby z osteoporozą według kryteriów BMD lub po przebytych minimalnym urazie) [A]. • Denosumab jest zalecany w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamania po minimalnym urazie. [A]. • Należy rozważyć estrogenową terapię zastępczą, aby zmniejszyć ryzyko złamań u kobiet po menopauzie. Nie zaleca się długotrwałego stosowania [A]. • Należy rozważyć selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM) jako opcję leczenia kobiet po menopauzie chorych na osteoporozę, u których złamanie kręgow są uważane za główne ryzyko osteoporozy (na podstawie niskiego BMD kręgosłupa i/lub istniejącego złamania kręgow) i gdzie inne leki są źle tolerowane. SERM mogą być szczególnie przydatne u młodszych kobiet po menopauzie, zagrożonych złamaniem kręgow, i u których w przeszłości lub w rodzinie występował rak piersi [A]. • Leczenie teryparatydem zaleca się w celu zmniejszenia ryzyka złamań u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku powyżej 50 lat z osteoporozą, u których doszło do kolejnego złamania w trakcie leczenia przeciwresorpcyjnego lub u których leczenie przeciwresorpcyjne jest przeciwwskazane [A]. • Ranelinian strontu w dawce 2g na dobę jest skuteczną opcją drugiego rzutu w zmniejszaniu ryzyka dalszych złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie z częstymi złamaniami. Nie powinien być stosowany u pacjentów z występującą w przeszłości lub klinicznie czynną chorobą układu krążenia lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy inne leki stosowane w leczeniu osteoporozy są nieodpowiednie [A]. <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – Można zaufać materiałom dowodowym, które będą odzwierciedlały praktykę kliniczną</i></p> <p><i>C – Materiał dowodowy w pewnym stopniu potwierdza zalecenia, należy jednak zachować ostrożność podczas ich stosowania</i></p>
<p style="text-align: center;">NOGG 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki, diagnostyki i leczenia osteoporozy.</p> <p>Ocenę FRAX należy przeprowadzić u każdej kobiety po menopauzie i u mężczyzn w wieku ≥50 lat, z klinicznym czynnikiem ryzyka złamania z powodu łamliwości, w celu ustalenia pomiaru BMD i szybkiego skierowania na leczenie jeśli jest to wskazane (silna rekomendacja). Należy wziąć pod uwagę, że istnieje wiele dodatkowych klinicznych czynników ryzyka złamań, które nie są uwzględnione w FRAX.</p> <p>Ocena ryzyka złamania, przydatność i preferencje pacjenta oraz opłacalność powinny decydować o wyborze leczenia farmakologicznego.</p> <p><u>Zalecenia farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U większości osób narażonych na ryzyko złamań leczenie antyresorpcyjne jest metodą pierwszego rzutu. Zalecane są doustne bisfosfoniany (alendronian lub rizedronian) lub dożylny zoledronian jako najbardziej opłacalne interwencje. Alternatywne opcje obejmują denosumab, ibandronian, hormonalną terapię zastępczą, raloksyfen i ranelinian strontu (silna rekomendacja).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku złamaniu biodra jako opcję leczenia pierwszego rzutu zalecany jest dożylny zoledronian (silna rekomendacja). • Należy unikać nieplanowanego odstawiania denosumabu, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka złamania kręgow (nie wolno go przerywać bez rozważenia alternatywnej terapii). W przypadku przerwania leczenia denosumabem zaleca się dożylny wlew zoledronianu 6 miesięcy po ostatnim wstrzyknięciu denosumabu (silna rekomendacja). • Należy rozważyć teryparatyd lub romosozumab jako opcję leczenia pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z bardzo wysokim ryzykiem złamań, zwłaszcza u kobiet ze złamaniami kręgow (warunkowa rekomendacja). • Jako opcje leczenia drugiego rzutu należy rozważyć teryparatyd u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku 50 lat i starszych oraz romosozumab u kobiet po menopauzie, które nie tolerują leczenia bisfosfonianami, zwłaszcza u osób ze złamaniami kręgow (warunkowa rekomendacja). • Po wskazanym czasie leczenia teryparatydem lub romosozumabem (odpowiednio 24 lub 12 miesięcy) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie alendronianem, zoledronianem lub denosumabem (silna rekomendacja). • Należy rozważyć raloksyfen jako opcję leczenia uzupełniającego po leku anabolicznym u kobiet (warunkowa rekomendacja). • Jeżeli inne metody leczenia przeciwresorpcyjnego i anabolicznego są przeciwwskazane lub nietolerowane, można stosować ranelinian strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i u mężczyzn z ciężką osteoporozą, pod warunkiem rozważenia stosunku korzyści do ryzyka w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych (silna rekomendacja). • W przypadku ryzyka niskiego poziomu wapnia i/lub niedoboru witaminy D należy rozważyć suplementację wapniem i/lub witaminą D jako uzupełnienie leczenia lekami przeciw osteoporozie (silna rekomendacja). • Leczenie romosozumabem, powoduje szybką i większą redukcję ryzyka złamań w porównaniu z alendronianem (Poziom dowodów Ib). <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>Silna – większość pacjentów powinna otrzymać taką interwencję;</i> <i>Warunkowa – zalecenie warunkowe, należy wziąć pod uwagę preferencje pacjentów.</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>Ib – pojedyncze RCT (z wąskimi przedziałami ufności).</i></p>
<p>AACE/ACE 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie</p> <p>Do grupy pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem złamań wytyczne zaliczają chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy niedawno doznali złamań (w ciągu ostatnich 12 miesięcy) podczas stosowania zatwierdzonej terapii osteoporozy (lub złamań mnogich), • którzy doznali złamań podczas przyjmowania leków powodujących uszkodzenie układu kostnego (np. długoterminowego przyjmowania glikokortykosteroidów), • z bardzo niskim wskaźnikiem T (mniejszym niż -3,0), • z wysokim ryzykiem upadków lub z urazowymi upadkami w przeszłości oraz • z bardzo wysokim prawdopodobieństwem złamania według FRAX (np. duże złamanie osteoporotyczne > 30%, złamanie szyjki kości udowej > 4,5%) lub innego algorytmu ryzyka. <p>Za grupę wysokiego ryzyka należy uznać pacjentów, u których zdiagnozowano osteoporozę, ale u których ryzyko złamań nie jest bardzo wysokie, jak zdefiniowano powyżej.</p> <p><u>Zalecenia farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zatwierdzone leki skutecznie ograniczające złamania biodra, kości pozakręgowych i kręgosłupa, w tym alendronian, denosumab, ryzedronian i zoledronian, są odpowiednie jako leczenie początkowe u większości pacjentów z osteoporozą i wysokim ryzykiem złamań [A, 1]; • Abaloparatyd, denosumab, romosozumab, teryparatyd i zoledronian należy rozważyć u pacjentów, którzy nie mogą stosować leczenia doustnego, oraz jako terapię początkową u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem złamań [A, 1]; • W niektórych przypadkach u pacjentów wymagających leków o skuteczności specyficznej dla kręgosłupa, ibandronian lub raloksyfen mogą być odpowiednią terapią początkową [B, 1]; • Leczenie romosozumabem należy ograniczyć do 1 roku, a następnie zastosować lek przeznaczony do długotrwałego stosowania, taki jak bisfosfonian lub denosumab [A, 1]; <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>A - bardzo silna rekomendacja;</i> <i>B – silna rekomendacja;</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>1 – Metaanalizy randomizowanych, kontrolowanych badań lub badania RCT</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p align="center">ES 2020 (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie</p> <p>Leczenie farmakologiczne zalecane jest u kobiet po menopauzie, obciążonych co najmniej wysokim ryzykiem złamań, zwłaszcza u tych, które niedawno przebyły złamanie (ponieważ korzyści przewyższają ryzyko).</p> <p><u>Zalecenia farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U kobiet, obciążonych wysokim ryzykiem złamań, zalecane jest wstępne leczenie bisfosfonianami (alendronian, rizedronian, kwas zoledronowy i ibandronian) w celu zmniejszenia ryzyka złamań [1, IV]; • U kobiet obciążonych wysokim ryzykiem złamań osteoporotycznych zalecamy stosowanie denosumabu jako alternatywnego leczenia początkowego [1, IV]; • U kobiet obciążonych bardzo wysokim ryzykiem złamań, np. u kobiet z ciężkimi lub mnogimi złamaniami kręgow, zalecamy leczenie teryparatydem lub abalparatydem przez okres do 2 lat w celu zmniejszenia częstości złamań kręgow i pozakręgow [1, III]; • U kobiet obciążonych bardzo wysokim ryzykiem złamań, np. u kobiet z ciężką osteoporozą (tj. z niskim wskaźnikiem T-score < -2,5 i złamaniami) lub z mnogimi złamaniami kręgow, zalecamy leczenie romosozumabem przez okres do 1 roku, w celu zmniejszenia uszkodzeń kręgow, biodra i złamania pozakręgowe (nie należy rozważać stosowania romosozumabu u kobiet z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i udaru mózgu do czasu przeprowadzenia dalszych badań dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z tym leczeniem) [1, III]; • U kobiet po menopauzie chorych na osteoporozę, które ukończyły cykl leczenia romosozumabem, zalecamy leczenie lekami antyresorpcyjnymi [1, III]; <p><i>Siła rekomendacji oraz poziom dowodów:</i> Rekomendacje zostały stworzone w oparciu o metodologię Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).</p>
<p align="center">SVGO 2020 (Szwajcaria)</p>	<p>Wytyczne leczenia osteoporozy w zależności od ryzyka złamania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z grupy bezpośredniego/bardzo wysokiego ryzyka złamania kręgu zaleca się stosowanie teryparatydu przez 18–24 miesięcy (przy braku formalnych przeciwwskazań, takich jak niedawny nowotwór/radioterapia kości), a następnie podanie leku przeciwresorpcyjnego (bisfosfonian lub denosumab); • U pacjentów z grupy bezpośredniego/bardzo wysokiego ryzyka złamania szyjki kości udowej zaleca się stosowanie zoledronianu raz w roku, jeśli czynność nerek nie jest zaburzona (klirens kreatyniny >35 ml/min). Alternatywnie należy rozważyć denosumab; • U wszystkich pacjentów z grupy bezpośredniego/bardzo wysokiego ryzyka zaleca się również romosozumab jako terapię pierwszego rzutu przez 1 rok, a następnie lek przeciwresorpcyjny (bisfosfonian lub denosumab), potencjalnie wykluczając pacjentów z niedawnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i/lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; • U pacjentów wysokiego ryzyka, w tym przyjmujących glikokortykosteroidy, inhibitory aromatazy lub terapię supresyjną androgenów, zaleca się stosowanie silnego leku przeciwresorpcyjnego (należy pamiętać, że denosumab nie jest zatwierdzony do stosowania w leczeniu osteoporozy wywołanej glukokortykoidami). Alternatywnie można rozważyć teryparatyd w przypadku złamania kręgu lub T-score kręgosłupa <-3,5 (biorąc pod uwagę przeciwwskazania do stosowania teryparatydu u niektórych pacjentów chorych na raka); <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów</i></p>
<p align="center">ESCEO 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie.</p> <p><u>Zalecenia farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W większości przypadków jako leczenie początkowe można zastosować doustne bisfosfoniany (alendronian, rizedronian i ibandronian). U kobiet nietolerujących doustnych bisfosfonianów (lub u tych, u których są one przeciwwskazane), odpowiednią alternatywą są dożylny bisfosfoniany lub denosumab, z raloksyfenem lub hormonoterapią menopauzalną jako opcjami dodatkowymi. Teryparatyd jest preferowany u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań. • Należy dokonać przeglądu leczenia po 3–5 latach leczenia bisfosfonianami. Ryzyko złamania należy ponownie ocenić po wystąpieniu nowego złamania, niezależnie od tego, kiedy ono nastąpi. Ryzyko nowych złamań klinicznych i kręgow wzrasta u pacjentów, którzy przerywają leczenie. • Zaprzestanie leczenia denosumabem wiąże się ze zwiększeniem częstości złamań kręgow. Po odstawieniu denosumabu można rozważyć leczenie bisfosfonianami. • Jest niewiele dowodów pozwalających na podjęcie decyzji dotyczącej leczenia trwającego dłużej niż 10 lat, a możliwości postępowania u takich pacjentów należy rozpatrywać indywidualnie. <p><u>Inne zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku powyżej 65 lat, które doświadczyły wcześniej złamań związanych z kruchością kości, należy uwzględnić w leczeniu bez konieczności dalszej oceny. Pomiar BMD może być uznawany za bardziej odpowiedni u młodszych kobiet po menopauzie. <p><i>Brak informacji nt. siły rekomendacji i poziomu dowodów</i></p>

skrót: BKKU - złamanie bliższego końca kości udowej, FRAX — narzędzie oceny ryzyka złamania (Fracture Risk Assessment Tool),



Rysunek 1. Schemat m leczenia osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet i osteoporozy u mężczyzn > 50. roku życia w zależności od stopnia ryzyka złamań (Głuszko 2022)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano trzy opinie od ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej interwencji, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Profesor dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Profesor dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Profesor dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w ortopedii i traumatologii narządu ruchu
<p>Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują.</p>	<p>Aktualnie w Polsce nie są refundowane żadne leki anaboliczne, które powinny być stosowane w wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Teryparatyd był stosowany u kilku chorych Evenity stosowany u około 760 chorych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Bisfosfoniary – aktualnie stosowane u około 20% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: bez zmian – technologia najtańsza, najskuteczniejsza Leki antyresorpcyjne – aktualnie stosowane u około 5% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: bez zmian – technologia najskuteczniejsza <p>Leki anaboliczne, w tym romosozumab powinien być stosowany tylko u chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań przez rok, a następnie powinny być kontynuowane leki antyresorpcyjne: bisfosfoniary, denosumab¹⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> Alendronian – aktualnie stosowany: najczęściej (nie potrafię oszacować, brak danych źródłowych), w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: Nie umiem oszacować – technologia najtańsza, Lek o udokumentowanym skutecznym wpływie na zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych Ibandronian – aktualnie stosowany często (nie potrafię oszacować, brak danych źródłowych), w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: Nie umiem oszacować – Lek o udokumentowanym skutecznym wpływie na zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych Ryzedronian – aktualnie stosowany rzadko (nie potrafię oszacować, brak danych źródłowych), w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: Nie umiem oszacować – Lek o udokumentowanym skutecznym wpływie na zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych Denosumab – aktualnie stosowany często/rzadko (nie potrafię oszacować, brak danych źródłowych), w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: Nie umiem 	<ul style="list-style-type: none"> Denosumab – aktualnie stosowany u 30-40% pacjentów, technologia najskuteczniejsza bisfosfoniary – aktualnie stosowany u 60-70% pacjentów, technologia najtańsza

¹⁴ 1.Głuszko P i inni. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2022. Endokrynologia Polska. 2023; 74(1):1-36

2.Mazurek T i inni. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja. 2022; 4(8): 24

3.Morin SN et al. Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update. CMAJ. 2023; 195 (39):E 1333-1348

4.Castaneda S et al. Position of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Spanish for Bone Research and Mineral Metabolism (SEIOMM) on romosozumab. Rheumatol Clin. 2022; in press

5.Kanis JA et al. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines. Osteoporosis International. Doi; 10.1007/s00198-021-05942-2

6.Shoback D et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(3): 1-8

7.Camacho PM et al. American association of clinical endocrinologists/American College of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2020 update. Endocrine Practice. 2020; 26(5)

Ekspert	Profesor dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Profesor dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Profesor dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w ortopedii i traumatologii narządu ruchu
		<p>oszacować – technologia najskuteczniejsza, Lek o udokumentowanym skutecznym wpływie na zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> Zolendronian – aktualnie stosowany rzadko (nie potrafię oszacować, brak danych źródłowych), w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: Nie umiem oszacować – Lek o udokumentowanym skutecznym wpływie na zmniejszenie ryzyka złamań osteoporotycznych Potrzeba podania dożylnego (ograniczona dostępność) 	
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji profilaktyki?</p>	<p>Mała skuteczność w zmniejszeniu ryzyka złamań i kolejnych złamań u kobiet w grupie wysokiego ryzyka</p>	<p>Głównym problemem związanym ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych jest to, że dostępne leki działają tylko antyresorpcyjnie. U większości chorych, ten mechanizm działania stosowanych leków jest efektywny, ale w przypadku osteoporozy szczególnie ciężkiej, wskazane byłoby leczenie lekami anabolicznymi, których dostępność jest bardzo mocno ograniczona (teryparatyd – brak rejestracji w Polsce, romosozumab – lek dostępny; leczenie w obu przypadkach jest drogie).</p>	<p>Działają one jedynie antyresorpcyjnie, a w rzeczywistości potrzebujemy odbudowania kości – co jest szczególnie istotne dla nas ortopedów. Inne problemy to: działania niepożądane związane ze stosowaniem bisfosfonianów, niższa skuteczność obecnych leków w porównaniu z zastosowaniem terapii sekwencyjnej z użyciem romosozumabu.</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Wczesne wykrywanie osteoporozy; Leczenie wszystkich chorych z osteoporozą; Refundacja wnioskowanej technologii - co przełoży się na zmniejszone ryzyko złamań i zgonów. W grupie chorych kobiet w wieku 80 lat i więcej umiera 40% kobiet w pierwszym roku po endoprotezoplastyce stawu biodrowego wykonanej z powodu złamaniaiskoenergetycznego, czyli osteoporotycznego.</p>	<p>Większa dostępność leków o działaniu anabolicznym (kościotwórczym) dałoby szansę na „odbudowanie” utraconej przez chorobę kości. Leki antyresorpcyjne, co do zasady, stabilizują stan kości, wzmacniają kośćciec, ale nie regenerują go. Dlatego dostęp do terapii anabolicznych byłby istotnym przełomem w leczeniu osteoporozy w Polsce.</p>	<p>Większa liczba ośrodków zajmujących się leczeniem osteoporozy, ale również właśnie dostępność leków anabolicznych takich jak romosozumab</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Evenity w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Nie widzę żadnych nadużyć/niewłaściwego zastosowania.</p>	<p>Nie widzę istotnego ryzyka nadużyć. Uwzględniając patogenezę choroby, przed wdrożeniem leczenia, należy duży nacisk położyć na wykluczenie wtórnych przyczyn osteoporozy tj. głównie zaburzeń endokrynologicznych oraz skorygować/wyleczyć ewentualną hipokalcemię</p>	<p>Nie widzę. Terapia trwa tylko 12 miesięcy a populacja jest wąska</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze</p>	<p>Kobiety po menopauzie z bardzo wysokim ryzykiem złamania osteoporotycznego</p>	<p>Badania nad lekiem dotyczą głównie kobiet. Wydaje się, że większe korzyści z leczenia odniosą ci chorzy, którzy mają ciężką osteoporozę (szczególnie powikłaną złamaniami). W tej grupie należy uwzględnić także osoby, u których np.</p>	<p>W grupie pacjentów o bardzo wysokim ryzyku złamań sklasyfikowanym w oparciu o zalecenia polskie i międzynarodowe – lek ma udowodnioną skuteczność także w najcięższych złamaniach.</p>

Ekspert	Profesor dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Profesor dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Profesor dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w ortopedii i traumatologii narządu ruchu
stosowania ocenianej technologii?		<i>choroba endokrynologiczna (np. ciężka nadczynność tarczycy lub inne) doprowadziła do znacznej utraty BMD i osteoporozy, jednak choroba podstawowa została trwale wyleczona (np. leczeniem operacyjnym). Chorzy Ci powinni otrzymać leczenie anaboliczne, uzupełnione po pewnym czasie leczeniem antyresorpcyjnym.</i>	
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Mężczyźni i chorzy na osteoporozę posterydową.</i>	<i>Pacjenci z ciężką osteoporozą wtórną, niezdiagnozowaną lub niewłaściwie leczoną. Oczywiście w przypadkach, w których nie da się usunąć czynnika sprawczego (np. zespoły złego wchłaniania, przewlekła steroidoterpia) włączenie leku jest zasadne, ale jego skuteczność może być mniejsza/inna.</i>	<i>Brak do tej pory danych na stosowanie romosozumabu np. u mężczyzn oraz w osteoporozie posterydowej; Nie powinno się stosować romosozumabu u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo – naczyniowym.</i>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie widzę żadnych problemów.</i>	<i>Pacjenci z ciężką osteoporozą wtórną, niezdiagnozowaną lub niewłaściwie leczoną. Oczywiście w przypadkach, w których nie da się usunąć czynnika sprawczego (np. zespoły złego wchłaniania, przewlekła steroidoterpia) włączenie leku jest zasadne, ale jego skuteczność może być mniejsza/inna.</i>	<i>Nie dostrzegam – być może jednym z nich będzie to, że proponowane wskazanie refundacyjne jest bardzo zawężone pod względem wskazania rejestracyjnego i wytycznych klinicznych, więc część pacjentek, która kwalifikowałaby się do leczenia romosozumabem, nie otrzyma go przez brak kwalifikacji do programu lekowego.</i>
Inne uwagi	-	Brak uwag	<i>Wykorzystanie leków anabolicznych w leczeniu osteoporozy stało się standardem zalecanym przez wytyczne kliniczne. W Polsce niestety nie mamy możliwości stosowania refundowanego leczenia lekami kościotwórczymi, a romosozumab jest lekiem o podwójnym mechanizmie działania (kościotwórczy i antyresorpcyjny). Odbudowa kości pozwala na znacznie bardziej efektywne leczenie operacyjne chorych ze złamaniami, ponieważ zwiększenie wytrzymałości mechanicznej kości poprawia skuteczność zespolenia odłamów kostnych. A wysoka skuteczność i bezpieczeństwo romosozumabu zostały potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych 3 fazy (potwierdzono wysoką skuteczność leku - zapobieganie złamaniom kręgosłupa oraz pozakręgowym, włączając tu również złamanie b.k.k.u. oraz wzrost BMD). Do tego należy zaznaczyć, że terapia trwa tylko 12 miesięcy. Dlatego uważam, że lek ten powinien zostać objęty refundacją.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. z 2023 r. poz. 112), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu osteoporozy są substancje:

- w ramach grupy limitowej 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne:
 - kwas alendronowy (produkty lecznicze: Alendran 70, Alendrogen, Alendronat Bluefish, Ostemax 70, Ostenil 70, Ostolek)
 - kwas ryzendronowy (produkt leczniczy Risendros 35)
- w ramach grupy limitowej 231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne – denosumab (produkt leczniczy Prolia¹⁵);

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • doustne bisfosfoniany (alendronian, risendronian) • denosumab 	<p><i>Spośród możliwych do zastosowania leków w leczeniu osteoporozy rekomendowane opcje terapeutyczne stanowią: bisfosfoniany (alendronian, ryzendronian, zoledronian), jak również denosumab oraz leki anabolizujące (romosozumab, teryparatyd, abaloparatyd).</i></p> <p><i>Należy mieć jednak na uwadze, że w przypadku kobiet z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem złamań, rekomendowaną opcją terapeutyczną są leki osteoanaboliczne (romosozumab, teryparatyd, abaloparatyd), które są skuteczniejsze w zwiększaniu BMD oraz zmniejszaniu liczby złamań niż leki hamujące resorpcję kości.</i></p> <p><i>Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ aktualnie w leczeniu osteoporozy finansowane są kwas alendronowy, kwas ryzendronowy oraz denosumab.</i></p>	<p>Wybór komparatorów należy uznać za zasadny.</p> <p>Wybrane komparatory są zgodne z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi i stanowiskami ekspertów w zakresie technologii alternatywnych refundowanych w Polsce.</p>

¹⁵ we wskazaniu: 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 (nietolerancja) do ich stosowania; 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 przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Evenity (romosozumab) stosowanego w dawce 210 mg raz w miesiącu przez 12 miesięcy względem alendronianu (70 mg/tydzień, doustnie) w przypadku pacjentek rozpoczynających leczenie farmakologiczne, oraz denosumabu (60 mg podskórnie co 6 miesięcy) w populacji kobiet po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z nietolerancją do ich stosowania. Porównanie przeprowadzono w populacji kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, spełniających jedno z kryteriów kwalifikacji pierwotnych badań klinicznych, wg schematu PICOS, który przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Do programu kwalifikowane są pacjentki ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, w wieku powyżej 60 lat, które spełniają jedno z poniższych kryteriów*: <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne 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 kręgosłupa oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej. 	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. wtórna, na skutek leczenia glikosteroidami)	-
Interwencja	Romosozumab (EVENITY) w dawce określonej w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego przez 12 miesięcy	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
Komparatory	Alendronian w dawce 70 mg co tydzień, podanie doustne** - okres leczenia co najmniej 12 miesięcy Denosumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy, podanie podskórne** - okres leczenia najmniej 12 miesięcy	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Wnioskodawca w analizie klinicznej założył brak różnic w skuteczności bisfosfonianów doustnych (alendronianu i ryzendronianu ze względu na refundację tych leków w ramach tej samej grupy limitowej), w związku z czym przeprowadził porównanie jedynie z alendronianem jako reprezentantem tej grupy leków. Dodatkowo przedstawiono także wyniki porównujące romosozumab z bisfosfonianami, w postaci m.in. danych z metaanalizy sieciowej Ayers 2023, w której efekt kliniczny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			przedstawiony został dla wspólnej grupy bisfosfonianów.
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność</u> (co najmniej jeden ze wskazanych):</p> <ul style="list-style-type: none"> Złamana kręgu; Złamania pozakręgowy; Złamania biodra; Złamania bliższe końca kości udowej; Gęstość mineralna kości (z uwzględnieniem miejsc pomiaru takich jak biodro, szyjka kości udowej, odcinek lędźwiowy kręgosłupa). <p><u>Bezpieczeństwo</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Przerwanie leczenia ogółem/ z powodu AE; AE prowadzące do przerwania terapii; AE ogółem; Ciężkie zdarzenia niepożądane; Poważne zdarzenia niepożądane; Poszczególne zdarzenia niepożądane Wystąpienie inhibitora. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne***	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-
Inne kryteria	Badania opublikowane wyłącznie w postaci pełnego tekstu , w języku polskim lub angielskim	Inne niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-

* wnioskodawca przyjął a priori, iż w przypadku braku badań dla tak ściśle zdefiniowanej populacji, kryteria wyszukiwania będą szersze i obejmować będą populację kobiet po menopauzie z pierwotną osteoporozą, najbardziej zbliżoną pod względem zarówno ryzyka złamań, jak i wcześniejszej terapii;

** równoległe z suplementacją witaminy D i wapnia w dawkach zalecanych przez aktualnie obowiązujące wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu osteoporozy;

*** wnioskodawca przyjął założenie nieprzedstawiania danych zaprezentowanych w ramach analiz post-hoc oraz analiz w podgrupach ze względu na cechy populacji (np. rasa, obecność chorób współtowarzyszących etc.), jak również ze względu na region geograficzny, z wyjątkiem sytuacji, gdy zaprezentowana w publikacji podgrupa chorych, dla której przedstawiono wyniki odzwierciedlałyby populację określoną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla EVENITY.

Wnioskodawca przeprowadził również systematyczne wyszukiwanie opracowań wtórnych, w których oceniano stosowanie romosozumabu.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment).

Wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu), a także serwisy internetowe, takie jak: EMA (European Medicine Agency), FDA (Food and Drug Administration), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych), WHO Uppsala Monitoring Center.

Wyszukiwanie przeprowadzono 21 lutego 2023 roku, aktualizację wyszukiwania w ramach uzupełnienia analiz HTA – 1 grudnia 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w sytuacji, gdy wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę włączono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie ARCH porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem alendronianu w populacji kobiet kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego w wieku od 55 do 90 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną.

Ponieważ nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu, konieczne było, przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla denosumabu, celem przeprowadzenia porównania pośredniego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne (STRUCTURE), przeprowadzone w populacji kobiet w wieku od 50 roku życia z udokumentowanymi złamaniami, uprzednio leczonych bisfosfonianami w tym alendronianem porównujące efektywność kliniczną romosozumabu względem teryparatydu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze złamaniami.
- 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne (DATA), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu względem teryparatydu w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem występowania złamań.
- Dodatkowo w ramach analizy efektywności praktycznej romosozumabu przedstawiono wyniki 6 prospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność leczenia romosozumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Ebina 2020, Ebina 2021, Ebina 2022, Kobayakawa 2021, Kobayakawa 2022, Kashi 2023, Saito 2023) w leczeniu osteoporozy jak również retrospektywne badania obserwacyjne (Jeong 2021, Kobayakawa 2022, Shimizu 2021) porównujące skuteczność romosozumabu względem denosumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u kobiet po menopauzie.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa przedstawiono 4 dodatkowe publikacje przedstawiających dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania romosozumabu (Vestergaard 2021, Chen 2022, Mitsuboshi 2022, Kotake 2023), wyniki metaanalizy badań klinicznych, której celem była ocena ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania leków przeciwosteoporotycznych (Seeto 2023) oraz dane dotyczące bezpieczeństwa romosozumabu w podgrupie chorych z niewydolnością nerek (Miller 2020 oraz Miyauchi 2022).

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono 5 przeglądów systematycznych: Ayers 2023, Huang 2023, Albert 2021, Shen 2022 oraz Willems 2022, które przedstawiają wyniki dla szerokiej populacji chorych z pierwotną osteoporozą (obu płci, bez względu na wyjściowe ryzyko występowania złamań).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badań randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ARCH (Saag 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen, Astellas, and UCB Pharma	Wielośrodkowe (125 ośrodków) badanie RCT III fazy z grupami równoległymi Randomizacja w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu interaktywnej odpowiedzi głosowanej (IVRS); <u>Zaślepienie:</u> podwójne (pacjenci i badacze); <u>Typ hipotezy:</u> superiority; <u>Interwencja:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety po menopauzie (wieku ≥ 55 do ≤ 90 r.ż. w momencie randomizacji); • Udokumentowana osteoporoza, tj. wynik BMD T score wynoszący $\leq -2,5$ w biodrze lub szyjce kości udowej i ≥ 1 umiarkowane lub poważne złamanie kręgow lub ≥ 2 łagodne złamanie kręgow • Udokumentowana osteoporoza, tj. wynik BMD T score wynoszący $\leq -2,0$ w biodrze lub szyjce kości udowej i ≥ 2 łagodne lub poważne złamanie kręgow lub złamanie bliższego końca kości udowej powstałe w ciągu od 3 do 24 miesięcy przed randomizacją; • Wysokie ryzyko złamań. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Skuteczność:</u> I-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Nowe złamanie kręgow do 24 miesięcy leczenia i złamania kliniczne podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące. II-rzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Złamania kliniczne kręgow; • Nowe złamanie lub ≥ 1 stopniowe pogorszenie w zakresie istniejących złamań; • Złamania pozakręgowe;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Romosozumab podskórnie / 3 wstrzyknięcia po 70 mg raz na miesiąc</p> <p><u>Komparator:</u> Alendronian doustnie podawany w dawce 70 mg raz w tygodniu.</p> <p>W czasie trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację wapnia (500-1000 mg/dzień) i witaminy D (600-800 IU/ dziennie).</p> <p><u>Czas trwania leczenia:</u></p> <p><u>I faza badania:</u> do 12 miesięcy leczenia: <i>double blind</i>;</p> <p><u>II faza badania:</u> <i>double blind</i> (do 12 mies. leczenia) oraz <i>double blind</i> i <i>open label</i> łącznie (w zależności od analizowanego punktu końcowego dostępne były dane do 24 miesięcy leczenia i/lub mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Niemożliwość doustnego przyjmowania alendronianu lub przeciwwskazanie do stosowania alendronianu włączając eGFR poniżej 35 ml/minutę/1,73m² powierzchni ciała; Choroby metaboliczne lub związane z kośćmi z wyjątkiem osteoporozy; Stosowanie leków wpływających na metabolizm kostny; Niedobór witaminy D; Przeszczep narządów lub szpiku kostnego w historii choroby; Hiper- lub hipokalcemia; Nadczynność lub niedoczynność tarczycy. <p><u>Liczba pacjentów:</u> ROMO: 2046, ALN: 2047,</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I faza badania: do 12 miesięcy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ROMO: 224 (10,5%), ALN: 215 (11%); II faza badania: mediana obserwacji wynosząca 33 miesiące: <ul style="list-style-type: none"> ROMO→ALN: 471 (23%) ALN→ALN: 472 (23%). 	<ul style="list-style-type: none"> Lokalizacja złamań innych niż złamania kręgow; Złamania biodra; Złamania osteoporotyczne; Gęstość mineralna kości <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, utrata pacjentów z badania, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia/badania; zdarzenia niepożądane podczas leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania oraz immunogenność</p>
<p>STRUCTURE (Langdahl 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen, Astellas, UCB Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe (46 ośrodków) badanie RCT fazy IIIb z grupami równoległymi.</p> <p>Randomizacja w stosunku 1:1 za pośrednictwem centralnego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej zgodnie z wygenerowanym komputerowo harmonogramem przygotowanym przez sponsora przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Zaslepienie:</u> brak (badanie otwarte); badacze oceniający punkty końcowe skuteczności nie znali przydziału pacjentów do grupy leczzonej.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority;</p> <p><u>Interwencja:</u> Romosozumab podskórnie / 3 wstrzyknięcia po 70 mg raz na miesiąc</p> <p><u>Komparator:</u> Teryparatyd podawany podskórnie przy użyciu pena w dawce 20 µg, raz dziennie.</p> <p>W czasie trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację wapnia (500-1000 mg/dzień) i witaminy D (600-800 IU/ dziennie). Pacjenci w grupie ROMO ze stężeniem 25-hydroksywitaminy D w surowicy wynoszącym pomiędzy 50 nmol/l a 100 nmol/l przy badaniu przesiewowym otrzymywali 50000-60000 IU witaminy D po randomizacji, co było opcjonalnie dla pacjentów z wyższymi stężeniami w badaniu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety po menopauzie (wieku ≥50 do ≤90 r.ż. w momencie randomizacji); Przyjmowanie przez co najmniej 3 lata BF w dawce zatwierdzonej do stosowania w osteoporozie oraz alendronian (70 mg tygodniowo) w ciągu roku bezpośrednio poprzedzającym screening; Obecne złamanie pozakręgowie po ukończeniu 50 r.ż. lub złamanie kręgow; Udokumentowana osteoporoza wynik BMD T score wynoszący ≤ -2,5 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, biodrze lub szyjce kości udowej (ocena za pomocą metody DXA); <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie innych leków wpływających na metabolizm kości; Niedobór witaminy D zdefiniowany jako stężenie 25-hydroksywitaminy D <50 nmol/l; Inna niż osteoporoza choroba metaboliczna lub kostna, która mogłaby zakłócać interpretację wyników badania; Obecna hiper lub hipokalcemia; Niekontrolowana nadczynność lub niedoczynność tarczycy. <p><u>Liczba pacjentów:</u> ROMO: 218, TRPD: 218,</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> ROMO, n (%): 20/218 (9,2%): - 15/218 (6,8%) → wycofanie zgony; - 3/218 (1,4%) → utrata z <i>follow up</i>;</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>I-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> procentowa zmiana gęstości mineralnej kości biodra (ang. areal BMD) po 12 miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej (średnia z 6 i 12 miesiąca); <p>II-rzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gęstość mineralna kości biodra (DXA); Gęstość mineralna kości Gęstość mineralna kości biodra (QTC); Zawartość minerałów w kości (QTC) Wytrzymałość biodra; Złamania ogółem <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosogardzieli, ból stawów, hiperkalcemia, związane z iniekcją, hipokalcemia), ciężkie zdarzenia niepożądane</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	przesiewowym oraz dla pacjentów z grupy TRPD. <u>Czas trwania leczenia (okres obserwacji):</u> <u>12 (12) miesięcy.</u>	- 1/218 (<0,5%) → zgon; - 1/218 (<0,5%) → inne. TRPD, n (%): 18/218 (8,3%): - 15/218 (6,8%) → wycofanie zgony; - 3/218 (1,4%) → utrata z <i>follow up</i> ; - 0/218 (0%) → zgon	
DATA (Leder 2016, Tsai 2013, Leder 2014, Tsai 2015, Tsai 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen, UCB Pharma	Jednoośrodkowe badanie otwarte z randomizacją. Randomizacja losowa w stosunku 1:1; <u>Zaślepienie:</u> brak (badanie otwarte), badacze interpretujący ocenę gęstości mineralnej kości nie znali przydziału pacjentów do grupy leczzonej; <u>Typ hipotezy:</u> superiority; <u>Interwencja:</u> Teryparatyd 20 µg (Forteo) na dobę <u>Komparator:</u> 60 mg denosumabu (Prolia) co 6 miesięcy. W czasie trwania badania pacjentki otrzymywały węglan wapnia i suplementację witaminą D, jeśli było to konieczne, aby osiągnąć całkowite dzienne spożycie 1200 mg wapnia i utrzymać poziom 25-hydroksywitaminsy D w surowicy co najmniej 20 ng/ml. <u>Czas trwania leczenia (okres obserwacji):</u> <u>12 miesięcy + 12 miesięcy (faza extension).</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety, u których od ostatniej miesiączki minęło co najmniej 36 miesięcy (lub wykonano zabieg histerektomii, jeśli poziom FSH wynosił >40 U/l); Pacjentki z wysokim ryzykiem złamania (wynik T BMD wynoszący ≤-2,0 z co najmniej jednym niezależnym od BMD czynnikiem ryzyka (złamanie po 50. roku życia, złamanie szyjki kości udowej po 50. roku życia, wcześniejsza nadczynność tarczycy, niezdolność do wstania z krzesła z podniesionymi ramionami lub aktualne palenie tytoniu), lub wynik T BMD wynoszący ≤ -1,0 z historią zespolu kruchości (ang. fragility fracture). <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki z nadczynnością przytarczycy; Niedobór witaminy D (poziom w surowicy mniejszy niż 20 ng /ml); Inna wrodzona lub nabyta choroba kości; Nowotwór (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry), Historia radioterapii jonizującej; Choroba sercowo-płucna, choroba wątroby lub nerek; Poważna choroba psychiczna lub nadmierne spożywanie alkoholu; Przyjmowanie pozajelitowo bisfosfonianów, teryparatydu lub ranelinianu strontu. Przyjmowanie glikokortykoidów lub doustnych bisfosfonianów w ciągu 6 miesięcy od włączenia; Przyjmowanie estrogeny, selektywnego modulatora receptora estrogenowego lub kalcitoniny w ciągu 3 miesięcy od włączenia. <u>Liczba pacjentów:</u> TRPD: 31, DENO: 33, <u>Utrata pacjentów z badania:</u> TRPD, n (%): 5/36 (13,9%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 2/36 (5,6%) → zdarzenia niepożądane; - 3/36 (8,3%) → wycofanie zgony <u>Po roku:</u> TRPD, 1/31 (3,2%) DENO, n (%): 1/34 (2,9%) → zdarzenia niepożądane; <u>Po roku:</u> DENO: 0/33 (0%)	<u>Skuteczność:</u> I-rzędowy: <ul style="list-style-type: none"> procentowa zmiana obszaru gęstości mineralnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 24 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej. II-rzędowy: <ul style="list-style-type: none"> procentowa zmiana obszaru gęstości mineralnej biodra, szyjki kości udowej i trzonu promieniowego po 24 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej; zmiana po 24 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej markerów obrotu kostnego; Gęstość beczkowa, korowa oraz mikroarchitektura dystalna kości promieniowej i piszczelowej; Średnia procentowa różnica w sztywności (stiffness) oraz failure load kości promieniowej i piszczelowej po 12 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej. <u>Bezpieczeństwo:</u> Utrata pacjentów z badania, utrata pacjentów z badania z powodu wystąpienia AE, zdarzenia niepożądane (m.in. hiperkalcemia, stężenie wapnia >10,8 mg/dl), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane (m.in. zapalenie pęcherzyka żółciowego wymagającego cholecystektomii, zapalenie uchyłków wymagającego kolektomii esicy).

Szczegółowy opis badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 11.5 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wg oceny wnioskodawcy badanie ARCH oraz badanie DATA charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen wg Cochrane Collaboration. Jedynie w zakresie błędu wynikającego z wiedzy osób oceniających te badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników (Detection bias) ryzyko określono jako nieznane, ze względu na brak wystarczających informacji pozwalających na ocenę ryzyka wystąpienia tego błędu. Jednak analitycy AOTMiT zwracają uwagę na brak zaślepienia pacjentów w badaniu DATA (było to badanie typu open-label), w związku z czym w zakresie domeny Performance bias (wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat stosowanych interwencji) ryzyko powinno być ocenione jako wysokie. Dodatkowo w badaniu ARCH podwójnemu zaślepieniu podlegał jedynie I etap badania (II etap był badaniem typu open-label), natomiast niektóre wyniki z tego badania przedstawiono w analizie dla I i II etapu łącznie.

W przypadku badania STRUCTURE, w zakresie większości domen ryzyko oceniono jako niskie, a jedynie w przypadku błędu wynikającego z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat stosowanych interwencji (Performance bias) ryzyko oceniono jako wysokie ze względu na brak zaślepienia. W domenie „Detection bias” ryzyko błędu wnioskodawca ocenił jako niskie ze względu na informację, iż osoby oceniające punkty końcowe nie posiadały wiedzy odnośnie do przydzielenia pacjentów do danej grupy.

Uwzględnione w analizie badania skuteczności praktycznej wnioskodawca ocenił w skali NOS (badania kohortowe: Ebina 2020/21, Ebina 2022, Kobayakawa 2021, Kobayakawa 2022, Jeong 2023, Kobayakawa 2022, Shimizu 2021, Que 2023 i Huang 2023), oraz w skali NICE (badania jednoramienne Kashi 2023 oraz Saito 2023). Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę oceny wskazują, iż wszystkie uwzględnione w ramach oceny efektywności praktycznej badania cechują się wysoką wiarygodnością.

Ocenę przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 oraz szczegółową ocenę jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 11.5 AKL wnioskodawcy oraz w aneksie przesłanym w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 8 AKL wnioskodawcy):

1. *Odnośnie wyjściowego ryzyka T score oraz występowania uprzednich złamań do badania ARCH włączono chore, u których stwierdzono co najmniej jedno z poniższych kryteriów:*
 - *z wynikiem BMD T score wynoszącym $\leq -2,5$ w biodrze lub szyjce kości udowej (bliższy koniec kości udowej; b.k.k.u.) i \geq jednym umiarkowanym lub poważnym złamaniem kręgow lub ≥ 2 łagodnymi złamaniami kręgow, lub*
 - *z wynikiem BMD T score wynoszącym $\leq -2,0$ w biodrze lub szyjce kości udowej i ≥ 2 łagodnym lub poważnym złamaniem kręgow lub złamaniem bliższego końca kości udowej w ciągu od 3 do 24 miesięcy przed randomizacją; analizując charakterystykę wyjściową populacji włączonej do badania ARCH widocznej jest, iż średnia wartość wskaźnika BMD T score w przypadku **łędźwiowego odcinka kręgosłupa oraz szyjce kości udowej** również była zbliżona i wynosiła odpowiednio $-2,96$ oraz, $-2,90$. Analiza danych odnoszących się do charakterystyki grupy badanej wskazuje, iż 99% chorych doświadczyło w przeszłości złamania osteoporotycznego (w wieku co najmniej 45 lat), a 96,1% chorych doświadczyło złamań kręgu (lokalizacja główna). Brak jest opublikowanych danych dotyczących złamań mających miejsce w ostatnim 12 miesięcznym okresie przed włączeniem do badania, niemniej jednak można uznać, iż w badaniu uczestniczyły chore spełniające kryteria proponowanego programu lekowego;*
2. *W badaniu STRUCTURE, podobnie jak w próbie klinicznej ARCH włączeniu do badania podlegały kobiety, u których wartość wskaźnika BMD T score wynosiła $\leq -2,5$ w biodrze, szyjce kości udowej (bliższy koniec kości udowej; bkku) lub łędźwiowym odcinku kręgosłupa (na podstawie wyników obrazowania DXA), przy czym analizując wyjściowe cechy populacji włączonej widoczne jest iż wartość T score mierzona w odcinku łędźwiowym kręgosłupa w badaniu wynosiła $-2,8$, odnośnie do wyjściowego ryzyka złamań, u wszystkich kobiet włączonych do badania odnotowano wystąpienie w przeszłości złamań osteoporotycznych (100%). Brak jest opublikowanych danych dotyczących złamań mających miejsce w ostatnim 12 miesięcznym okresie przed włączeniem do badania, niemniej jednak można uznać, iż w badaniu uczestniczyły chore spełniające kryteria proponowanego programu lekowego;*
3. *Analizując najważniejsze cechy interwencji w kontekście wspólnego komparatora widoczne jest, iż zarówno w badaniu STRUCTURE jak i w badaniu DATA dawka, częstotliwość oraz sposób podania teryparatydu nie różnił się. W obu badaniach pacjentkom podawano TRPD w dawce 20 mikrogramów raz dziennie, podskórnie. Czas trwania leczenia w obu badaniach wynosi 12 miesięcy, jednakże w przypadku*

próby klinicznej DATA po ukończeniu fazy głównej badania istniała możliwość kontynuowania leczenia przez kolejnych 12 miesięcy (faza extension, podział chorych zgodnie z randomizacją).

Analiza homogeniczności w zakresie ocenionych punktów końcowych wskazuje, iż w przypadku badania STRUCTURE pierwszym punktem końcowym była ocena gęstości mineralnej kości mierzona w obrębie biodra (metoda DXA), podczas gdy w próbie klinicznej, czy jak również badania DATA pierwszym punktem końcowym była ocena gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (metoda DXA). Ponadto, w obu badaniach oznaczano również BMD w szyjce kości udowej (metoda DXA). W badaniu STRUCTURE oceny dokonano w 6 oraz 12 miesiącu leczenia, podczas gdy w próbie klinicznej DATA w 12 i 24 miesiącu leczenia. W obu badaniach gęstość mineralna kości (BMD) wyrażano jako średnią procentową zmianę względem wartości wyjściowej (baseline), podając jednocześnie miarę rozrzutu. Pomimo iż w badaniu STRUCTURE raportowano incydentalne zgłoszone przez pacjenta złamania to w badaniu DATA nie przedstawiono takich danych.

Populacja włączona do badania STRUCTURE jest bardziej obciążona pod względem ciężkości choroby, stąd można założyć, iż wielkość efektów uzyskiwanych w populacji włączonej do badania dla interwencji może być nieznacznie gorsza niż w populacji włączonej do badania DATA, gdzie również włączono chore z wysokim ryzykiem złamań, jednakże pomimo to odsetek chorych u których wystąpiły wcześniejsze złamania wynosił od 36% do 52% w zależności od ramienia badania. Zatem wykorzystanie wskazanych powyżej badań jako źródła danych dotyczących oceny porównawczej ROMO względem DENO biorąc pod uwagę, iż chorzy leczeni ROMO wydają się być bardziej obciążeni niż chorzy w badaniu DATA może być wpłynąć na wiarygodność wnioskowania porównawczego.

Ograniczenia przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w rozdz. 2 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniu ARCH ocenę efektywności klinicznej leczenia porównywanych interwencji w ramach I i II etapu łącznie przeprowadzono bez zaślepienia, natomiast w badaniach STRUCTURE oraz DATA jedynie badacze oceniający punkty końcowe skuteczności nie znali przydziału pacjentów do grupy leczonej.
2. W badaniu DATA wykorzystanym do przeprowadzenia porównania pośredniego ROMO vs DENO populacja pacjentów była stosunkowo nieduża (w grupie przyjmującej denosumab N=33, w grupie teryparatyd N=31).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 8 AKL):

1. Populację włączoną do badania ARCH oraz badania STRUCTURE stanowią kobiety z pierwotną osteoporozą po menopauzie pomiędzy 55 a 90 rokiem życia. Pomimo iż kryteria włączenia do badań umożliwiają leczenie romosozumabem chorych w wieku od 50 roku życia, niemniej jednak średnia wieku pacjentek w badaniu wynosiła 74,3 lata w badaniu ARCH, oraz 71,8 lat w badaniu STRUCTURE, stąd można uznać, iż populacja włączona do badań dla ROMO jest zbliżona pod względem wieku do populacji opisanej kryteriami włączenia do programu lekowego;
2. W zakresie analizy istotnych klinicznie punktów końcowych dla subpopulacji chorych, uprzednio leczonych BFs, autorzy badania STRUCTURE wskazali jako pierwszorzędowy punkt końcowy zmianę BMD w całym biodrze. **Należy podkreślić, iż niniejsze badanie nie zostało zaprojektowane w celu oceny różnic w częstości występowania złamań pomiędzy grupami pacjentów.** Wystąpienie nowych złamań analizowano wyłącznie jako element oceny bezpieczeństwa, bez konieczności potwierdzenia ich występowania;
3. Ograniczeniem w kontekście porównania efektywności klinicznej romosozumabu względem drugiego dodatkowego komparatora tj. denosumabu, którego stosowanie ograniczone jest w Polsce do populacji chorych wcześniej leczonych BFs jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu w leczeniu osteoporozy pierwotnej u kobiet po menopauzie. Mając na uwadze dostępne dowody naukowe dla romosozumabu w populacji chorych uprzednio leczonych bisfosfonianami (w tym ALN) tj. wyniki badania STRUCTURE zgodnie z zaleceniami w wytycznych AOTMiT podjęto porównania pośredniego z wykorzystaniem danych z badania STRUCTURE, mając na uwadze, iż w przypadku identyfikacji badań porównujących TRPD vs DENO w

podobnej populacji wnioskowanie odnośnie do porównawczej efektywności klinicznej ROMO vs DENO odbywać się będzie w oparciu o wyniki z zakresu BMD. Zidentyfikowane dane pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego romosozumabu względem denosumabu, jednakże należy wziąć pod uwagę, iż wyniki te obarczone mogą być ryzykiem błędu ze względu na możliwe istnienie heterogeniczności klinicznej w zakresie charakterystyk wyjściowych populacji w szczególności wcześniejszego leczenia jak również ryzyka złamań;

4. *Wyniki porównania pośredniego cechują się niższą wiarygodnością niż wyniki uzyskane w ramach badań H2H, niemniej jednak takie postępowanie jest zalecane przez Wytyczne AOTMiT.*

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Romosozumab vs alendronian porównanie bezpośrednie – badanie ARCH

W zależności od analizowanych punktów końcowych wyniki dla porównywanych interwencji przedstawiono dla 12-miesięcznego okresu leczenia (faza *double blind*) oraz dla 24 miesięcy leczenia lub dla mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące (faza *double blind* i *open label*).

W ocenie punktu końcowego uwzględniono dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji oraz u których zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, uwzględniającej cechy demograficzne oraz kliniczne pacjentów (wiek, długość okresu po menopauzie, wskaźnik masy ciała, liczbę oraz ciężkość złamań kręgow, wskaźnik T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze (TH) oraz szyjce kości udowej). Dodatkowo wyniki dla niektórych punktów końcowych przedstawiono z zastosowaniem metody LOCF, tj. w przypadku utraty danych dotyczących oceny radiograficznej przeprowadzonej po rozpoczęciu badania (ang. *missing data*), zastosowano metodę LOCF (ang. *last observation carried forward*), czyli brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji ostatniej obserwacji.

Nowe złamania kręgu

Wyniki badania ARCH wskazują, że bez względu na zastosowaną metodę statystyczną, leczenie romosozumabem związane jest ze statystycznie istotnym niższym ryzykiem wystąpienia nowych złamań kręgu w porównaniu do terapii ALN zarówno w 12-miesięcznym jak i 24-miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ARCH – nowe złamania kręgu (ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95%CI)*	Wartość p
Nowe złamania kręgu	12 mies.	Dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji						
		ROMO	2046	82 (4,0)	0,63 (0,47; 0,85) ^a	Bd	bd	0,003
		ALN	2047	128 (6,3)				
		Dane z wykorzystaniem metody LOCF						
		ROMO	1696	55 (3,2)	0,64 (0,46; 0,89) ^b	36 (11; 54)	1,84 (0,51; 3,17)	0,008
		ALN	1703	85 (5,0)				

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95%CI)*	Wartość p
	24 mies.	Dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji						
		ROMO→ALN	2046	127 (6,2)	0,52 (0,40; 0,66) ^a	Bd	bd	< 0,001
		ALN→ALN	2047	243(11,9)				
		Dane z wykorzystaniem metody LOCF						
		ROMO→ALN	1825	74 (4,1)	0,50 (0,38; 0,66) ^b	50 (34; 62)	4,03 (2,50; 5,57)	< 0,001
		ALN→ALN	1834	147 (8,0)				
		ALN→ALN	2047	266(13,0)				

bd – brak danych;

^a W przypadku brakujących danych dotyczących złamań, zastosowano metodę wielokrotnej imputacji, obejmującą leczoną grupę pacjentów z uwzględnieniem zmiennych wyjściowych, tj. wiek pacjentów, długość okresu po menopauzie, wskaźnik masy ciała, liczbę oraz ciężkość złamań kręgow, wskaźnik T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze (TH) oraz szyjce kości udowej. Wartość n i % oparte są na wartości średniej uzyskanej w oparciu o dane pozyskane w ramach 5-krotnej imputacji dla danego „zestawu” danych;

^b Wskaźnik ryzyka obliczono z wykorzystaniem metody Mantela-Haenszela, uwzględniając korektę dotyczącą wieku pacjentów, wyjściowego wskaźnika T dla BMD w całym biodrze ($\leq -2,5$, $> -2,5$) i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania. Nominalne wartości P oparto na modelu regresji logistycznej uwzględniającym wiek, wyjściowy wskaźnik T dla BMD w całym biodrze oraz obecność ciężkiego złamania kręgow na początku badania. W przypadku brakujących danych zastosowano metodę LOCF (ang. *last observation carried forward*), czyli brakujące dane przypisano z użyciem metody ekstrapolacji danych z ostatniej obserwacji;

*Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Złamania kliniczne

Zastosowanie terapii romosozumabem związane było ze statystycznie istotnie niższą częstością występowania złamań klinicznych względem pacjentów leczonych alendronianem, zarówno w krótszym, jak również dłuższym okresie badania ARCH.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ARCH – złamania kliniczne (ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)**	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95%CI)*	Wartość p
Złamania kliniczne	12 mies.	Dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji*						
		ROMO→ALN	2046	79 (3,9)	0,72 (0,54; 0,96)	28 (4; 46)	1,8 (0,5; 3,1)	0,027
		ALN→ALN	2047	110 (5,4)				
	24 mies.	Dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji*						
		ROMO→ALN	2046	146 (7,1)	bd	2,7 (0,8; 4,5)	26 (9;41)	0,005

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)**	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95%CI)*	Wartość p
		ALN→ALN	2047	197 (9,6)				
	33 mies. (mediana)^	Dane dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji*						
		ROMO→ALN	2046	198 (9,7)	0,73 (0,61; 0,88)	27 (12; 39)	bd	< 0,001
		ALN→ALN	2047	266(13,0)				

bd – brak danych;

* Hazard względny (ang. *hazard ratio*) i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania;

^ W badaniu ARCH analizowano dane dla złamań klinicznych dla głównego okresu obserwacji (ang. *primary analysis period*) wynoszącego 2,7 roku/33 miesiące (mediana) [zakres: 2,2; 3,3 roku], obejmującego fazę *double blind* oraz *open label*. Ocenę dla głównego okresu obserwacji przeprowadzono w momencie jeśli złamania kliniczne odnotowano u co najmniej 330 pacjentów oraz którzy uczestniczyli podczas wizyty kontrolnej w 24 miesiącu badania;

** Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Złamania kliniczne kręgow

U pacjentów leczonych ROMO w badaniu ARCH odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia złamań klinicznych kręgow w porównaniu do terapii ALN w 24-miesięcznym okresie obserwacji. W 12-mies. okresie obserwacji różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ARCH –złamania kliniczne kręgow (ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)	Wartość p
Złamania kliniczne kręgow*	12 mies.	ROMO→ALN	2046	10 (0,5)	0,56 (0,26; 1,22)	bd	bd	0,14
		ALN→ALN	2047	18 (0,9)				
	24 mies.	ROMO→ALN	2046	18 (0,9)	0,41 (0,24; 0,71)	bd	bd	<0,001
		ALN→ALN	2047	44 (2,1)				

bd – brak danych;

* Hazard względny i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania

Złamania pozakręgow

Wśród pacjentów leczonych romosozumabem w porównaniu do pacjentów leczonych ALN obserwowano istotnie statystycznie niższą częstość występowania złamań pozakręgowych oraz dużych złamań pozakręgowych w długim okresie obserwacji (33 mies.). W 12-miesięcznym okresie obserwacji jedynie w przypadku dużych złamań pozakręgowych różnica na korzyść ROMO była istotna statystycznie.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ARCH –złamania pozakręgowie (ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Wartość p
Złamania pozakręgowie	Złamania pozakręgowie^{ab}							
	12 mies.	ROMO	2046	70 (3,4)	0,74 (0,54; 1,01)	26 (-1; 46)	1,4 (0,1; 2,6)	0,057
		ALN	2047	95 (4,6)				
	24 mies.	ROMO→ALN	2046	129 (6,3)	bd	19 (-2; 36)	1,6 (-0,1; 3,3)	0,074
		ALN→ALN	2047	152 (7,8)				
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2046	178 (8,7)	0,81 (0,66; 0,99)	19 (1; 34)	bd	0,037
		ALN→ALN	2047	217 (10,6)				
	Duże złamania pozakręgowie^{ac}							
	12 mies.	ROMO	2046	59 (2,9)	0,67 (0,48; 0,94)	bd	bd	0,019
		ALN	2047	88 (4,3)				
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2046	146 (7,1)	0,73 (0,59; 0,90)	bd	bd	0,004
		ALN→ALN	2047	196 (9,6)				

bd – brak danych;

^a Hazard względny (ang. *hazard ratio*) i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgów na początku badania;

^b Spośród złamań innych niż złamania kręgu wykluczono złamania w obrębie czaszki, kości twarzy, śródreżcza, palców rąk i nóg. Wykluczono również złamania patologiczne lub urazowe;

^c Duże złamania inne niż złamania kręgów obejmowały złamania miednicy, dystalnej części kości udowej, proksymalnej kości piszczelowej, żeber, proksymalnej kości ramiennej, przedramienia i biodra;

*Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Złamania osteoporotyczne

U pacjentów leczonych ROMO w badaniu ARCH odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych w porównaniu do terapii ALN w 33-miesięcznym okresie obserwacji. W przypadku dużych złamań osteoporotycznych różnica nie osiągnęła istotności statystycznej w 12-miesięcznym okresie obserwacji.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w badaniu ARCH –złamania osteoporotyczne (ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Hazard względny (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)*	Wartość p
Złamania osteoporotyczne	Złamania osteoporotyczne^{ab}							
	12 mies.	ROMO	2046	134 (6,5)	0,71 (0,57; 0,88)	Bd	Bd	0,002
		ALN	2047	189 (9,2)				
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2046	266 (13,0)	0,65 (0,56; 0,76)	bd	bd	<0,001
		ALN→ALN	2047	392 (19,1)				
	Duże złamania osteoporotyczne^{ac}							
	12 mies.	ROMO	2046	61 (3,0)	0,72 (0,52; 1,01)	28 (-1; 48)	1,4 (0,3; 2,5)	0,053
		ALN	2047	85 (4,2)				
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2046	146 (7,1)	0,68 (0,55; 0,84)	32 (16; 45)	bd	<0,001
		ALN→ALN	2047	209 (10,2)				

bd – brak danych

^a Hazard względny (ang. *hazard ratio*) i nominalne wartości p oparto na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa, uwzględniającym wiek pacjentów, wskaźnika T dla BMD w całym biodrze i obecność ciężkich złamań kręgow na początku badania;

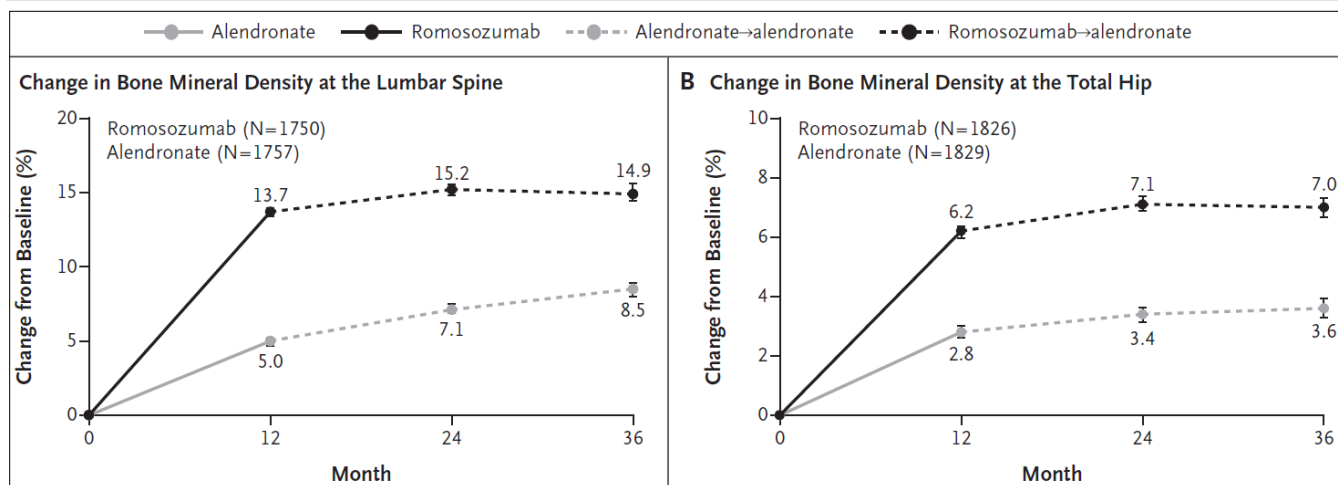
^b Złamania osteoporotyczne obejmują wszelkie złamania osteoporotyczne pozakręgowy, które nie są związane z ciężkim urazem lub złamaniami patologicznymi oraz nowe lub pogarszające się złamania kręgow, niezależnie od ciężkości urazu lub złamań patologicznych;

^c Duże złamania osteoporotyczne obejmują złamania biodra, przedramienia i kości ramiennej, które nie są związane z patologicznym złamaniem niezależnie od ciężkości urazu oraz kliniczne złamania kręgow;

*Dane dostępne na stronie EMA: Assessment report Evenity. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf

Gęstość mineralna kości

W badaniu ARCH odnotowano wyniki na korzyść pacjentów leczonych ROMO lub ROMO->ALN w porównaniu do pacjentów leczonych ALN odnośnie różnicy średnich procentowych zmian w gęstości mineralnej kości względem wartości wyjściowej, podczas 12., 24., oraz 36 mies. leczenia we wszystkich analizowanych lokalizacjach, w których przeprowadzono pomiary, tj. odcinka lędźwiowego kręgosłupa, całego biodra oraz szyjki kości udowej. Wyniki dotyczące zmiany w gęstości mineralnej kości w obrębie lędźwiowego odcinka kręgosłupa oraz całego biodra, dostępne w formie graficznej przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 2. Różnica średniej procentowej gęstości mineralnej kości, względem wartości wyjściowej w badaniu ARCH (ROMO vs ALN)

Romosozumab vs denosumab

Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera dla 12-mies. okresu obserwacji na podstawie badań STRUCTURE (romosozumabu vs teryparatyd) oraz DATA (denosumab vs teryparatyd). Jak zaznaczył wnioskodawca w analizie klinicznej (rozdz. 5) odnośnie obu badań: *stwierdzono różnice w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji, w zakresie ryzyka uprzednich złamań oraz wcześniejszego leczenia bisfosfonianami, jednakże, biorąc pod uwagę, iż autorzy badania wskazali, że wyniki analizy w podgrupach wskazują, iż wcześniejsze leczenie bisfosfonianami nie wpływa na wielkość uzyskiwanych efektów leczenia zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego dla wspólnych punktów końcowych mając na uwadze istniejące ograniczenia.*

Gęstość mineralna kości

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej w obrębie biodra ($p=0,03$) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa ($p<0,001$) dla 12 miesięcy leczenia.

W przypadku pomiaru w obrębie szyjki kości udowej uzyskana po 12 miesiącach leczenia różnica na korzyść romosozumabu nie uzyskała istotności statystycznej ($p=0,052$).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności - porównanie pośrednie (ROMO vs DENO)

% różnica średnich zmian (95% CI)	STRUCTURE	DATA	Wynik porównania pośredniego % różnica średnich zmian (95% CI)	wartość p
	Wynik dla porównania ROMO vs. TRPD	Wynik dla porównania DENO vs TRPD		
BMD (całe biodro)	3,40 (2,76; 4,04)	1,80 (0,50; 3,10)	1,60 (0,15; 3,05)	P=0,03
BMD (odc. lędźwiowy kręgosłupa)	4,40 (3,37; 5,43)	-0,70 (-2,67; 1,27)	5,10 (2,88; 7,32)	P<0,001
BMD (szyjka kości udowej)	3,40 (2,55; 4,25)	1,30 (-0,64; 3,24)	2,10 (-0,02; 4,22)	P=0,052

BMD - Gęstość mineralna kości, DENO – denosumab, ROMO - romosozumab, TRPD – teryparatyd,

Ocena efektywności praktycznej romosozumabu względem denosumabu
- retrospektywne badania obserwacyjne

Jeong 2021

Do badania włączono pacjentki z osteoporozą po menopauzie, w wieku 55-85 lat (10 pacjentek otrzymujących romosozumab, które obserwowano przez okres 6 miesięcy oraz 21 pacjentek przyjmujących denosumab, które obserwowano przez okres 12 miesięcy). Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wskaźnika TBS (Trabecular bone score) w stosunku do wartości wyjściowej. Wskaźnik ten opiera się na analizie tekstury gęstości optycznej obrazu densometrycznego, a za autorami publikacji wnioskodawca przyjął, iż zmiana wskaźnika TBS o 5,8% zostanie uznana za istotną klinicznie. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena przyrostu BMD w stosunku do wartości wyjściowej.

Wyniki badania wykazały, iż romosozumab istotnie statystycznie skuteczniej niż denosumab zwiększa wskaźnik TBS (za wyjątkiem pomiaru w odcinku lędźwiowym kręgosłupa), jednakże różnica nie osiągnęła poziomu, wskazanego przez autorów badania jako istotny klinicznie.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności praktycznej - badanie Jeong 2021 (ROMO vs DENO)

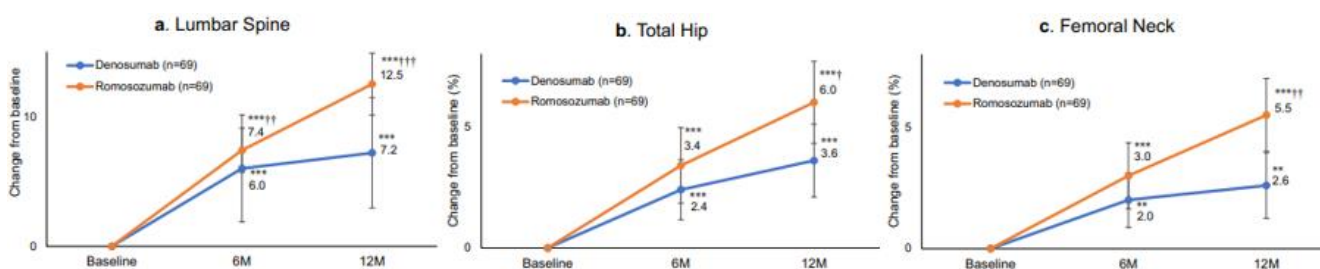
Punkt końcowy	ROMO N=10 (SD)	DENO N=21 (SD)	Wartość p
Procentowa zmiana od wartości wyjściowej dla TBS,	2,53 (2,98)	0,59 (3,26)	0,04
Procentowa średnia zmiana BMD w LS	8,31 (1,42)	6,54 (4,12)	>0,05
Procentowa średnia zmiana BMD w FN	5,5 (7,76)	1,47 (3,25)	0,05
Procentowa średnia zmiana BMD w TH	4,72 (5,98)	1,38 (2,45)	0,02

FN - Szyjka kości udowej, LS - Odcinek lędźwiowy kręgosłupa, TH - kość biodrowa

Kobayakawa 2022

Do badania włączono 134 pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną, które przyjmowały romosozumab oraz 134 stosujące denosumab. Badanie przeprowadzono w pięciu japońskich ośrodkach leczenia osteoporozy w okresie od kwietnia 2015 r. do sierpnia 2020 r. Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia procentowa zmiana (po 6 i 12 miesiącach) gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa względem wartości wyjściowej. Drugorzędowym punktem końcowym była średnia procentowa zmiana (po 6 i 12 miesiącach) gęstości mineralnej całego biodra oraz kości szyjki udowej względem wartości wyjściowej. Ponadto przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące po 12 miesiącach trwania terapii.

Wyniki badania wykazały, iż zarówno leczenie romosozumabem jak również denosumabem związane było z istotnym statystycznie wzrostem wskaźnika BMD mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa względem wartości wyjściowych ($p < 0,001$) w 6 oraz 12 miesiącu leczenia. Średnia procentowa zmiana BMD mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS) była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących romosozumab względem denosumabu zarówno po 6. ($p < 0,01$), jak i z 12. miesiącu leczenia ($p < 0,001$). Odnotowano również istotny statystycznie wzrost wskaźnika BMD mierzonego w całej kości biodrowej (TH) oraz szyjce kości udowej (FN) względem wartości wyjściowej w obu porównywanych grupach dla wszystkich ocenianych punktów czasowych. Średnia procentowa zmiana BMD mierzona w TH oraz FN była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących romosozumab względem denosumabu jedynie w 12. miesiącu leczenia.



Rysunek 3. Średnia % zmiana BMD dla a) odcinka lędźwiowego kręgosłupa, b) całej kości biodrowej oraz c) szyjki kości udowej - badanie skuteczności praktycznej Kobayakawa 2022 (ROMO vs DENO)

Shimizu 2021

W ramach badania porównano efektywność praktyczną romosozumabu względem denosumabu w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem złamań (73 leczonych denosumabem oraz 81 leczonych romosozumabem). Dodatkowo pacjentów podzielono na grupy uprzednio nieleczonych lub suplementujących witaminę D (43 pacjentów w grupie ROMO oraz 38 w grupie DENO) oraz wcześniej leczonych bisfosfonianami (38 pacjentów w grupie ROMO oraz 35 pacjentów w grupie DENO). Ocenianymi punktami końcowymi była średnia procentowa zmiana (po 6 i 12 miesiącach) BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całej kości biodrowej oraz kości szyjki udowej względem wartości wyjściowej. Nie oceniano bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Wyniki badania wskazują, że leczenie ROMO przez 12 miesięcy w porównaniu do DENO związane było z istotnie statystycznie wyższym przyrostem BMD mierzonym w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Pacjentki z podgrupy leczonych wcześniej bisfosfonianami stosujące ROMO względem stosujących DENO cechowały się również istotnie statystycznie wyższym przyrostem BMD mierzonym w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, natomiast w przypadku kości biodrowej oraz szyjki kości udowej różnica nie osiągnęła IS.

Hong 2023

Do badania włączono 174 kobiety z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną leczonych romosozumabem lub denosumabem (87 stosujących romosozumab oraz 87 przyjmujących denosumab) przez okres 12 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wskaźnika TBS oraz ocena BMD mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS). Drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły BMD ocenianego w całym biodrze oraz szyjce kości udowej. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa.

Wyniki badania wykazały, że zarówno leczenie romosozumabem, jak również denosumabem związane było z istotnym statystycznie wzrostem wskaźnika BMD mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa względem wartości wyjściowych w 12 miesiącu leczenia. Średnia procentowa zmiana wskaźnika TBS oraz BMD mierzona w LS po 12 miesiącu leczenia była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu chorych przyjmujących romosozumab względem denosumabu. 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. 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%.

Ocena efektywności praktycznej romosozumabu - prospektywne badania obserwacyjne

Oue 2023

W badaniu wzięło udział 58 chorych z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną leczonych romosozumabem przez 12 miesięcy, a następnie denosumabem przez kolejne 12 miesięcy. Autorzy badania oceniali zmiany w gęstości mineralnej kości mierzone w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, kości szyjki udowej oraz w całym biodrze. Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa poszczególnych terapii.

Wyniki badania wskazują, że leczenie romosozumabem a następnie denosumabem związane było z 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 odcinku lędźwiowym kręgosłupa 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).

Ebina 2021

Do badania włączono 148 pacjentek w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą, które rozpoczęły leczenie romosozumabem (210 mg/miesiąc) przez okres 12 miesięcy. Spośród włączonych do badania: 50 pacjentek wcześniej nie otrzymywało leczenia, a kolejno 37, 45 oraz 16 chorych uprzednio stosowało odpowiednio bisfosfoniary (BF), denosumab, oraz teryparatyd. Analizowane punkty końcowe dotyczyły oceny gęstości mineralnej kości oraz bezpieczeństwa leczenia (w tym występowania złamań).

Wyniki wykazały, iż w zdecydowanej większości leczenie ROMO związane było z istotnym statystycznie przyrostem wskaźnika BMD (niezależnie od miejsca pomiaru oraz okresu leczenia). Wyjątek stanowiła podgrupa chorych przyjmujących przed leczeniem romosozumabem, denosumab, gdzie w przypadku pomiaru BMD w szyjce kości udowej oraz całym biodrze obserwowano niewielki przyrost BMD zarówno w po 6 oraz po 12 miesiącu leczenia ROMO.

Ebina 2022

W publikacji analizowano wpływ poprzedniego leczenia (opisanego w badaniu Ebina 2021) na wyniki terapii sekwencyjnej z zastosowaniem romosozumabu, a następnie denosumabu (kolejne 12 miesięcy leczenia) u kobiet objętych leczeniem przeciwzłamaniowym w 6 ośrodkach leczenia osteoporozy w Japonii.

Wyniki badania wskazują, iż leczenie romosozumabem przez 12 miesięcy stosowanym u kobiet wcześniej nieleczonych związane jest z najwyższym wzrostem BMD względem wartości wyjściowej (+18,2%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, nieco niższe przyrosty uzyskano w przypadku, gdy romosozumab stosowano po uprzednim leczeniu teryparatydem (+10,8%) oraz bisfosfoniary (+10,2%) najniższy wzrost BMD odnotowano dla podgrupy wcześniej leczonych denosumabem (+6,6%). W wyniku uzupełniającego leczenia denosumabem (przez kolejne 12 miesięcy) końcowa różnica w zakresie wielkości przyrostu BMD pomiędzy 12. a 24. miesiącem była nieistotna statystycznie pomiędzy podgrupami ($p=0,28$). Podobny trend dotyczący uzyskiwania istotnie lepszego przyrostu BMD względem wartości wyjściowej w grupie chorych wcześniej nieleczonych zaobserwowano w przypadku przyrostu BMD mierzonego w całym biodrze oraz w szyjce kości udowej.

Kobayakawa 2021

W badaniu obok efektywności praktycznej romosozumabu, analizowano również wpływ wcześniejszego leczenia osteoporotycznego na wielkość uzyskiwanych efektów terapeutycznych. Do badania włączono 204 pacjentki z pierwotną ($n=123$) lub wtórną osteoporozą, z których 97 wcześniej nie otrzymywało leczenia, a kolejno 42, 31 oraz 34 chorych uprzednio stosowało bisfosfoniary, denosumab oraz teryparatyd. Oceniano punkty końcowe dotyczące występowania złamań, oceny gęstości mineralnej kości oraz bezpieczeństwa leczenia.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały, że leczenie romosozumabem przez 12 miesięcy prowadzi do istotnego statystycznie przyrostu wskaźnika BMD względem wartości wyjściowej (+12,9%) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa ($P<0,001$). Nieco niższe przyrosty uzyskano w przypadku BMD mierzonego w biodrze (+6,2%) oraz szyjce kości udowej (+5,9%), a uzyskana różnica była istotna statystycznie ($p<0,001$). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wielkości przyrostu BMD zarówno dla 6. oraz 12. miesiąca obserwacji pomiędzy podgrupą chorych z pierwotną osteoporozą a podgrupą chorych z wtórną osteoporozą.

Analiza w podgrupach ze względu na status wcześniejszego leczenia wskazała, iż na koniec 12 miesięcznego leczenia romosozumabem przyrost BMD mierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa był wyraźnie większy w grupie chorych uprzednio nieleczonych niż w podgrupach chorych uprzednio leczonych. Przyrost BMD mierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa był istotnie statystycznie większy w grupie chorych wcześniej nieleczonych względem chorych uprzednio leczonych BF ($p<0,01$) oraz denosumabem ($p<0,001$).

Kobayakawa 2022

Do badania włączono 175 chorych z pierwotną oraz wtórną osteoporozą leczonych romosozumabem przez okres 12 miesięcy. Pacjentki podzielono na dwie grupy w zależności od stosowania aktywnych analogów witaminy D. Łącznie 87 chorych nie przyjmowało analogów witaminy D, podczas gdy 87 chorych przyjmowały eldekalitol ($n=59$) lub alfakalcytol ($n=29$). Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena BMD mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły BMD ocenianego w całym biodrze oraz szyjce kości udowej. Dodatkowo w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano dane dotyczące występowania złamań oraz bezpieczeństwa leczenia.

Wyniki wykazały, że leczenie romosozumabem związane było z IS przyrostem BMD niezależnie od miejsca jego pomiaru oraz okresu leczenia (6 oraz 12 miesięcy). Największy wzrost zareportowano w przypadku BMD mierzonego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wielkości wzrostu BMD pomiędzy grupami niestosującymi względem stosującymi obok ROMO aktywne analogi witaminy D.

Kashii 2023

Do badania włączono 63 kobiety z osteoporozą pomenopauzalną leczonych romosozumabem przez okres 12 miesięcy. Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena BMD w każdym z punktów pomiarowych (w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (LS), w biodrze (TH) oraz szyjce kości udowej (FN)) po 12 miesiącach leczenia. Oceniano również odpowiedź na leczenie, którą wyrażono jako co najmniej 3%, 6% oraz 10% zwiększenie wartości BMD w stosunku do wartości wyjściowych.

Analiza wykazała, że leczenie romosozumabem przez 12 miesięcy związane było ze znamienym przyrostem BMD wynoszącym dla LS, TH i FN odpowiednio 17,5%, 4,9% i 4,3%. Odsetek chorych, u których obserwowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie zdefiniowane jako osiągnięcie co najmniej 3%, 6% oraz 9% przyrostu BMD odpowiednio dla punktu pomiarowego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, wynosił 98,4%, 96,8% oraz 82,5%, dla punktu pomiarowego – biodro – 59,3%, 32,5% oraz 16,7% oraz szyjki kości udowej – 54,5%, 32,7% oraz 18,2%.

Saito 2023

Badanie oceniało efektywność praktyczną leczenia sekwencyjnego składającego się z 12 miesięcznej terapii romosozumabem a następnie 12 miesięcznej terapii denosumabem wśród 13 hemodializowanych chorych z osteoporozą z wysokim ryzykiem występowania złamań. Pierwszorzędnym punktem końcowym było występowanie nowych złamań jak również ocena BMD mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w całym biodrze oraz szyjce kości udowej w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. Dodatkowo w ramach oceny bezpieczeństwa analizowano m. in. częstość występowania zgonów, zdarzeń sercowo-naczyniowych, hypokalcemii, osteonekrozy szczęki jak również stan zwłóknienia tętnicy wieńcowej oraz piersiowej.

Wyniki analizy skuteczności wykazały, że leczenie romosozumabem związane było z uzyskaniem znaczącego przyrostu gęstości mineralnej kości we wszystkich punktach pomiarowych. Mediana przyrostu BMD dla punktów pomiarowych odcinek lędźwiowy kręgosłupa, całe biodro oraz szyjka kości udowej wynosiła odpowiednio 9,0%, 2,5% oraz 4,7%. Uzyskane zmiany zostały utrzymane po zmianie leczenia na denosumab.

Przeglądy systematyczne

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki przeglądów systematycznych włączonych do analizy wnioskodawcy. Szczegółowy opis tych przeglądów znajduje się w rozdz. 2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - przeglądy systematyczne

Przegląd systematyczny	Wyniki i wnioski
Ayers 2023	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leczenia przeciwosteoporotycznego w populacji chorych z osteoporozą (przegląd systematyczny z metaanalizą). W ramach NMA uwzględniono jedynie badania obejmujące populacje kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono łącznie 52 badania RCT opublikowane do lutego 2022 roku, w tym 2 badania <i>Cosman 2016 [FRAME]</i>, <i>Saag, 2017 [ARCH]</i> dotyczące romosozumabu, 3 badania dotyczące denosumabu - <i>Nakamura, 2014, Anastasilakis 2019, FREEDOM</i> oraz 10 badań dotyczących bisfosfonianów (<i>Black, 1996, Black, 2007, Chesnut, 2004, Cummings, 1998, Harris, 1999, Lu, 2021, Nakamura, 2013, Reginster, 2000, Reid, 2018, Ringe, 2004</i>).</p> <p>Wyniki i wnioski: <i>W porównaniu pośrednim NMA, w grupie pacjentów leczonych ROMO + ALN odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania złamań biodra, klinicznych złamań kręgow, radiologicznych złamań kręgow oraz złamań poza kręgowych w porównaniu do placebo oraz bisfosfonianów. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania ROMO + ALN względem denosumabu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka poszczególnych rodzajów złamań ocenianych w badaniach. Nie zaobserwowano również istotnych różnic w zakresie częstości występowania nietypowych złamań kości udowej oraz osteonekrozy szczęki między ROMO + ALN vs ALN.</i> <i>Wyniki porównania metodą pairwise metaanalysis wskazują, iż leczenie sekwencyjne romosozumab/alendronian związane jest z istotnie niższym ryzykiem występowania złamań biodra, klinicznych złamań kręgow, jakichkolwiek złamań, radiologicznych złamań kręgow oraz złamań pozakręgowych w porównaniu do bisfosfonianów.</i></p>

Przegląd systematyczny	Wyniki i wnioski														
<p>Huang 2023</p>	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa romosozumabu w leczeniu osteoporotycznych złamań kompresyjnych kręgu (OVCF) u kobiet po menopauzie (przegląd systematyczny z metaanalizą).</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono łącznie 9 badań RCT opublikowanych do 18 czerwca 2021 roku, w tym, w tym 6 badań (<i>Cosman 2016, Saag 2017, Baek 2018, Ishibashi 2015, McClung 2016, NCT02016716 2014</i>) oceniających romosozumab w dawce 210 mg z alendronianem lub placebo.</p> <p>Wyniki i wnioski: Leczenie romosozumabem w porównaniu do alendronianu oraz placebo wykazało istotnie statystycznie wyższy przyrost BMD zarówno w kości biodrowej, odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz szyjce kości udowej po 12 miesiącach obserwacji. W grupie ROMO odnotowano również IS niższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do alendronianu, natomiast ryzyko występowania reakcji w miejscu iniekcji było IS wyższe w przypadku leczenia ROMO. W przypadku pozostałych punktów końcowych (występowania SAE, zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów, AE prowadzących do przerwania badania, zdarzeń powodujących wycofanie z badania, hipokalcemii, nadwrażliwości, występowania nowotworu oraz choroby zwyrodnieniowej stawów) różnice pomiędzy interwencjami były nieistotne statystycznie.</p>														
<p>Albert 2021</p>	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności romosozumabu w leczeniu pacjentek z osteoporozą po menopauzie (przegląd systematyczny z metaanalizą).</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono łącznie 34 badania RCT opublikowane do lutego 2021 roku, w tym jedno badanie <i>Cosman 2016 [FRAME]</i> dotyczące romosozumabu, 6 badań dotyczących alendronianu (<i>Black 1996, Black 2006, Cummings 1998, Greenspan 1998, Greenspan 2002, Liberman 1995</i>) oraz dwa badania dotyczące denosumabu (<i>Cummings 2009, Nakura 2014</i>). Autorzy przeglądu nie uwzględnili wyników badania ARCH.</p> <p>Wyniki i wnioski: <i>W grupie pacjentów leczonych ROMO odnotowano istotnie niższe ryzyko występowania złamań kręgow (RR=0,271 [95% CI: 0,156; 0,471], p<0,001) w porównaniu do placebo.</i> <i>W zakresie ryzyka pozostałych złamań (w tym złamań biodra oraz złamań poza kręgowych) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych leczonych romosozumabem a placebo. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania romosozumabu względem alendronianu oraz romosozumabu względem denosumabu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka poszczególnych rodzajów złamań ocenianych w badaniach.</i></p>														
<p>Shen 2022</p>	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii farmakologicznych u pacjentów z osteoporozą (przegląd systematyczny z metaanalizą).</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono łącznie 79 badań RCT opublikowanych do stycznia 2021 roku, w tym dwa dotyczące romosozumabu (<i>Cosman 2016, Saag 2017</i>), 13 dotyczących alendronianu (<i>Liberman 1995, Black 1996, Cummings 1998, Pols 1999, Orwoll 2000, Greenspan 2002, Luckey 2004, McClung 2006, Recker 2007, Iwamoto 2008, Cosman 2009, Yan 2009, Iwamoto 2011</i>) oraz 9 dotyczących denosumabu (<i>McClung 2006, Cummings 2006, Orwoll 2012, Recknor 2013, Nakamura 2014, Koh 2016, Miller 2016, Saag 2019, Anastasilakis 2019</i>).</p> <p>Wyniki i wnioski:</p> <table border="1" data-bbox="328 1487 1457 1702"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th colspan="2">OR [95% CI]</th> </tr> <tr> <th>ROMO vs. ALN</th> <th>ROMO vs. DENO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wszystkie złamania</td> <td>0,75 [0,62; 0,91]</td> <td>0,62 [0,33; 1,16]</td> </tr> <tr> <td>Złamania kręgow</td> <td>0,49 [0,38; 0,64]</td> <td>0,79 [0,53; 1,18]</td> </tr> <tr> <td>Złamania poza kręgow</td> <td>0,83 [0,69; 0,99]</td> <td>0,83 [0,64; 1,07]</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Wartość SUCRA (pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankującą) wyniosła dla romosozumabu 91,2% w przypadku ryzyka złamań osteoporotycznych. Wartość SUCRA w przypadku złamań kręgu wyniosła 97,2%, podczas gdy dla złamań poza kręgowych - 88%.</i></p>	Punkt końcowy	OR [95% CI]		ROMO vs. ALN	ROMO vs. DENO	Wszystkie złamania	0,75 [0,62; 0,91]	0,62 [0,33; 1,16]	Złamania kręgow	0,49 [0,38; 0,64]	0,79 [0,53; 1,18]	Złamania poza kręgow	0,83 [0,69; 0,99]	0,83 [0,64; 1,07]
Punkt końcowy	OR [95% CI]														
	ROMO vs. ALN	ROMO vs. DENO													
Wszystkie złamania	0,75 [0,62; 0,91]	0,62 [0,33; 1,16]													
Złamania kręgow	0,49 [0,38; 0,64]	0,79 [0,53; 1,18]													
Złamania poza kręgow	0,83 [0,69; 0,99]	0,83 [0,64; 1,07]													

Przegląd systematyczny	Wyniki i wnioski
Willems 2022	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności leków stosowanych w terapii pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (przegląd systematyczny z metaanalizą).</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono łącznie 74 badania RCT z czego 27 badań zostało wykorzystane do NMA dla złamań, a 47 badań do oceny gęstości mineralnej kości.</p> <p>Wyniki i wnioski: Stosowanie romosozumabu wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości wszystkich złamań, po 12, 24 i 36 miesiącu w porównaniu do placebo. Zależność tę odnotowano również w porównaniu do alendronianu w częstości złamań kręgu po 12, 24 oraz 36 miesiącach, a także w złamaniach poza kręgowych po 36 miesiącu leczenia. Stosowanie romosozumabu wiązało się również z istotnym zmniejszeniem częstości złamań biodra po 24 i 36 miesiącu w porównaniu do placebo, a także po 36 miesiącu w porównaniu do alendronianu. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka występowania złamań biodra dla porównania romosozumabu względem denosumabu, w żadnym z analizowanych punktów czasowych.</p>
Wei 2023	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności leków stosowanych w terapii pacjentek z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (przegląd systematyczny z metaanalizą).</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono łącznie 92 badania RCT opublikowanych do 1 maja 2021 roku, z czego 90 badań włączonych do metaanalizy, w tym 5 badań: <i>Cosman 2016 [FRAME]</i>, <i>Saag, 2017 [ARCH]</i>, <i>McClung 2014</i>, <i>Ishibashi 2017</i> oraz <i>Langdahl 2017</i> dotyczących efektywności klinicznej stosowania romosozumabu.</p> <p>Wyniki i wnioski: Wyniki porównania pośredniego wskazują, że leczenie romosozumabem związane jest z istotnie niższym ryzykiem występowania złamań kręgu w porównaniu do placebo. Odnotowano również niższe ryzyko występowania złamań kręgu w porównaniu do leczenia alendronianem, jednakże uzyskana różnica nie była istotna statystycznie. Wyniki porównania pośredniego romosozumabu względem denosumabu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania złamań kręgu. Podobnie profil bezpieczeństwa w zakresie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównywanych interwencji (ROMO vs DENO) jest zbliżony.</p>
Handel 2023	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności leków stosowanych w terapii pacjentek z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (przegląd systematyczny z metaanalizą).</p> <p>Włączone badania: Do analizy włączono łącznie 69 badań RCT opublikowanych do 24 listopada 2021 roku, w tym 2 badania: <i>Cosman 2016 [FRAME]</i>, <i>Saag, 2017 [ARCH]</i>, dotyczące romosozumabu..</p> <p>Wyniki i wnioski: Wyniki porównania pośredniego wskazują, że leczenie z zastosowaniem romosozumabu w porównaniu do bisfosfonianów związane jest z istotnie statystycznie niższą szansą występowania złamań kręgu oraz biodra. W grupie pacjentów leczonych romosozumabem odnotowano także niższe szanse występowania złamań klinicznych oraz głównych złamań osteoporotycznych w porównaniu do leczenia bisfosfonianami, jednakże uzyskana różnica nie była istotna statystycznie. Wyniki porównania pośredniego ROMO vs DENO wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania złamań, za wyjątkiem występowania złamań klinicznych, których szansa wystąpienia w grupie chorych stosujących romosozumab jest istotnie statystycznie niższa niż w grupie pacjentek stosujących denosumab. Wg autorów przeglądu profil bezpieczeństwa romosozumabu w zakresie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń o charakterze sercowo-naczyniowym nie różni się w sposób istotny statystycznie od profilu innych opcji terapeutycznych (doustnych BF, denosumab).</p>

ALN - alendronian, BF - bisfosfoniany, DENO - denosumab, NMA - metaanaliza sieciowa, RCT - badania randomizowane, ROMO - romosozumab,

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Romosozumab vs alendronian porównanie bezpośrednie – badanie ARCH

Zgony

W badaniu ARCH zarówno w krótszym okresie obserwacji (12 miesięcy terapii), jak i dłuższym (24 mies. oraz mediana obserwacji 33 miesiące) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów ogółem, jak również zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych pomiędzy grupą pacjentów leczonych ROMO (lub ROMO->ALN), a grupą leczoną ALN.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ARCH - zgony (populacja ogólna ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*
Zgony ogółem	12 mies.	ROMO	2040	30 (1,5)	1,42 (0,81; 2,48); p=0,224
		ALN	2014	21 (1,0)	
	24 mies.	ROMO→ALN	2040	90 (4,4)	0,99 (0,73; 1,33); p=0,930
		ALN→ALN	2014	90 (4,5)	
Zgony z przyczyn sercowo naczyniowych**	12 mies.	ROMO	2040	17 (0,8)	1,40 (0,67; 2,94); p=0,372
		ALN	2014	12 (0,6)	
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2040	58 (2,8)	1,04 (0,72; 1,52); p=0,828
		ALN→ALN	2014	55 (2,7)	

* Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

** Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub prawdopodobnie spowodowane przyczynami sercowo-naczyniowymi

Utrata z badania

W badaniu ARCH podczas 12 miesięcy terapii oraz podczas mediany obserwacji wynoszącej 33 miesiące nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie utraty pacjentów z badania ogółem, jak również z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów leczonych ROMO (lub ROMO→ALN), a grupą leczoną ALN.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ARCH - utrata z badania (populacja ogólna ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)*	OR (95% CI); p*
Utrata z badania ogółem	12 mies.	ROMO	2046	224 (10,5)	0,96 (0,78; 1,16); p=0,653
		ALN	2047	215 (11)	
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2046	471 (23)	1,00 (0,87; 1,16); p=0,964
		ALN→ALN	2047	472 (23)	
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	12 mies.	ROMO	2046	25 (1,2)	1,00 (0,57; 1,75); p=0,999
		ALN	2047	25 (1,2)	
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2046	45 (2,2)	1,05 (0,69; 1,60); p=0,828
		ALN→ALN	2047	43 (2,1)	

* Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub przerwania badania

W badaniu ARCH nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub przerwania badania pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ARCH - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub badania (populacja ogólna ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	12 mies.	ROMO	2040	70 (3,4)	1,08 (0,77; 1,53) p=0,652
		ALN	2014	64 (3,2)	
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2040	133 (6,5)	0,89 (0,70; 1,14) p=0,359
		ALN→ALN	2014	146 (7,2)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	12 mies.	ROMO	2040	30 (1,5)	1,10 (0,65; 1,85) p=0,725
		ALN	2014	27 (0,3)	

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2040	47 (2,3)	1,08 (0,71; 1,64) p=0,715
		ALN→ALN	2014	43 (2,1)	

* Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu ARCH nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ARCH - ciężkie zdarzenia niepożądane (populacja ogólna ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p**
Ciężkie zdarzenia niepożądane	12 mies.*	ROMO	2040	262 (12,8)	0,92 (0,77; 1,10) p=0,368
		ALN	2014	278 (13,8)	
	24 mies.	ROMO→ALN	2040	586 (28,7)	0,94 (0,82; 1,07) p=0,358
		ALN→ALN	2014	605 (30,0)	

* Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów

** Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Zdarzenia niepożądane podczas leczenia

W badaniu ARCH wśród pacjentów leczonych ROMO odnotowano istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (po 12 mies. terapii) oraz bólu pleców (zarówno po 12-mies. leczenia jak i w 33-mies. okresie obserwacji) względem osób stosujących wyłącznie ALN. Natomiast w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem w 33-mies. okresie obserwacji, jak również w przypadku zapalenia nosogardzieli nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu ARCH - zdarzenia niepożądane podczas leczenia (populacja ogólna ROMO vs ALN)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI); p*
Zdarzenia niepożądane ogółem	12 mies.	ROMO	2040	1544 (75,7)	0,85 (0,73; 0,98) p= 0,025
		ALN	2014	1584 (78,6)	
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2040	1766 (86,6)	0,83 (0,69; 1,00) p= 0,053
		ALN→ALN	2014	1784 (88,6)	
Ból pleców	12 mies.	ROMO	2040	186 (9,1)	0,78 (0,63; 0,95) p= 0,016
		ALN	2014	228 (11,3)	
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2040	329 (16,1)	0,79 (0,67; 0,93) p = 0,005
		ALN→ALN	2014	393 (19,5)	
Zapalenie nosogardzieli	12 mies.	ROMO	2040	213 (10,4)	0,96 (0,79; 1,17) p=0,692
		ALN	2014	218 (10,8)	
	33 mies. (mediana)	ROMO→ALN	2040	363 (17,8)	0,95 (0,81; 1,12) p =0,549
		ALN→ALN	2014	373 (18,5)	

* Obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Szczegółowe wyniki dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 4.3.7 oraz 4.3.8 AKL wnioskodawcy.

Romosozumab vs denosumab**Porównanie pośrednie**

Wyniki przeprowadzonego przez wnioskodawcę porównania pośredniego romosozumabu względem denosumabu wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa pomiędzy obiema interwencjami dla 12-mies. okresu leczenia.

Tabela 24. Wyniki porównania pośredniego ROMO vs DENO – bezpieczeństwo (badania STRUCTURE i DATA)

Punkt końcowy	STRUCTURE	DATA	Wynik porównania pośredniego OR (95% CI)	Wartość p
	OR (95% CI) ROMO vs. TRPD	OR (95% CI) DENO vs TRPD		
Utrata z badania ogółem	1,12 (0,58; 2,19)	0,19 (0,02; 1,70)	5,97 (0,60; 59,64)	p=0,128
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,70 (0,36; 1,36)	0,45 (0,04; 5,26)	1,55 (0,12; 19,68)	p=0,735
Zdarzenia niepożądane ogółem	1,35 (0,89; 2,07)	0,61 (0,17; 2,18)	2,21 (0,58; 8,44)	p=0,245
Hiperkalcemia	0,08 (0,02; 0,35)	0,94 (0,06; 15,67)	0,09 (0,01; 2,06)	p=0,13
Hipokalcemia	7,04 (0,36; 138,79)	-*	-*	-
Reakcje w miejscu iniekcji	2,93 (1,13; 7,59)	0,18 (0,01; 3,82)	16,06 (0,66; 388,16)	p=0,088

* brak możliwości obliczenia

DENO – denosumab, OR - iloraz szans, ROMO - romosozumab, TRPD – teryparatyd

Ocena bezpieczeństwa romosozumabu - badania efektywności praktycznej**Ebina 2021**

W trakcie badania 10 pacjentów (6,1%) doznało poważnych złamań osteoporotycznych. W grupie chorych uprzednio nieleczonych jeden chory doświadczył złamania kości ramiennej. W grupie pacjentek wcześniej stosujących BF zaobserwowano po jednym przypadku złamania bliższej części kości ramiennej, złamania dalszej części promieniowej, złamania bliższej części kości piszczelowej, złamania rzepki i złamania kręgow. W grupie chorych stosujących uprzednio denosumab odnotowano wystąpienie po jednym złamaniu żebra, złamaniu bliższej kości ramiennej i wielokrotne złamania kręgow. W grupie stosujących wcześniej teryparatyd nie odnotowano przypadków złamań.

Ebina 2022

W okresie leczenia wynoszącym 24 miesiące 23 pacjentów (14,9%) przerwało leczenie. Ośmiu pacjentów utracono z okresu obserwacji (część z nich zmieniła miejsce leczenia), dwóch pacjentów w każdej z grup przerwało leczenie z powodu bólu po wstrzyknięciu, zawrotów głowy, wzrostu ciśnienia krwi oraz zgonu bez przyczyny. Jeden pacjent w każdej z grup przerwał leczenie z powodu krwotoku podpajęczynówkowego będącego następstwem pęknięcia tętniaka (grupa wcześniej nieleczonych - 3 tygodnie po pierwszym podaniu romosozumabu), krwotoku śródmózgowego (grupa denosumabu - chory bez wywiadu w kierunku chorób naczyniowych; 7 miesięcy po przejściu z romosozumabu na denosumab), obniżonego ciśnienia krwi, zaczerwienienia twarzy, półpaśca, liszajów płaskich jamy ustnej oraz konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w wyniku stwierdzenia wady zastawki.

Kobayakawa 2021

W 12 miesięcznym okresie leczenia romosozumabem wystąpienie jakiegokolwiek AE zareportowano u 64 (27,8%) chorych. Większość z obserwowanych zdarzeń niepożądanych była łagodna i nie stanowiła przyczyny przerwania leczenia. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanim była reakcja w miejscu iniekcji (13,9%) manifestująca się najczęściej bólem (7,8%), obrzękiem (5,7%) i zaczerwienieniem (0,4%) utrzymującym się przez co najmniej 2 dni po iniekcji. Odnotowano dziesięć (4,3%) przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ponadto u 4 (1,7%) chorych wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Incydent sercowo-naczyniowy (zawał mózgu) zaobserwowano w 1 (0,4%) przypadku, a u 1 (0,4%) pacjenta wystąpiła martwica kości szczęki. Ponadto u 1 (0,4%) pacjenta wystąpiła łagodna hipokalcemia. Siedmiu (3,0%) pacjentów doświadczyło nowych złamań podczas leczenia romosozumabem. Żaden pacjent nie przerwał leczenia romosozumabem z powodu nowego złamania.

Kobayakawa 2022

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wykazała, iż większość raportowanych AE miała charakter miejscowy. Najczęściej w obu grupach raportowano ból w miejscu iniekcji, zaczerwienienie oraz obrzęk. Żadne z raportowanych AE o charakterze miejscowym nie wymagało przerwania leczenia. Autorzy publikacji podali również, iż nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania poszczególnych AE pomiędzy analizowanymi podgrupami.

Saito 2023

Ocena bezpieczeństwa wykazała, iż podczas 12 miesięcznego leczenia romosozumabem nie odnotowano przypadków zgonów w tym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, przypadków osteonekrozy szczęki (OJN). Łącznie podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia u dwóch chorych odnotowano wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych (choroba obwodowa naczyń kończyny dolnej, choroba wieńcowa). Ponadto podczas pierwszych 1-2 miesięcy leczenia romosozumabem u 5 chorych zareportowano wystąpienie bezobjawowej hipokalcemii, która została złagodzona poprzez stopniową suplementację wapnia.

Ocena bezpieczeństwa romosozumabu względem denosumabu **- retrospektywne badania obserwacyjne**

Kobayakawa 2022

Ponadto w przypadku leczenia romosozumabem w porównaniu do leczenia denosumabem częściej występowały zdarzenia niepożądane związane z iniekcją leku, jednakże nie prowadziły one do przerwania leczenia. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami w częstości występowania ciężkich AE jak również nowych złamań.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

ChPL Evenity

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zapalenie nosogardzieli i bóle stawów, natomiast występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zapalenie zatok, wysypka lub zapalenie skóry, ból głowy, ból szyi, skurcze mięśni oraz reakcje w miejscu wkłucia.

Reakcje związane z nadwrażliwością wystąpiły u 6,7% pacjentów leczonych romosozumabem. Hipokalcemię odnotowywano niezbyt często (0,4% pacjentów leczonych romosozumabem). W randomizowanych, kontrolowanych badaniach u pacjentów leczonych romosozumabem obserwowano wzrost liczby ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawałów serca i udarów mózgu) w porównaniu z grupą kontrolną.

Stosowanie romosozumabu jest przeciwwskazane u pacjentek, u których uprzednio wystąpił zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Evenity. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 7 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie bezpośrednie romosozumabu z alendronianem (bisfosfonianem doustnym) oraz porównanie pośrednie z denosumabem w populacji pacjentek po menopauzie z potwierdzoną osteoporozą oraz wysokim ryzykiem złamań.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż leczenie romosozumabem w porównaniu do terapii ALN związane jest ze: statystycznie istotnie niższym ryzykiem wystąpienia nowych złamań kręgu, niższą częstością występowania złamań klinicznych zarówno w krótszym (12-mies.), jak również dłuższym (mediana 33 mies.) okresie obserwacji, statystycznie istotnie niższym ryzykiem wystąpienia złamań klinicznych kręgow w 24-miesięcznym okresie obserwacji, statystycznie istotnie niższą częstością występowania złamań pozakręgowych, dużych złamań pozakręgowych oraz niższym ryzykiem wystąpienia złamań osteoporotycznych w długim okresie obserwacji (33 mies.). Leczenie pacjentów ROMO w porównaniu do leczenia ALN, skutkowało również uzyskaniem wyższej średniej procentowej gęstości kości względem wartości wyjściowej, podczas 12., 24., oraz 36 mies. leczenia.

Wyniki porównania pośredniego dla 12 miesięcy leczenia wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej w obrębie biodra oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa, natomiast w przypadku pomiaru w obrębie szyjki kości udowej różnica nie uzyskała istotności statystycznej.

W badaniu ARCH, pomiędzy ROMO a ALN nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia czy ciężkich działań niepożądanych. Istotnie częściej w ramieniu romosozumabu względem alendronianu występowały reakcje w miejscu iniekcji oraz niedokrwienie serca (12 miesiąc) i udar mózgu (36 miesiąc). W przypadku porównania pośredniego romosozumabu z denosumabem analiza wykazała, iż oba leki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

Ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak bezpośredniego porównania ze wszystkimi wskazanymi komparatorami, tj. z ryzendronianem oraz denosumabem. Wg wnioskodawcy: „*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*”, w związku z czym wg wnioskodawcy: „*w ramach porównania z doustnymi bisfosfonianami wystarczające jest przeprowadzenie porównania romosozumabu względem wybranego reprezentanta tej grupy*”. Analitycy Agencji nie do końca zgadzają się z takim założeniem, ale należy zauważyć, że w analizie klinicznej przedstawiono również dane z przeglądów systematycznych z metaanalizami sieciowymi, w których efekt kliniczny przedstawiony został m. in. dla wspólnej grupy bisfosfonianów (w tym alendronianu i ryzendronianu).

Dla porównania romosozumabu z denosumabem przeprowadzono natomiast porównanie pośrednie, które cechowały się ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w populacji, a które szczegółowo opisano w rozdz. 4.1.3.2 niniejszej AWA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Evenity (romosozumab), stosowanym w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) oraz zestawienie kosztów i konsekwencji.

Porównane interwencje

Romosozumab vs doustne bisfosfoniany.

Romosozumab vs denosumab.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Model analizy

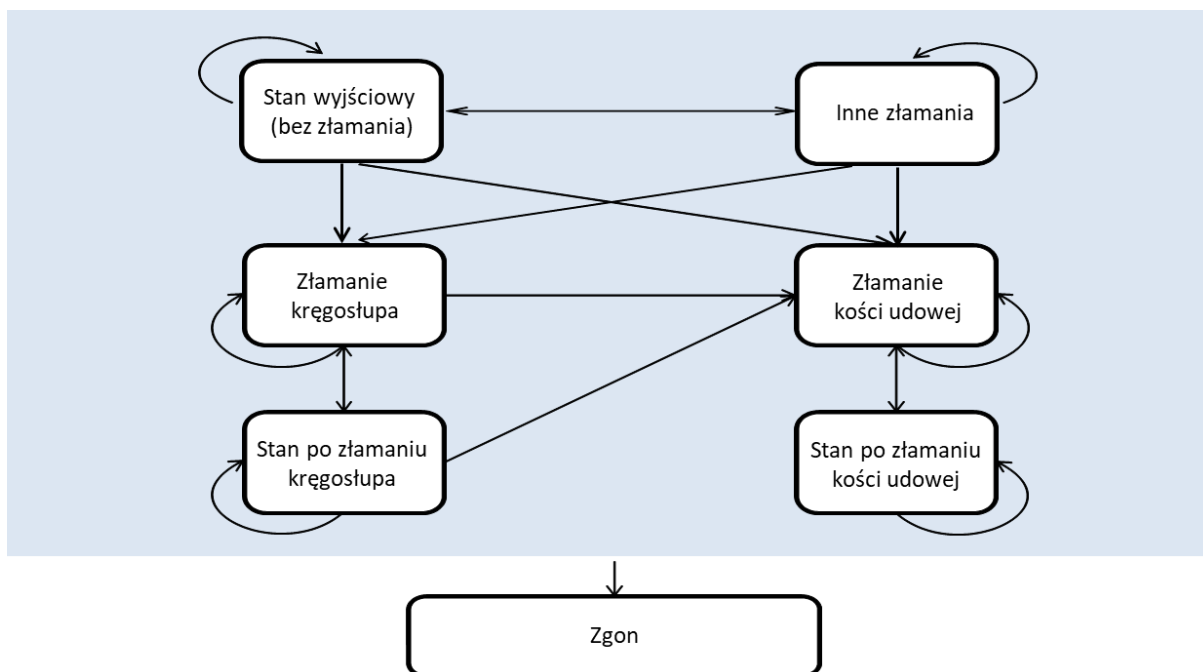
W analizie ekonomicznej w celu oceny opłacalności romosozumabu (leczenie sekwencyjne romosozumab/alendronian) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań wykorzystano model kohortowy Markowa: Romosozumab for Postmenopausal Osteoporosis: Global Cost-Effectiveness Model. Jest to globalny model ekonomiczny udostępniony przez Wnioskodawcę, który został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- Stan wyjściowy (brak kolejnego złamania),
- Złamanie kości udowej,
- Stan po złamaniu kości udowej,
- Złamanie kręgosłupa,
- Stan po złamaniu kręgosłupa,
- Inne złamania (złamaniaiskoenergetyczne w lokalizacji innej niż kość udowa lub kręgosłup),
- Zgon.

W modelu przyjęto długość cyklu równą sześć miesięcy. Podczas każdego cyklu pacjentka może pozostać w stanie wyjściowym bez nowego złamania, przejść do jednego ze stanów ze złamaniem (po wystąpieniu złamania) albo do stanu zgon (w przypadku śmierci). Zgon jest stanem absorbującym, tj. pacjentka pozostaje w nim przez resztę horyzontu czasowego modelu.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu AE wnioskodawcy.



Rysunek 4. Struktura modelu AE wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Źródłem danych o skuteczności klinicznej (ryzyko złamań) romosozumabu w porównaniu do doustnych bisfosfonianów są wyniki randomizowanego badania klinicznego fazy 3 ARCH (Saag 2017). W ramieniu interwencji przez pierwsze 12 miesięcy chore stosują romosozumab (zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego), następnie alendronian przez 48 miesięcy, w ramieniu komparatora doustne bisfosfoniany lub denosumab przez pełne 5 lat. Pacjentki otrzymują leczenie łącznie przez 5 lat (co jest zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych Alendran i Prolia).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w analizie klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu. Przeprowadzono analizę pośrednią w oparciu o dane dla punktów końcowych gęstość mineralna kości (BMD). Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu BMD mierzonych w obrębie biodra ($p=0,03$) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa ($p<0,001$) dla 12 miesięcy leczenia.

W związku z tym, że analiza pośrednia nie obejmuje wyników dla punktu końcowego ryzyko złamań, w oparciu o który w modelu ekonomicznym oszacowano skuteczność romosozumabu w porównaniu z doustnymi bisfosfonianami oraz doustnych bisfosfonianów w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego, skuteczność denosumabu w populacji leczonej (w porównaniu z grupą pozostającą bez leczenia aktywnego) oszacowano niezależnie od romosozumabu, na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Ayers 2023.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wnioskowanej technologii i komparatorów;
- koszty podania leków, kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym;
- koszty leczenia złamań (hospitalizacja i wizyty ambulatoryjne, zaopatrzenie ortopedyczne, leki przeciwbólowe, profilaktyka przeciwzkrzepowa, rehabilitacja);
- koszty opieki długoterminowej po złamaniu kości udowej

Tabela 25. Koszty produktu leczniczego Evenity

Wariant	CZN	UCZ	CHB	WLF	Koszt NFZ		Koszt pacjenta
					bez RSS	z RSS	
Evenity 2 amp.-strz. po 105 mg romosozumabu							

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, RSS – instrument podziału ryzyka, UCZ – urzędowa cena zbytu, WLF – wysokość limitu finansowania

Tabela 26. Roczny koszt terapii produktem leczniczym Evenity

Wariant	Zawartość opakowania jednostkowego	Cena hurtowa brutto /cena efektywna z RSS opak. [PLN]	Liczba dawek / opak.	Roczna liczba dawek	Koszt roczny [PLN]
Bez uwzględnienia RSS	2 amp.-strz. zawierające po 105 mg romosozumabu		1	12	
Z uwzględnieniem RSS					

Dawkowanie i koszt komparatorów

Aktualną praktykę kliniczną dla rozważanej w niniejszej analizie populacji docelowej stanowią doustne bisfosfoniary (alendronian, ryzedronian) oraz denosumab. Leki te znajdują się w wykazie leków refundowanych na liście A (refundacja apteczna) oraz liście D2 („leki 65+”). Koszty zaczerpnięto z wykazu leków refundowanych. Uwzględniono przy tym także następujące zalecenia dotyczące dawkowania, zgodne z charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych:

- alendronian (70 mg), ryzedronian (35 mg) – 1 tabletkę raz tygodniowo;
- denosumab (60 mg) – 1 iniekcja podskórna raz na 6 miesięcy.

Tabela 27. Dawkowanie i koszt komparatorów

Nazwa handlowa, postać leku	Zawartość opakowania jednostk.	Cena detaliczna / opak. [PLN]	Dopłata świadczeniobiorcy (60-64 lata) / opak. [PLN]	Dopłata płatnika publicznego / opak. [PLN]	Liczba dawek / opak.	Roczna liczba dawek	Dopłata świadczeniobiorcy (60-64 lata) / rok [PLN]	Koszty płatnika publicznego (60-64 lata) / rok [PLN]	Koszty płatnika publicznego (≥ 65 lat) / rok [PLN]
Alendronian									
Alendran 70, tabl., 70 mg	4 szt. (1 blist. po 4 szt.)	12,30	3,69	8,61	4	52	47,97	111,93	159,90
Alendrogen, tabl., 70 mg	4 szt.	10,63	3,19	7,44	4	52	41,47	96,72	138,19
Alendronat Bluefish, tabl., 70 mg	4 szt.	9,44	2,83	6,61	4	52	36,79	85,93	122,72
Ostemax 70 comfort, tabl., 70 mg	4 szt.	12,50	3,75	8,75	4	52	48,75	113,75	162,50
Ostenil 70, tabl., 70 mg	4 szt.	12,52	3,77	8,75	4	52	49,01	113,75	162,76
Ostenil 70, tabl., 70 mg	6 szt.	18,21	5,46	12,75	6	52	47,32	110,5	157,82
Ostolek, tabl. powł., 70 mg	4 szt. (1 blist. po 4 szt.)	12,39	3,72	8,67	4	52	48,36	112,71	161,07
Ryzedronian									
Risendros 35, tabl. powł., 35 mg	4 szt.	14,87	6,12	8,75	4	52	79,56	113,75	193,31

Denosumab *									
Prolia, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml	1 amp.-strz. po 1 ml	630,66	189,20	441,46	1	2	378,4	882,92	1 261,32

* W wariancie analizy z RSS

Koszty podania leków, kwalifikacji i monitorowania w programie lekowym

Założono, że koszty podania i wydania leków w programie lekowym zostaną rozliczone w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)” z Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe.

Całkowity koszt kwalifikacji i monitorowania w proponowanym programie lekowym wynosi 586,18 PLN. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Kalkulacja kosztów kwalifikacji i monitorowania do proponowanego programu lekowego

Kategoria	Nazwa świadczenia	Liczba badań	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Kwalifikacja do programu	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	1	133	1,58*	210,14	210,14
Monitorowanie	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	2	44	1,58*	69,52	139,04
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	2	75	1,58*	118,5	237,00

* przyjęto w oparciu o analizę wyceny punktowej świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (02.1580.001.02) w leczeniu ambulatoryjnym w 2023 w woj. małopolskim

Koszty podania leków i monitorowania terapii dla aktualnej praktyki klinicznej

Całkowity koszt podania leków i monitorowania dla aktualnej praktyki klinicznej wynosi 327,06 PLN. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Kalkulacja kosztów podania leków i monitorowania dla aktualnej praktyki klinicznej

Zakres	Nazwa świadczenia	Liczba badań	Wartość punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt całkowity [PLN]
Wypisanie recepty na lek Badania laboratoryjne (jeśli konieczne)	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3	44	1,58*	69,52	208,56
Densytometria Badania laboratoryjne Wypisanie recepty na lek	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1	75	1,58*	118,5	118,5

* przyjęto w oparciu o analizę wyceny punktowej świadczenia w zakresie ortopedii i traumatologii narządu ruchu (02.1580.001.02) w leczeniu ambulatoryjnym w 2023 w woj. małopolskim

Koszty leczenia kolejnych linii

Po zakończeniu 12-miesięcznej terapii romosozumabem pacjentka w latach 2-5 kontynuuje terapię otrzymując doustne bisfosfoniary. Koszt bisfosfoniary przedstawiono w Tabeli 27.

Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS 239 627 zł/QALY. [redacted] wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY), wartość w wariancie bez RSS jest powyżej wartości progowej.

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej CUA – romosozumab vs doustne bisfosfoniary, perspektywa wspólna

Parametr	Perspektywa wspólna			
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Romosozumab	Doustne bisfosfoniary	Romosozumab	Doustne bisfosfoniary
Koszt całkowity [zł]	63 900	36 506	[redacted]	36 506
Koszt inkrementalny [zł]	27 395		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	239 440		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Evenity w porównaniu do doustnych bisfosfoniary z perspektywy wspólnej [redacted]. Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS 239 440 zł/QALY. [redacted] wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY), wartość w wariancie bez RSS znajduje się powyżej wartości progowej.

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej CUA – romosozumab vs denosumab, perspektywa NFZ

Parametr	Perspektywa NFZ			
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Romosozumab	Denosumab	Romosozumab	Denosumab
Koszt całkowity [zł]	63 805	41 025	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	22 780		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	0,09		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	245 833		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Evenity w porównaniu do denosumabu z perspektywy NFZ jest [redacted]. Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS 245 833 zł/QALY. [redacted] wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY), wartość w wariancie bez RSS znajduje się powyżej wartości progowej.

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej CUA – romosozumab vs denosumab, perspektywa wspólna

Parametr	Perspektywa wspólna			
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Romosozumab	Denosumab	Romosozumab	Denosumab
Koszt całkowity [zł]	63 900	41 299	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	22 602		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	243 914		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Evenity w porównaniu do denosumabu z perspektywy wspólnej jest [redacted]. Oszacowana wartość ICUR w wariantcie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariantcie nieuwzględniającym RSS 243 914 zł/QALY. [redacted] wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY), wartość w wariantcie bez RSS jest powyżej wartości progowej.

Analiza kosztów i konsekwencji (CCA)

Ze względu na ograniczenia danych dotyczących porównania skuteczności romosozumabu i denosumabu oraz związane z tymi ograniczeniami analizy kosztów użyteczności, poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów i konsekwencji przeprowadzonej przez wnioskodawcę dla romosozumabu i denosumabu.

Wyniki analizy kosztów i konsekwencji dla porównania romosozumab vs bisfosfoniary znajdują się w rozdz. 1.7.1 AE wnioskodawcy. W niniejszej analizie odstępiono od ich przedstawienia.

Tabela 35. Wyniki analizy CCA romosozumab vs denosumab - zestawienie konsekwencji zdrowotnych

Konsekwencje zdrowotne		Romosozumab	Denosumab
Lata życia skorygowane o jakość (QALY): niezdykontowane		[redacted]	[redacted]
Lata życia skorygowane o jakość (QALY): zdykontowane		[redacted]	[redacted]
Lata życia (LYG): niezdykontowane		[redacted]	[redacted]
Lata życia (LYG): zdykontowane		[redacted]	[redacted]
Liczba złamań: po 1 roku	Kość udowa	0,01	0,02
	Kręgosłup	0,01	0,01
	Inne złamania	0,05	0,06
Liczba złamań: po 2 latach	Kość udowa	0,02	0,03
	Kręgosłup	0,01	0,02
	Inne złamania	0,10	0,12
Liczba złamań: po 3 latach	Kość udowa	0,03	0,05
	Kręgosłup	0,02	0,03
	Inne złamania	0,14	0,17
Liczba złamań: po 4 latach	Kość udowa	0,04	0,07
	Kręgosłup	0,02	0,04
	Inne złamania	0,19	0,23
Liczba złamań: po 5 latach	Kość udowa	0,06	0,09
	Kręgosłup	0,03	0,06
	Inne złamania	0,24	0,29
Liczba złamań: po 10 latach	Kość udowa	0,25	0,31
	Kręgosłup	0,11	0,15
	Inne złamania	0,51	0,60
Liczba złamań: horyzont dożywotni	Kość udowa	0,54	0,60
	Kręgosłup	0,27	0,32
	Inne złamania	0,93	1,03

Tabela 36. Wyniki analizy CCA romosozumab vs denosumab - zestawienie kosztów

Koszty [PLN]	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Romosozumab	Denosumab	Romosozumab	Denosumab
Koszty leków – z RSS				
Koszty leków – bez RSS	31 499	5 074	31 519	5 259
Koszty monitorowania terapii i podania leków	2 353	1 364	2 353	1 364
Koszty związane ze złamaniami (ogółem)	29 953	34 588	30 029	34 676
Razem – z RSS				
Razem – bez RSS	63 805	41 025	63 900	41 299

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przeprowadzonymi w ramach analizy kosztów konsekwencji, z perspektywy NFZ w wariancie z RSS całkowity koszt leczenia jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy wynosi [redacted] przy zastosowaniu terapii romosozumabem, [redacted] przy zastosowaniu terapii denosumabem. W wariancie bez RSS koszty te wynoszą odpowiednio 63 805 zł i 41 025 zł.

Z perspektywy wspólnej w wariancie z RSS całkowity koszt leczenia jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy wynosi [redacted] przy zastosowaniu terapii romosozumabem, [redacted] przy zastosowaniu terapii denosumabem. W wariancie bez RSS koszty te wynoszą odpowiednio 63 900 zł i 41 299 zł.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Ceny progowe (ceny zbytu netto)

Perspektywa	Evenity vs bisfosfoniary doustne		Evenity vs denosumab	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Perspektywa NFZ				
Cena progowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna				
Cena progowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowane w ramach analizy użyteczności kosztów wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków [redacted] od wnioskowanej ceny niezależnie od uwzględnienia lub nieuwzględnienia RSS.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania wykazującego wyższą ocenianą interwencję nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

Analiza deterministyczna

W ramach analizy deterministycznej testowane następujące parametry:

- dane kliniczne: charakterystyka wyjściowa populacji, ryzyko złamań w populacji ogólnej, parametryczne krzywe czasu do pierwszego złamania, ryzyko względne złamań kręgosłupa romosozumab vs alendronian, część

¹⁶ 190 380 zł/QALY

zwiększonej śmiertelności (w stosunku do śmiertelności w populacji ogólnej) po złamaniu związana z samym złamaniem, czas zwiększonego ryzyka zgonu w następstwie złamania;

- użyteczności: spadek użyteczności po złamaniach: wartości minimalne, wartości maksymalne, wartości z publikacji Ström 2008, wartości z publikacji Bae 2020;
- koszty i zużycie zasobów: czas leczenia, koszty komparatorów, koszty leczenia złamań, odsetek pacjentek korzystających z opieki długoterminowej po złamaniach bliższego końca kości udowej;
- parametry ogólne: horyzont czasowy, dyskontowanie.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości dla porównania romosozumab vs doustne bisfosfoniany oraz dla porównania romosozumab vs denosumab w wariacie z RSS największy wzrost wyników w stosunku do scenariusza podstawowego zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej uzyskano dla wariantów, w których przyjęto długość leczenia równą 3 i 4 lata oraz horyzont czasowy 10 lat. Z kolei największy spadek wartości współczynnika ICER w porównaniu do analizy podstawowej odnotowano dla spadków użyteczności po złamaniach na podstawie publikacji Bae 2020, braku dyskontowania oraz scenariusza z alternatywnymi krzywymi parametrycznymi czasu do pierwszego złamania.

Wyniki analizy w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostają spójne w rezultatach uzyskanymi przy przyjęciu RSS.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono 1 000 iteracji. Testowano parametry dotyczące skuteczności, kosztów i użyteczności stanów zdrowia.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania romosozumab vs doustne bisfosfoniany oraz dla porównania romosozumab vs denosumab w wariacie z RSS i w wariacie bez RSS zachowują zgodność z wynikami analizy podstawowej zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). Z perspektywy NFZ we wszystkich symulacjach romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do doustnych bisfosfonianów i w stosunku do denosumabu. Z perspektywy wspólnej we wszystkich symulacjach romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do doustnych bisfosfonianów, zarówno w wariacie z RSS, jak i bez RSS. Z perspektywy wspólnej we wszystkich symulacjach romosozumab pozostaje terapią bardziej efektywną w stosunku do denosumaby w 99,7% symulacji w wariacie z RSS, we wszystkich symulacjach w wariacie bez RSS.

Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną (dla progu opłacalności równego 190 380 PLN/QALY) w porównaniu do doustnych bisfosfonianów z perspektywy NFZ wynosi ██████ w wariacie z RSS, 19,8% w wariacie bez RSS, z perspektywy wspólnej odpowiednio ██████ i 20,6%.

Prawdopodobieństwo, że romosozumab jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu do denosumabu z perspektywy NFZ wynosi ██████ w wariacie z RSS, 39,7% w wariacie bez RSS, z perspektywy wspólnej odpowiednio ██████ i 38,3%.



Rysunek 5.



Rysunek 6.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono zestawienie kosztów konsekwencji. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia danych dotyczących porównania skuteczności romosozumabu i denosumabu oraz związane z tymi ograniczeniami analizy kosztów użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Uwzględnione w analizie dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do bisfosfonianów pochodzą z badania ARCH (Saag 2017), porównującego skuteczność leczenia sekwencyjnego romosozumab (pierwsze 12 miesięcy terapii) – alendronian (kolejne 48 miesięcy) z leczeniem wyłącznie alendronianem. Wnioskowanie o skuteczności bisfosfonianów jedynie w oparciu o dane dotyczące skuteczności alendronianu jest ograniczeniem analizy. Podobny efekt terapeutyczny nie oznacza, że skuteczność i bezpieczeństwo alendronianu i ryzendronianu są jednakowe. Ze względu na brak danych klinicznych, skuteczność denosumabu w populacji leczonej (w porównaniu z grupą pozostającą bez leczenia aktywnego) w zakresie zapobiegania złamaniom oszacowano niezależnie od romosozumabu, na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Ayers 2023 (źródło to zostało wykorzystane również w porównaniu doustnych bisfosfonianów z brakiem leczenia aktywnego).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 1.9)

1. W modelu wyróżniono trzy lokalizacje złamań przyporządkowując im stany zdrowotne: kości udowej, kręgosłupa oraz w lokalizacji innej niż kość udowa lub kręgosłup. Dane dla tak zdefiniowanej kategorii

obejmującej „inne” złamania nie zawsze występują w publikacjach źródłowych, dlatego w analizie konieczne było przyjęcie następujących założeń

- Ryzyko złamań w populacji ogólnej - dane pozyskane od NFZ obejmowały następujące „inne” złamania: bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej. W celu wyznaczenia liczby złamań dla występującej w modelu kategorii „inne złamania” oszacowano jako odsetek złamań nie będących złamaniami bliższego końca kości udowej lub kręgosłupa stanowią złamania bliższego końca kości ramiennej oraz dalszego końca kości promieniowej. Wykorzystano wyniki pięciu publikacji, w których zaprezentowano liczbę złamań w podziale na poszczególne lokalizacje [Balasubramanian 2019, Toth 2020, Kanis 2021, Amarowicz 2016, Raport Osteoporoza 2015].
 - Ryzyko względne złamania u pacjentek z jednym lub wieloma wcześniejszymi złamaniami kręgosłupa w porównaniu z pacjentkami bez wcześniejszych złamań - przyjęto wartości raportowane dla złamań niekręgowych [Black 1999].
 - Czas do pierwszego złamania w lokalizacji pozakręgowej w badaniu ARCH [Saag 2017] przyjęto jako źródło danych dla kategorii „inne” złamania.
 - Ryzyka względne innych złamań bisfosfoniary vs brak leczenia oraz denosumab vs brak leczenia - przyjęto wartości raportowane dla kategorii nonvertebral fractures w metaanalizie Ayers 2023].
 - W modelu założono, że spadek użyteczności po złamaniu kości przedramienia [Svedbom 2018] odpowiada spadkowi użyteczności po „innym” złamaniu.
 - Koszty dla kategorii „inne złamania” wyznaczono jako średnie kosztów dla złamań dalszej nasady kości promieniowej, bliższej nasady kości ramiennej, żeber, obojczyka i miednicy, ważone ich częstością występowania obliczoną na podstawie danych z Raportu Osteoporoza 2015.
2. Zgodnie ze strukturą modelu pacjentki w stanach ze złamaniem i po złamaniu kości udowej nie mogą doświadczyć dalszych złamań kręgosłupa lub „innych” złamań, a pacjentki w stanach ze złamaniem i po złamaniu kręgosłupa nie mogą doświadczyć „innych” złamań. Hierarchiczna struktura modelu powoduje zatem niedoszacowanie liczby niższych w hierarchii złamań („innych” oraz kręgosłupa). Z tego powodu w modelu zastosowano korektę dla wymienionych złamań (zamiast wprowadzania dodatkowych stanów zdrowotnych), aby uniknąć niedoszacowania kosztów i spadku jakości życia.
 3. W celu kalkulacji kosztów i spadku QALYs związanych z „dodatkowymi” złamaniami o niższej hierarchii, oszacowano liczbę takich złamań, co uzyskano poprzez przemnożenie liczby pacjentek w każdym ze stanów ze złamaniami wyższymi w hierarchii i częstości występowania złamań niższych w hierarchii. Następnie bezwzględną liczbę złamań pomnożono przez odpowiadające im koszty złamań (koszty dla pierwszego roku po złamaniu) oraz spadki użyteczności.

Dodatkowe ograniczenia

1. W modelu nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 1.9).

1. Podstawowym komparatorem w analizie są doustne bisfosfoniary, aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych z osteoporozą pomenopauzalną, w tym z ciężką osteoporozą ze złamaniem, finansowana przez płatnika publicznego. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem doustnych bisfosfoniary oszacowano na podstawie włączonego do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego ARCH [Saag 2017], w którym porównywano skuteczność leczenia sekwencyjnego romosozumab (pierwsze 12 miesięcy terapii) – alendronian (kolejne 48 miesięcy) z leczeniem wyłącznie alendronianem. Jednakże wykorzystanie danych klinicznych wyłącznie dla alendronianu jako przedstawiciela grupy doustnych bisfosfoniary jest uzasadnione, ponieważ alendronian i ryzedronian są finansowane w ramach tej samej grupy limitowej, a więc zgodnie z ustawą o refundacji posiadają podobny efekt terapeutyczny (skuteczność i bezpieczeństwo) w leczeniu osteoporozy, a także nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących romosozumab z ryzedronianem w populacji docelowej.

Komentarz analityków:

Wnioskowanie o skuteczności bisfosfoniary jedynie w oparciu o dane dotyczące skuteczności alendronianu jest ograniczeniem analizy. Podobny efekt terapeutyczny nie oznacza, że skuteczność i bezpieczeństwo alendronianu i ryzedronianu są jednakowe.

2. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w analizie klinicznej nie zidentyfikowano randomizowanych badań porównujących efektywność kliniczną romosozumabu względem denosumabu w populacji pacjentek z pierwotną osteoporozą po menopauzie, leczonych uprzednio bisfosfonianami. Przeprowadzono analizę pośrednią (wykorzystując wspólny komparator teryparatyd) w oparciu o dane dla punktów końcowych gęstość mineralna kości (BMD) – 12 miesięcy: pomiar w biodrze, pomiar w szyjce kości udowej oraz pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu BMD mierzonego w obrębie biodra ($p=0,03$) oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa ($p<0,001$) dla 12 miesięcy leczenia.

Jednak analiza pośrednia nie obejmuje wyników dla punktu końcowego ryzyko złamań, w oparciu o który w modelu ekonomicznym oszacowano skuteczność romosozumabu w porównaniu z doustnymi bisfosfonianami oraz doustnych bisfosfonianów w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego. Mając na uwadze ograniczenia związane z dostępnością danych klinicznych, skuteczność denosumabu w populacji leczonej (w porównaniu z grupą pozostającą bez leczenia aktywnego) oszacowano niezależnie od romosozumabu, na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Ayers 2023 (źródło to zostało wykorzystane również w porównaniu doustnych bisfosfonianów z brakiem leczenia aktywnego).

Komentarz analityków:

Należy zwrócić uwagę, że w związku z powyższymi ograniczeniami CUA wykonana dla porównania romosozumab vs denosumab obarczona jest pewną niepewnością.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Model AE został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu (wprowadzono zerowe skrajne wartości wejściowe oraz testowano powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu).

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

Walidacja zewnętrzna

Według wnioskodawcy: *Pełna walidacja zewnętrzna, biorąc pod uwagę brak innych długookresowych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo romosozumabu nie była możliwa* (AE s. 114).

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Niektóre parametry modelowania (wagi użyteczności) zostały zweryfikowane z uwzględnieniem danych zewnętrznych.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania romosozumabu w porównaniu z innymi lekami w leczeniu ciężkiej osteoporozy. W zidentyfikowanych pracach – kanadyjskiej [Goeree 2022], japońskiej [Hagino 2021], amerykańskiej [Luo 2022] oraz szwedzkiej [Soreskog 2021] – wykazano, że terapia z zastosowaniem romosozumabu to strategia kosztowo-efektywna lub dominująca w porównaniu z bisfosfonianami lub terapią sekwencyjną teryparatyd/alendronian. Wynik niniejszej analizy ekonomicznej dla porównań z doustnymi bisfosfonianami jest zatem spójny z doniesieniami z opublikowanych prac.

Szczegółowy opis walidacji modelu znajduje się w rozdziale 1.2.3 i 1.10 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano romosozumab z doustnymi bisfosfonianami oraz romosozumab z denosumabem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Evenity w porównaniu do doustnych bisfosfonianów z perspektywy NFZ [redacted]. Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS 239 627 zł/QALY. [redacted] wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY), wartość w wariancie bez RSS jest powyżej wartości progowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Evenity w porównaniu do denosumabu z perspektywy NFZ jest [redacted]. Oszacowana wartość ICUR w wariancie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS 245 833 zł/QALY. [redacted] wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY), wartość w wariancie bez RSS powyżej wartości progowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (190 380 zł/QALY) z perspektywy NFZ wynoszą: dla porównania Evenity vs bisfosfoniany doustne: [redacted] zarówno w wariancie bez RSS, jak i w wariancie z RSS; dla porównania Evenity vs denosumab: [redacted] w wariancie bez RSS i [redacted] w wariancie z RSS.

Oszacowane w ramach analizy użyteczności kosztów wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto (wynoszącej [redacted]) niezależnie od uwzględnienia lub nieuwzględnienia RSS.

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest wnioskowanie o skuteczności bisfosfonianów jedynie w oparciu o dane dotyczące skuteczności alendronianu, a także ograniczenia związane z danymi o skuteczności denosumabu, w związku z czym CUA wykonana dla porównania romosozumab vs denosumab obarczona jest pewną niepewnością.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Evenity (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze złamaniem.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej¹⁷ płatników: publicznego i pacjenta (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym¹⁸.

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią pacjentki po menopauzie z ciężką osteoporozą, ze złamaniem.

Charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami proponowanego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak finansowania ze środków publicznych romosozumabu w leczeniu pacjentek po menopauzie z ciężką osteoporozą, ze złamaniem.

Scenariusz nowy zakłada finansowanie romosozumabu w leczeniu populacji docelowej w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0).

Założono, że finansowanie produktu leczniczego Evenity ze środków publicznych spowoduje przejęcie części udziałów doustnych bisfosfonianów i denosumabu stanowiących aktualną praktykę kliniczną u pacjentek z populacji docelowej.

¹⁷ Koszty związane z terapią i podaniem leków w ramach programu lekowego, koszty związane z leczeniem złamań i opieką długookresową w domach opieki są pokrywane przez płatnika publicznego. Pacjentki pokrywają część kosztów leków stosowanych aktualnie w polskiej praktyce klinicznej, dostępnych w ramach refundacji aptecznej (odpłatność 30%), a także leków przeciwbólowych, przeciwzakrzepowych i zaopatrzenia ortopedycznego używanych po wystąpieniu złamań.

¹⁸

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Obecnie wnioskowana technologia nie jest refundowana w leczeniu pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej.

Charakterystyka populacji i wyniki zdrowotne pacjentów są zgodne z założeniami i wynikami modelu analizy ekonomicznej.

Populacja docelowa wskazana we wniosku oraz populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją

Populację docelową dla produktu Evenity stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia określone w zatwierdzonym programie lekowym: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Evenity zamieszczonym w jego charakterystyce.

Wielkość populacji docelowej oszacowano w następujący sposób:

- Prognozowaną liczebność populacji kobiet w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) na temat liczby kobiet w Polsce w latach 2017-2021, które ekstrapolowano na lata 2022-2028;
- Z uwagi na brak rejestru chorych na osteoporozę w Polsce, oszacowania oparto o wyniki publikacji Kanis 2021, w których wskazano, że w 2019 roku w Polsce żyło 1,62 mln kobiet z osteoporozą, co potwierdza raport NFZ 2019, w którym wskazano liczbę 1,7 mln kobiet z osteoporozą w 2018 roku. W raporcie NFZ oszacowania oparto o odsetki występowania osteoporozy wśród osób po 50. roku życia w Szwecji wg grup wiekowych.
- W celu oszacowania populacji pacjentek z osteoporozą i wysokim ryzykiem złamań, wykorzystano wyniki raportu Kanis 2021 i przyjęto, że odsetek populacji w wieku 50-89 lat z wysokim ryzykiem złamań¹⁹ wynosi dla Polski 13%.

Tabela 39. Liczebność populacji pacjentek z osteoporozą

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Liczba kobiet z osteoporozą w Polsce	1 796 783	1 809 555	1 822 329	1 835 102	1 847 873
Odsetek kobiet z ciężką osteoporozą o wysokim ryzyku złamań w Polsce	13,00%				
Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	233 582	235 242	236 903	238 563	240 223

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją oszacowano w oparciu o dane NFZ. Określono liczbę złamań osteoporotycznych w lokalizacjach głównych w podziale na lata (2017-2021) i grupy wiekowe, a wyniki ekstrapolowano na kolejne lata horyzontu czasowego. W kolejnych etapach szacowano liczbę pacjentek spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Kryterium 1 udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (pomiar bliższego końca kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej

- oszacowano liczbę kobiet w wieku 60 lat i powyżej w Polsce, u których wystąpiły złamania osteoporotyczne w lokalizacjach głównych
- na podstawie publikacji Badurski 2011 przyjęto, że 29% wszystkich złamań w badaniu BOS-2 dotyczyło kobiet z osteoporozą definiowaną poprzez wynik T-score $\leq -2,5$, odsetek ten skorygowano w oparciu o badanie Siris 2004 gdzie 44,4% spośród złamań wśród ogółu chorych z osteoporozą dotyczy pacjentów z T-score $\leq -3,0$, w wyniku czego odsetek złamań osteoporotycznych, które wystąpiły u chorych z T-score $\leq -3,0$ oszacowano na 12,88%

¹⁹ zgodnie z WHO, ciężka osteoporoza to osteoporoza, rozpoznawana jako wynik T-score $\leq -2,5$ pomiaru gęstości mineralnej kości wraz z towarzyszącą zwiększoną łamliwością kości. Polskie wytyczne definiują wysokie ryzyko złamań jako wynik FRAX $\geq 10\%$. Metoda FRAX jest dostosowana do oceny ryzyka złamań w określonych populacjach (w tym polskiej). Osoby o wysokim ryzyku złamań stanowią przeważnie osoby ze zwiększoną łamliwością kości.

- w celu wyznaczenia liczby pacjentek z udokumentowanym T-score $\leq -3,0$, wykorzystano dane z oddziałów wojewódzkich NFZ na temat liczby wykonywanych badań DXA w Polsce²⁰. W oszacowaniach uwzględniono nie tylko badania raportowane w NFZ, ale także prognozowany wzrost liczby wykonywanych densytometrii po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego dla romosozumabu
- aby określić odsetek pacjentek, które mogą być objęte programem lekowym uwzględniono wszystkie przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Evenity zgodnie z ChPL, a w obliczeniach uwzględniono jedynie pacjentki, które nie przeżyły zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu tj. 89,95% chorych
- w oszacowaniach uwzględniono także pacjentki ze złamaniami w lokalizacjach głównych, które wystąpiły w latach przed wprowadzeniem programu lekowego dla romosozumabu i kwalifikujące się do włączenia do leczenia. W oparciu o

Tabela 40 Populacja spełniająca kryterium 1 kwalifikacji do programu lekowego

Parametr	Wartość parametru	Liczba pacjentek				
		I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Liczba kobiet < 60 lat w Polsce, ze złamaniami osteoporotycznymi w lokalizacjach głównych	-	137 759	141 345	144 930	148 515	152 099
Odsetek złamań osteoporotycznych, u chorych z T-score $\leq -3,0$	12,88%	17 738	18 200	18 661	19 123	19 584
Odsetek pacjentek, które miały wykonane badanie DXA						
Odsetek pacjentek, które kwalifikują się do włączenia do programu lekowego	89,95%					
Liczba pacjentek ze złamaniami w lokalizacjach głównych, które wystąpiły przed wprowadzeniem programu lekowego dla romosozumabu i kwalifikujące się do włączenia leczenia						
Łączna liczba pacjentek do włączenia do programu lekowego	-					

Kryterium 2 udokumentowane: T-score $\leq -2,5$, świeże (< 12 mies.) złamanie (bliższego końca kości udowej lub kręgosłupa) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej

- na podstawie badania Söreskog 2020 przyjęto odsetek złamań BKKU lub kręgosłupa, które nie były pierwszymi złamaniami, spośród wszystkich złamań BKKU lub kręgosłupa. Przyjęto odsetki 20,12% dla złamań BKKU i 25,38% dla złamań kręgosłupa
- częstość powtórnych złamań u kobiet po wcześniejszym złamaniu w lokalizacji głównej zarówno dla BKKU, jak i kręgosłupa tj. odpowiednio 60,36% i 58,84% przyjęto na podstawie 3 badań: Schemitsch 2022, Hadji 2021 i Toth 2020

²⁰ Wartość T-score obliczana jest na podstawie wyniku pomiaru gęstości kości dokonanego w bliższym końcu kości udowej lub części lędźwiowej kręgosłupa. Pomiar gęstości kości odbywa się w czasie badania densytometrycznego DXA.

- odsetek pacjentek stosujących leczenie farmakologiczne po złamaniach w warunkach polskich oszacowano na 17% chorych²¹

Tabela 41 Populacja spełniająca kryterium 2 kwalifikacji do programu lekowego

Parametr	Wartość parametru	Liczba pacjentek				
		I rok	II rok	III rok	IV rok	III rok
Liczba kobiet <60 lat w Polsce ze świeżym (< 12 mies.) złamaniem BKKU /kręgow	BKKU	40 852	41 499	42 146	42 793	43 439
	Kręgi	15 515	16 050	16 585	17 119	17 654
Odsetek złamań, które nie były pierwszymi złamaniami	BKKU: 20,12%	8 221	8 352	8 482	8 612	8 742
	Kręgi: 25,38%	3 937	4 073	4 209	4 344	4 480
Odsetek pacjentek, których wcześniejsze złamanie miało miejsce w lokalizacji głównej	BKKU: 60,36%	4 962	5 041	5 120	5 198	5 277
	Kręgi: 58,84%	2 317	2 397	2 476	2 556	2 636
Odsetek pacjentek, które stosują leczenie farmakologiczne	17,00%	1 237	1 264	1 291	1 318	1 345
Odsetek pacjentek, które kwalifikują się do włączenia do programu lekowego	89,95%	1 113	1 137	1 162	1 186	1 210
Pacjentki z T-score ≤ -2,5 (zmiana w programie lekowym)						

Szczegółowe oszacowania populacji znajdują się w modelu elektronicznym wnioskodawcy.

Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Evenity nie jest obecnie stosowany w Polsce.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym wnioskodawca zakłada zerowe udziały terapii z zastosowaniem romosozumabu w rynku leków stosowanych we wnioskowanej populacji docelowej, ponieważ produkt leczniczy Evenity nie jest obecnie stosowany w Polsce w tej grupie pacjentów. Aktualną praktykę kliniczną w populacji docelowej stanowią doustne bisfosfoniary (alendronian, ryzedronian) oraz denosumab. Odsetki pacjentek stosujących bisfosfoniary i denosumab przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

W scenariuszu nowym założono stopniowe przejmowanie udziałów w rynku przez wnioskowany produkt leczniczy Evenity.

Tabela 42 Udziały w rynku – scenariusz nowy

Lek	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Evenity (romosozumab)					
Bisfosfoniary					
Denosumab					

Tabela przedstawia odsetki pacjentek rozpoczynających leczenie farmakologiczne w konkretnym roku horyzontu czasowego analizy. Począwszy od II roku horyzontu czasowego liczba pacjentek stosujących bisfosfoniary i denosumab będzie odpowiednio większa – składać się będą na nią zarówno pacjentki rozpoczynające leczenie, jak i te kontynuujące leczenie z poprzednich lat horyzontu analizy. Natomiast liczba pacjentek rozpoczynających leczenie Evenity jest równa liczbie pacjentek leczonych w danym roku, ponieważ terapia romosozumabem trwa 12 miesięcy.

Komentarz Agencji

Z danych NFZ uzyskano liczbę pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współistniejący M.80.0 oraz zrefundowano denosumab, kwas alendronowy lub kwas ryzendronowy w ciągu 365 dni od sprawozdania ww. kodu. W 2022 r. sprawozdano 38 725 pacjentek stosujących denosumab, 19 918 pacjentek stosujących kwas alendronowy oraz 3 555 pacjentek, u których zrefundowano kwas ryzendronowy co stanowi odpowiednio 62% vs 32% vs 6%. Porównanie tych oszacowań nie jest możliwe z uwagi na fakt, że przedstawione dane NFZ dotyczą jedynie pacjentek ≥ 60 lat, a ponadto nie zawężają populacji w kontekście kryteriów włączenia i wyłączenia programu lekowego – przedstawiają ogólnie pacjentki ze wskazaniem osteoporoza pomenopauzalna ze złamaniem patologicznym.

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty leków – wnioskowanej technologii oraz komparatorów (tj. doustne bisfosfoniany – alendronian i ryzedronian, a także denosumab)²²;
- koszty zasobów medycznych związanych z poszczególnymi lekami²³;
- koszty leczenia i rehabilitacji złamań²⁴;
- koszty opieki pielęgniacyjnej w ZPO/ZOL po złamaniu bliższego końca kości udowej²⁵.

Zużycie zasobów przedstawiono w postaci liczby pacjentek z populacji docelowej leczonych w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Wynikami analizy są inkrementalne koszty oraz liczby złamań w rozważanej populacji wygenerowane w scenariuszu nowym względem scenariusza istniejącego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjentki). Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej (rozd. 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w rozdz. 1.4 AE wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji²⁶

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	■				
Pacjenci leczeni wnioskowaną technologią w scenariuszu nowym	■	■	■	■	■

*zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zleceńodawcy produkt leczniczy Evenity nie jest obecnie stosowany w Polsce

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o wartość od 24,10 do 49,54 mln zł w pierwszych 5 latach refundacji, natomiast w wariantcie z RSS wykazano

²² koszty innych leków stosowanych w osteoporozie w aktualnej polskiej praktyce klinicznej ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentki, są to leki dostępne są w ramach refundacji aptecznej z częściową odpłatnością świadczeniobiorców

²³ składają się na nie koszty podania leków, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty kwalifikacji do programu lekowego

²⁴ składają się na nie koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych, koszty zaopatrzenia ortopedycznego, koszty leków przeciwbólowych, koszty profilaktyki przeciwzakrzepowej, koszty rehabilitacji

²⁵ w analizie wnioskodawcy konserwatywnie założono, że opieka trwa cały rok, a pacjentki rozpoczynające korzystanie z niej pozostają w ZPO/ZOL do końca modelowanego horyzontu czasowego

²⁶ Oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji nie obejmowały wariantów minimalnego i maksymalnego w tym zakresie. Analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z populacją przeprowadzono jedynie dla odsetka pacjentek, które stosują leczenie farmakologiczne w Polsce oraz dodatkowych pacjentek ze złamaniami z okresu przed wprowadzeniem proponowanego programu lekowego dla romosozumabu, kwalifikujące się do włączenia na podstawie kryterium 1 kwalifikacji

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant bez RSS

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ (bez RSS)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■

*Koszty na które składają się: łączny koszt wszystkich leków, koszty zasobów medycznych powiązanych z lekami, koszty związane ze złamaniami

Tabela 45 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant z RSS

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ (RSS)				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■	■

*Koszty na które składają się: łączny koszt wszystkich leków, koszty zasobów medycznych powiązanych z lekami, koszty związane ze złamaniami

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy wspólnej zostały przedstawione w rozdziale 1.8 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacował m. in. na podstawie dostępnych danych NFZ, publikacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Parametry niepewne wpływające na liczebność populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Oszacowania wnioskodawcy [redacted] z oszacowaniami ankietowanych przez Agencję ekspertów (eksperti oszacowali populację na ok. 1000-1500 pacjentek). Z uwagi na kryteria włączenia i wyłączenia dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację populacji docelowej. Dane dotyczą wszystkich osób, u których sprawozdano świadczenie M80.0, nie wiadomo jaka część tej grupy pacjentów została poddana leczeniu. W Polsce wciąż osteoporoza nie zawsze jest diagnozowana, a po złamaniach rzadko jest wdrażane leczenie farmakologiczne. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu minimalnego i maksymalnego dotyczącego liczebności populacji.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 5-letni horyzont czasowy (od stycznia 2024 r. do grudnia 2028 r.) Przyjęto założenie, że w związku z wprowadzaniem programu lekowego, odsetek pacjentek stosujących romosozumab będzie wzrastał. [redacted]
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca na podstawie opinii ekspertów przyjął odsetek wykorzystania wnioskowanej technologii w scenariuszu nowym u pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej na poziomie: [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii w analizowanej populacji wskazał: doustne bisfosfoniany – alendronian i ryzedronian, a także denosumab
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dostępne dane NFZ nie pozwalają na pełną weryfikację populacji docelowej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Evenity, w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej zalecaną dawką jest 210 mg romosozumabu (dwa podskórne wstrzyknięcia po 105 mg) raz w miesiącu przez 12 miesięcy. Opakowanie jednostkowe zawiera jedną dawkę leku, zatem w ciągu roku jedna pacjentka wykorzysta 12 opakowań wnioskowanego produktu leczniczego. Przyjmując, iż wg oszacowań wnioskodawcy w 1 roku refundacji wnioskowana technologią będzie [redacted] to zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie na lek.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariuszy skrajnych, a także przeprowadził analizę uwzględniającą zmianę pojedynczych parametrów. Wariant minimalny i maksymalny stanowią kombinację kilku pojedynczych parametrów. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu minimalnego i maksymalnego dotyczącego jedynie zmiany liczebności populacji.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 1.10)

- Oszacowanie liczebności populacji – w Polsce brak jest rejestru chorych na osteoporozę (w szczególności, rejestru głównych złamań osteoporotycznych), w związku z czym do oszacowania liczebności populacji (w tym populacji docelowej wskazanej we wniosku o refundację produktu leczniczego EVENITY) posłużono się możliwie najbardziej aktualnymi danymi NFZ na temat liczby złamań osteoporotycznych w Polsce oraz opublikowanymi danymi literaturowymi. Przy wyborze danych kierowano się oceną ich wiarygodności i możliwością odniesienia do warunków polskich, a w przypadku niepewności – posłużono się opinią ekspertów klinicznych lub przyjmowano konserwatywne założenia, co mogło prowadzić do niewielkiego zawyżenia końcowej liczby pacjentów. Szacuje się, że obecnie aż 83% chorych na osteoporozę w Polsce nie otrzymuje leczenia farmakologicznego. Jednak wprowadzenie skutecznego i bezpiecznego leczenia romosozumabem może pozwolić na zabezpieczenie niezaspokojonej potrzeby medycznej pacjentek spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego – jednocześnie jest to grupa, która może najbardziej skorzystać na zastosowaniu terapii.
- W danych NFZ na temat liczby przeprowadzanych u kobiet w Polsce badań densytometrycznych nie są uwzględniane badania wykonywane prywatnie. Parametr ten jest jednak kluczowy do wyznaczenia odsetka chorych z udokumentowaną wartością T-score $\leq -3,0$ i spełniających kryterium kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. W związku z tym, w oparciu o konsultacje z ekspertami klinicznymi, przyjęto konserwatywne założenia na temat prognozowanego wzrostu liczby badań w kolejnych latach.
- Dwa kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego, tj.
 - Udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (bliższy koniec kości udowej lub część lędźwiowa kręgosłupa) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej;
 - Udokumentowane: T-score $\leq -2,5$ (bliższy koniec kości udowej lub część lędźwiowa kręgosłupa), świeże (< 12 mies.) złamanie (bliższego końca kości udowej lub kręgow) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej;

nie są rozłączne, tzn. istnieją pacjentki, które równocześnie mogą spełniać oba warunki. W analizie wpływu na budżet wielkość populacji docelowej oszacowano jako sumę grup chorych spełniających warunek pierwszy

oraz drugi, w związku z czym kalkulacje mogą zawyżyć faktyczną wielkość populacji i wysokość wydatków płatnika publicznego na refundację romosozumabu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wnioskodawca w oszacowaniach populacji nie przedstawił wariantu minimalnego i maksymalnego obejmującego jedynie zmiany liczebności populacji. Nie szacował także możliwych zmian jedynie w zakresie populacji docelowej w analizie wrażliwości. Przedstawione warianty stanowiły zestawienie kilku zmiennych, a w zakresie populacji dotyczyły jedynie odsetka pacjentek, które stosują leczenie farmakologiczne w Polsce oraz dodatkowych pacjentek ze złamaniami z okresu przed wprowadzeniem proponowanego programu lekowego dla romosozumabu, kwalifikujących się do włączenia na podstawie kryterium 1 kwalifikacji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę scenariuszy skrajnych (min/max, będących kombinacją kilku pojedynczych wariantów) oraz dodatkowo 15 wariantów²⁷ w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w wariancie uwzględniającym RSS i bez RSS. Wszystkie testowane warianty przedstawiono w tabeli 49 w rozdziale 1.8.2 BIA wnioskodawcy. Uwzględniały one alternatywne wartości dla parametrów: długość terapii w osteoporozie; koszty leczenia i rehabilitacji po złamaniach osteoporotycznych; roczny koszt leczenia bisfosfonianami; wzrost liczby badań DXA po roku od wprowadzenia programu lekowego dla romosozumabu; odsetek pacjentek, które stosują leczenie farmakologiczne w Polsce; częstość powtórnych złamań po złamaniach w lokalizacji głównej; dodatkowe pacjentki ze złamaniami z okresu przed wprowadzeniem proponowanego programu lekowego dla romosozumabu, kwalifikujące się do włączenia na podstawie kryterium 1 kwalifikacji; przejęcie udziałów w rynku przez romosozumab w scenariuszu nowym. Zmiana pojedynczych parametrów miała niewielki wpływ na zmianę wyników analizy.

Wydatki inkrementalne analizy wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu oraz zastosowania RSS, wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji dot. refundacji romosozumabu w docelowej populacji powoduje wzrost dodatkowych wydatków płatnika.

Analiza wrażliwości potwierdza przedstawione wnioski i założenia analizy podstawowej. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące przyjęcia alternatywnych wariantów MIN²⁸ oraz MAX²⁹.

Wartości testowanych parametrów analizy wrażliwości oraz scenariusze wraz z ich szczegółowym zakresem i uzasadnieniem przedstawiono w Rozdziałach 1.8.2 i 3.1 BIA wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność

²⁷ 14 wariantów w ramach analizy wrażliwości i 1 wariant przedstawiony przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień w związku z pismem AOTMiT o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Evenity

²⁸ Kombinacja wariantów: Koszty leczenia i rehabilitacji po złamaniach osteoporotycznych +15%, Roczny koszt leczenia bisfosfonianami: 113,75 PLN (perspektywa płatnika)/193,31 PLN (perspektywa wspólna), Wzrost liczby badań DXA po roku od wprowadzenia programu lekowego dla romosozumabu: 0,00%, Odsetek pacjentek, które stosują leczenie farmakologiczne w Polsce: [redacted] Częstość powtórnych złamań po złamaniach w lokalizacji głównej: Minimalne zidentyfikowane wartości, Dodatkowe pacjentki ze złamaniami z okresu przed wprowadzeniem proponowanego programu lekowego dla romosozumabu, kwalifikujące się do włączenia na podstawie kryterium 1 kwalifikacji: [redacted], Przejęcie udziałów w rynku przez romosozumab w scenariuszu nowym: [redacted]

²⁹ Kombinacja wariantów: Długość terapii w osteoporozie : 3 lata, Koszty leczenia i rehabilitacji po złamaniach osteoporotycznych -15%, Roczny koszt leczenia bisfosfonianami: minimalny koszt 85,93 PLN (perspektywa płatnika)/122,72 PLN (perspektywa wspólna), Wzrost liczby badań DXA po roku od wprowadzenia programu lekowego dla romosozumabu: 50,00%, Częstość powtórnych złamań po złamaniach w lokalizacji głównej: Maksymalne zidentyfikowane wartości, Dodatkowe pacjentki ze złamaniami z okresu przed wprowadzeniem proponowanego programu lekowego dla romosozumabu, kwalifikujące się do włączenia na podstawie kryterium 1 kwalifikacji: [redacted] Przejęcie udziałów w rynku przez romosozumab w scenariuszu nowym: [redacted]

przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Evenity (romosozumab) we wskazaniu: „Leczenie kobiet z ciężką osteoporozą pomenopauzalną ze złamaniem (ICD-10: M80.0).

Wnioskodawca oszacował, że pozytywna decyzja o wprowadzeniu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego Evenity spowoduje, iż skorzysta z niej [REDACTED]

Oszacowania wnioskodawcy są spójne z opiniami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, zarówno w wariantcie z RSS, jak i bez RSS.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wiąże się z ograniczeniami. Szczególna niepewność wiąże się z oszacowaniami populacji docelowej z uwagi na brak w Polsce rejestru chorych na osteoporozę i opieranie oszacowań o dane literaturowe oraz brak uwzględnienia badań densytometrycznych wykonywanych prywatnie w danych NFZ. Ograniczeniami analizy wpływu na budżet są także ograniczenia analizy ekonomicznej, na której oparte jest wiele założeń BIA.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, polegające na:

- wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne) (AR wnioskodawcy, rozdz. 2.1).

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie 128,58 mln PLN oszczędności rocznie. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty finansowania Evenity (romosozumab) poniesione przez płatnika publicznego wykazane w analizie BIA w trzecim roku refundacji (warrant bez RSS).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego.

Tabela 47. Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego

Część programu	Uwagi		
	Profesor dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Profesor dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Profesor dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w ortopedii i traumatologii narządu ruchu
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Nie zgłaszam uwag	<p>Zastrzeżenie budzi kryterium kwalifikacji – „kobiety ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną spełniające wszystkie kryteria ogólne (1.1) oraz jedno z kryteriów szczegółowych (1.2)”.</p> <p>Z tym zagadnieniem pojawia się wiele wątpliwości i pytań:</p> <p>Jak wykluczyć choroby, które mogą prowadzić do osteoporozy (głównie są to choroby endokrynologiczne, takie jak m.in: nadczynność tarczycy, pierwotna nadczynność przytarczyc, hiperkortyzolemia endogenna i egzogenna).</p> <p>Czy wykluczenie osteoporozy wtórnej opierać się ma tylko na wywiadzie lekarskim (w przypadku steroidoterapii wydaje się to być wystarczające, ale w przypadku innych chorób, może nie wystarczyć)?</p> <p>Czy nie powinno się wykonać badań wykluczających najczęstsze choroby, prowadzące do osteoporozy wtórnej?</p> <p>Czy subkliniczne postaci chorób mają dyskwalifikować z leczenia w takim samym stopniu co postaci pełnoobjawowe?</p> <p>Czy np. pacjent z ciężką osteoporozą w przebiegu np. ciężkiej nadczynności tarczycy, którą udało się trwale wyleczyć (np. leczeniem chirurgicznym lub jodem 131) może być zakwalifikowany do leczenia?</p> <p>Proszę zwrócić uwagę, że w panelu badań, jakie należy wykonać przy kwalifikacji nie ma konieczności wykonania żadnych badań hormonalnych (oprócz 25(OH)D).</p>	<p>Proponowane kryteria są znacznie zawężone względem definicji przytaczanych przez wytyczne kliniczne polskie³⁰, międzynarodowe IOF³¹, i amerykańskie AACE³² oraz dotyczą pacjentek z najcięższą postacią osteoporozy, które wymagają natychmiastowego leczenia.</p>
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	Nie zgłaszam uwag	Bez uwag.	Brak uwag

³⁰ Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2022, ZASADY PROFILAKTYKI, ROZPOZNAWANIA I LECZENIA OSTEOPOROTYCZNYCH ZŁAMAŃ KOŚCI 2022 - oficjalny dokument Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego

³¹ Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020; 31(1): 1–12, doi: 10.1007/s00198-019-05176-3, indexed in Pubmed: 31720707.

³² Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2020 Update. Endocr Pract. 2020; 26(5): 564–570, doi: 10.4158/GL-2020-0524, indexed in Pubmed: 32427525.

Część programu	Uwagi		
	Profesor dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Profesor dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Profesor dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w ortopedii i traumatologii narządu ruchu
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	Nie zgłaszam uwag	Kryteria wyłączenia powinny być ewentualnie uzupełnione o charakterystykę chorych, których nie powinno się leczyć ze względu na osteoporozę wtórną (patrz także – kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie).	Brak uwag
Dawkowanie leków w programie	Nie zgłaszam uwag	Bez uwag co do romosozumabu. Warto zwrócić uwagę na fakt, że skuteczność terapii wynika ze stosowania jednocześnie leku oraz suplementacji wapnia i witaminy D. Suplementacja preparatami wapnia i witaminy D od lat nie jest refundowana co, uwzględniając przewlekłość leczenia, ale także grupę chorych (emeryci, inwalidzi, osoby nieaktywne zawodowo), może powodować, że chorzy przyjmują lek główny (bo jest refundowany) i nie przyjmują lub przyjmują w niewystarczających dawkach – suplementację preparatami wapnia i witaminy D. Takie postępowanie w znacznym stopniu może zmniejszać skuteczność przedmiotowego leku. Uwzględniając dysproporcje kosztów (drogi lek oraz tanie preparaty wapnia i witaminy D) należy rozważyć, czy program leczenia osteoporozy nie powinien obejmować kompleksowego podawania romosozumabu i preparatów wapnia i witaminy D.	Brak uwag
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie:	Nie zgłaszam uwag	W analizie homeostazy wapniowo-fosforanowej powinno się ocenić jednocześnie z wapniem, fosforem, 25(OH)D, kreatyniną w surowicy, także stężenie PTH (proponuję dodać). Ponieważ przeciwwskazaniem do stosowania leku jest hipokalcemia, należy koniecznie obliczać wartość stężenia wapnia skorygowanego o ewentualny niedobór albumin (proponuję do badań, dodać stężenie albuminy). Brak jest badań ukierunkowanych na wykluczenie chorób, które mogą prowadzić do osteoporozy wtórnej	Brak uwag
Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia:	Nie zgłaszam uwag	Stężenie wapnia w surowicy stanowi minimum. Proponowałbym dodanie oznaczenia PTH, gdyż jego zwiększenie (cechy wtórnej nadczynności przytarczyc) w zależności od dynamiki i wielkości wzrostu może być podstawą do modyfikacji dotychczasowego leczenia (zwiększenie suplementacji wapnia i/lub witaminy D).	Brak uwag

Część programu	Uwagi		
	Profesor dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Profesor dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Profesor dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w ortopedii i traumatologii narządu ruchu
Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia	Nie zgłaszam uwag	W którym to jest miejscu? Moim zdaniem, w tym programie nie są scharakteryzowane badania monitorujące skuteczność leczenia. Czy chodzi o densytometryczne cechy skuteczności leczenia, czy też o zmniejszone ryzyko złamań osteoporotycznych?	Brak uwag

Tabela 48. Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego – odpowiedzi na dodatkowe pytania ze zlecenia MZ

Pytanie	Profesor dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Profesor dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Profesor dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w ortopedii i traumatologii narządu ruchu
Czy zaproponowane w części „Monitorowanie programu lekowego” kryteria oceny skuteczności terapii są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii romosozumabem, jeśli nie to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.	<p>Uważam, że kryteria oceny skuteczności terapii są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii romosozumabem zaproponowane w części "Monitorowanie programu lekowego".</p> <p>W dostępnych doniesieniach i opublikowanych rekomendacjach czas leczenia romosozumabem zawsze wynosi 1 rok i nie ma wskazywanych kontroli w czasie tej terapii, bo do tej pory nie było bardziej skutecznego leczenia niż romosozumab, a leczeni będą pacjenci, u których ryzyko powtórnych złamań i zgonu z tego powodu jest bardzo duże, a w Polsce nie mamy refundowanego żadnego leku z grupy leków anabolicznych.</p>	[do dnia 17.01.2024 nie otrzymano odpowiedzi]	[do dnia 17.01.2024 nie otrzymano odpowiedzi]
Czy do programu lekowego powinny być kwalifikowane pacjentki, u których brak jest możliwości wyznaczenia T-score lub interpretacji wyników?	Tak istnieje bardzo niewielka grupa chorych np. po endoprotezoplastyce obu stawów biodrowych i stabilizacji kręgosłupa, u których nie można wyznaczyć T-score a istnieje bardzo duże ryzyko kolejnych złamań i zgonu.	<p>Tak.</p> <p>Brak możliwości wykonania wiarygodnego badania densytometrycznego nie powinien pozbawiać chorych, szczególnie z ciężką osteoporozą, dostępności do leczenia.</p> <p>Im cięższa choroba, tym ryzyko otrzymania niewiarygodnej wartości BMD w badaniu densytometrycznym jest większe (m.in. ze względu na zniekształcenie/deformacje kości, elementy umieszczone w czasie różnych operacji, które trwale modyfikują BMD).</p>	Tak – mogą wystąpić problemy z wykonaniem badania u pojedynczych pacjentek, które powinny jednak otrzymać leczenie (np. znaczne uszkodzenia kręgosłupa i zmiany w obu biodrach niepozwalające na wykonanie badania)
Czy powinna być możliwość ponownego włączenia do programu lekowego pacjentek, u których czasowo przerwano terapię romosozumabem?	Tak	Tak.	Tak – pacjentki powinny otrzymać pełną terapię romosozumabem, aby oczekiwać skuteczności jaka została uzyskana w badaniach klinicznych.

Pytanie	Profesor dr hab. n. med. Brygida Grażyna Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Profesor dr hab. n. med. Andrzej Krzysztof Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Profesor dr hab. n. med. Jarosław Bogdan Czubak Konsultant Krajowy w ortopedii i traumatologii narządu ruchu
Czy zauważa Pan/Pani konieczność powoływania w celu kwalifikacji pacjentek Zespołu Koordynacyjnego?	<p>Wnioskowany program może być obsługiwany przez istniejący już Zespół Koordynacyjny ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych po poszerzeniu o 1 specjalistę endokrynologa.</p> <p>Aktualnie diagnostyką i leczeniem osteoporozy w Polsce zajmują się głównie reumatolodzy.</p> <p>Zespół pełni funkcje doradcze i konsultujące - zwłaszcza w początkowych etapach funkcjonowania programu, kiedy lekarze mają wątpliwości co do prawidłowej interpretacji kryteriów kwalifikacyjnych oraz umożliwia kwalifikację do programów kiedy jeszcze aktualnie funkcjonujący system SMPT nie jest dostosowany do nowego programu.</p>	<p>W mojej opinii kwalifikacja chorych przez Zespół Koordynacyjny powinna dotyczyć osób, które z różnych powodów (np. niemożność uzyskania wiarygodnej wartości BMD w densytometrii) nie spełniają kryteriów kwalifikacyjnych leczenia.</p> <p>W przypadku spełnienia przez pacjenta wszystkich kryteriów programu, kwalifikacja pacjentek powinna być automatyczna.</p> <p>Odrębną sprawą jest to, dlaczego program zakłada, że kwalifikację powinien przeprowadzać Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Czy w takim gremium (zespół koordynacyjny do leczenia osteoporozy) nie powinni uczestniczyć specjaliści różnych dziedzin? (np. endokrynolodzy, ortopedzi, ginekolodzy, interniści czy specjaliści geriatryi?)</p>	Tak

Odniesienia do zapisów PL w odnalezionych wytycznych klinicznych

Odnosnie pytania o kryteria oceny skuteczności terapii (które obecnie rekomendują pomiar stężenia wapnia w surowicy co 3 miesiące lub wg wskazań klinicznych oraz badanie densytometryczne, ocenę T-score i wywiad w kierunku występowania złamań w 6 i 12 miesiącu terapii), wytyczne Głuszko 2022 wskazują, iż „kontrolę kontynuacji leczenia, ocenę efektywności terapii, decyzję o przerwie w leczeniu lub zmianie leku warunkuje okresowa kontrola densytometryczna, optymalnie — ocena markerów kostnych oraz badanie radiologiczne, na przykład w wypadku istotnego zmniejszenia wzrostu pacjenta (> 4 cm).”

W wytycznych nie odnaleziono bezpośrednich odniesień do kwestii braku możliwości wyznaczenia wartości wskaźnika T–score. Polskie wytyczne Głuszko 2022 nadmieniają, iż „w niektórych przypadkach osteoporozy nie udaje się potwierdzić pomiarem BMD”, a wytyczne Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego z 2022 roku wskazują, że: „wprowadzone w 1994 r. densytometryczne kryterium rozpoznania osteoporozy na podstawie wartości wskaźnika T–score $-2,5$ SD niestety jest zawodne. Niska wartość wskaźnika świadczy o zwiększonym ryzyku złamania, ale prawidłowa wartość nie wyklucza go”.

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano odniesień do możliwości ponownego leczenia romosozumabem pacjentek, u których czasowo przerwano terapię tym lekiem.

Odnosnie konieczności powoływania w celu kwalifikacji pacjentek Zespołu Koordynacyjnego, polskie wytyczne kliniczne Głuszko 2022 wskazują, iż: „Zaleca się, by lekarz ortopeda–traumatolog po operacyjnym lub nieoperacyjnym zaopatrzeniu złamania niskoenergetycznego zapoczątkował odpowiednią farmakoterapię i skierował pacjenta do ośrodka leczenia osteoporozy i zaplanował rehabilitację w celu redukcji ryzyka wystąpienia kolejnych złamań, a wobec wszystkich osób starszych rekomenduje się wdrażanie kompleksowej opieki ortogeriatrycznej. W ramach usprawnienia tego działania rekomenduje się powołanie na oddziałach ortopedyczno-traumatologicznych i w ambulatoriach leczących złamania profesjonalistów zdrowia (pielęgniarka, fizjoterapeuta, dedykowany koordynator) pełniących funkcję koordynatorów identyfikujących pacjentów z dokonanymi złamaniami niskoenergetycznymi w celu edukacji, ustalenia istniejących czynników ryzyka złamań oraz kierowania ich do ośrodków zajmujących się leczeniem osteoporozy.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Evenity przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.12.2023 przy użyciu słów kluczowych: Evenity, romosozumab.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne siedmiu instytucji dotyczące stosowania produktu leczniczego Evenity we wnioskowanym wskazaniu: cztery pozytywne (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2020, australijskie PBAC 2020 i PBAC 2023.), cztery pozytywne warunkowo (brytyjską NICE 2022, szkocką SMC 2020, kanadyjską CADTH 2021, irlandzką NCPE 2023) oraz trzy negatywne (australijskie PBAC 2018, PBAC 2019 i PBAC 2022).

Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Evenity przez AWMSG w 2020 r., ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo (NICE 2022, SMC 2020, CADTH 2021, NCPE 2023) warunkiem refundacji jest zawarcie porozumienia cenowego z podmiotem odpowiedzialnym / obniżenie ceny. Dodatkowo w rekomendacji kanadyjskiej jako warunek wskazano nieprzepisywanie produktu Evenity równocześnie z innymi lekami na osteoporozę, z wyjątkiem wapnia i/lub witaminy D.

W rekomendacjach pozytywnych przywoływane są wyniki badania ARCH wskazujące, iż terapia sekwencyjna uwzględniająca podanie romosozumabu przez okres 12 miesięcy a następnie alendronianu przez następne 12 miesięcy względem samego alendronianu cechuje się istotnie lepszą skutecznością w zakresie ryzyka złamań. Choć zdanie G-BA wykazana korzyść jest niewielka ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności. Ponadto według CADTH brak jest dowodów dotyczących długoterminowej skuteczności romosozumabu w porównaniu do technologii alternatywnych.

W rekomendacji HAS 2021 zwrócono uwagę, że kliniczna korzyść ze stosowania romosozumabu jest istotna wyłącznie w leczeniu ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet w wieku poniżej 75 lat, u których w historii choroby stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego złamania, przy jednoczesnym braku w historii choroby stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca (w tym rewaskularyzacji i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej).

Rekomendacje australijskie z roku 2018 i 2019 są negatywne m.in. ze względu na niepewność w zakresie dostępnych danych klinicznych i wątpliwości związane z sercowo-naczyniowym profilem bezpieczeństwa leku, a także ze względu na niepewność w oszacowaniu wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia. W 2020 roku PBAC wydało pozytywną rekomendację dla refundowania romosozumabu w przypadku ciężkiej osteoporozy, z przebyłym udokumentowanym złamaniem osteoporotycznym w trakcie terapii bisfosfonianami, uznając, że istnieje duża niezaspokojona potrzeba zdrowotna w zakresie poszerzenia dostępności do nowych leków w leczeniu ciężkiej osteoporozy w kolejnych liniach leczenia.

W 2020 roku PBAC nie zalecił romosozumabu w leczeniu ciężkiej osteoporozy w pierwszej linii ani rozszerzonego wskazania w drugiej linii. PBAC uznał, że badanie ARCH potwierdza twierdzenie o większej skuteczności romosozumabu i podawanego następnie alendronianu w porównaniu z samym alendronianem u pacjentów nieleczonych wcześniej; jednak wielkość korzyści była prawdopodobnie przeszacowana w porównaniu z rzeczywistą skutecznością kliniczną obserwowaną w Australii, biorąc pod uwagę spodziewany niski odsetek chorych chcących kontynuować leczenie ALN oraz prawdopodobny niski compliance stosowanego leczenia

antyresporpcyjnego. W 2023 roku PBAC wskazał, iż wyniki analizy klinicznej i kosztowej były wystarczające, aby pozytywnie zaopiniować finansowanie leczenia romosozumabem w ramach I linii leczenia.

Szczegóły poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Evenity

Nazwa organizacji	Populacja docelowa	Uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Zalecany jako opcja leczenia ciężkiej osteoporozy u osób po menopauzie, u których występuje duże ryzyko złamań, definiowane jako: poważne złamanie osteoporotyczne (kręgu, biodra, przedramienia lub kości ramiennej) w ciągu ostatnich 24 miesięcy (zatem istnieje bezpośrednie ryzyko kolejnego złamania)	Rekomendacja pozytywna warunkowo. Warunkiem refundacji zapewnienie romosozumabu zgodnie z zawartym porozumieniem cenowym (zniżka w ramach Patient Access Scheme (PAS)). Dostarczone dowody kliniczne wskazują, iż terapia sekwencyjna uwzględniająca podanie romosozumabu przez okres 12 miesięcy a następnie alendronianu przez następne 12 miesięcy względem samego alendronianu cechuje się istotnie lepszą skutecznością w zakresie ryzyka złamań. Dodatkowo przeprowadzona analiza pośrednia względem pozostałych komparatorów (risendronian, ibandronian, zoledronian, denosumab, raloksyfe, terapydyd) wskazuje, iż skuteczność romosozumabu w zakresie ryzyka złamań jest najprawdopodobniej lepsza lub przynajmniej porównywalna do skuteczności większości komparatorów Jednakże bezwzględna wielkość efektów nie może być do końca oszacowana ze względu na różnice w zakresie charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań ujętych jako źródło danych klinicznych porównania pośredniego. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż leczenie romosozumabem jest kosztowo efektywne.
SMC 2020 (Szkocja)	Leczenie ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań zdefiniowanym jako: Pacjenci, którzy doznali złamania z powodu osteoporozy i są zagrożeni kolejnym złamaniem w ciągu najbliższych dwóch lat.	Rekomendacja pozytywna warunkowo. Rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w przypadku porozumienia cenowego zatwierdzonego w ramach NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS). W badaniu III fazy obejmującym kobiety z osteoporozą pomenopauzalną z wysokim ryzykiem złamań, stosowanie romosozumabu przez okres 12 miesięcy, a następnie doustnych bisfosfonianów, zmniejszyło ryzyko złamań w porównaniu do stosowania samych bisfosfonianów. Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej, porównującej stosowanie romosozumabu (a następnie alendronianu) z terapydem, raloksyfenem, denosumabem, alendronian, ryzendronian, zoledronian), jak również denosumab oraz leki anabolizujące (romosozumab, teryparatyd, abaloparatyd), wskazują na zasadność ekonomiczną stosowania romosozumabu, pomimo pewnych ograniczeń analizy ekonomicznej.
AWMSG 2020 (Walia)	Leczenie ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań.	Postępowanie zawieszono ze względu na równoległy proces oceny przeprowadzony przez NICE.
HAS 2021 (Francja)	Leczenie ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet w wieku < 75 lat z ciężkimi złamaniami w wywiadzie i bez choroby wieńcowej w wywiadzie.	Rekomendacja pozytywna. Ze względu na dostępne dane wskazujące na zwiększone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet z osteoporozą po menopauzie będących w wieku ≥ 75 lat jak również w wieku <75 lat z chorobą wieńcową w wywiadzie HAS negatywnie ocenił możliwość finansowania leku w tej populacji. Określono, że kliniczna korzyść ze stosowania romosozumabu jest: 1) istotna – wyłącznie w leczeniu ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet w wieku poniżej 75 lat, u których w historii choroby stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego złamania, przy jednoczesnym braku w historii choroby stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca (w tym rewaskularyzacji i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), 2) niewystarczająca do finansowania w innych sytuacjach, biorąc pod uwagę dostępne alternatywne terapie

Nazwa organizacji	Populacja docelowa	Uzasadnienie
G-BA 2020 (Niemcy)	Leczenie ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań.	Rekomendacja pozytywna. G-BA wskazuje na istnienie niewielkiej korzyści klinicznej z leczenia ROMO/ALN względem ALN/ALN w oparciu o wyniki badania ARCH wskazujące brak istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności, istotną redukcję ryzyka wystąpienia nowych klinicznie istotnych złamań kręgowych, głównych złamań pozakręgowych (biodra/ miednicy). Wielkość oszacowanej populacji (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku) wynosi ~ 475 000 pacjentów.
CADTH 2021 (Kanada)	Kobiety po menopauzie, z przebyłym złamaniem osteoporotycznym i z wysokim ryzykiem złamania w przyszłości, definiowanym jako 10-letnie ryzyko złamania $\geq 20\%$, zgodnie z definicją narzędzia FRAX; nieleczone dotychczas lekami na osteoporozę, z wyjątkiem wapnia i/lub witaminy D.	Rekomendacja pozytywna warunkowo. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny oraz nieprzepisywanie produktu Evenity równocześnie z innymi lekami na osteoporozę, z wyjątkiem wapnia i/lub witaminy D. W rekomendacji CADTH wskazano, iż wyniki badania ARCH potwierdzają, że leczenie romosozumabem/alendronianem cechuje się istotnie wyższą skutecznością niż leczenie samym alendronianem.. Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) wykazały, że terapia romosozumabem zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań biodra, złamań pozakręgowych lub łamliwości kręgow w porównaniu z raloksyfenem oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia złamań kręgow w porównaniu z alendronianem i ryzedronianem. Nie stwierdzono różnic pomiędzy romosozumabem a zoledronianem lub denosumabem. W rekomendacji wskazano na brak dowodów dotyczących długoterminowej skuteczności romosozumabu w porównaniu do technologii alternatywnych oraz podkreślono również niepewność związaną z możliwością oszacowania dokładnej liczby chorych, którzy spełnią kryteria kwalifikacji do leczenia.
PBAC 2018 (Australia)	Pacjentki z ciężką osteoporozą (zdefiniowaną jako wystąpienie licznych złamań, wystąpienie złamań objawowych) u których wskaźnik BMD wynosił T score $\leq -3,0$ SD)	Rekomendacja negatywna 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 2019 (Australia)	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	Rekomendacja negatywna 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 2020 (Australia)	W przypadku ciężkiej osteoporozy, z przebyłym udokumentowanym złamaniem osteoporotycznym w trakcie terapii bisfosfonianami.	Rekomendacja pozytywna. PBAC uznał, iż istnieje duża niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie poszerzenia dostępności do nowych leków w leczeniu ciężkiej osteoporozy w kolejnych liniach leczenia.
PBAC 2022 (Australia)	I linia: Pacjenci z ciężką osteoporozą, którzy są obciążeni bardzo wysokim ryzykiem złamań zdefiniowanym jako ci z BMD T-score $\leq -2,5$ i mają: Niedawne złamanie biodra lub klinicznie złamanie kręgu lub liczne kliniczne złamanie (w tym jedno niedawne) lub co najmniej 1 nowe	Rekomendacja negatywna. PBAC nie zalecił romosozumabu w leczeniu ciężkiej osteoporozy w pierwszej linii ani rozszerzonego wskazania w drugiej linii. PBAC uznał, że badanie ARCH potwierdza twierdzenie o większej skuteczności romosozumabu i podawanego następnie alendronianu w porównaniu z samym alendronianem u pacjentów nieleczonych wcześniej; jednak wielkość korzyści była prawdopodobnie przeszacowana w porównaniu z rzeczywistą skutecznością kliniczną obserwowaną w Australii, biorąc pod uwagę spodziewany niski odsetek chorych chcących kontynuować

Nazwa organizacji	Populacja docelowa	Uzasadnienie
	złamanie objawowe po 12 miesiącach terapii antyresorpcyjnej.	leczenie ALN oraz prawdopodobny niski compliance stosowanego leczenia antyresorpcyjnego. PBAC uznał, że w przypadku wskazania obejmujące poszerzenie II linii leczenia romosozumabem skuteczność leczenia jest niepewna z uwagi na ograniczenia dostępnych danych. PBAC uznał, iż w oparciu o dostępne dane nie można odpowiednio ocenić opłacalności romosozumabu w rozszerzonej drugiej linii.
PBAC 2023 (Australia)	Pajentki 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	Rekomendacja pozytywna. 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.
NCPE 2023 (Irlandia)	Kobiety po menopauzie z ciężką osteoporozą, które doświadczyły morfometrycznych złamań osteoporotycznych (ang. Morfometric osteoporosis fractures, MOF) (biodra, kręgow, dalszej kości promieniowej, bliższej kości ramiennej) w ciągu ostatnich 24 miesięcy i które są narażone na bezpośrednie ryzyko wystąpienia kolejnego złamania.	Rekomendacja pozytywna warunkowo (wznowienie oceny). NCPE zaleca finansowanie romosozumabu, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu kosztowej-efektywności względem obecnie stosowanych leków (uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o zdrowiu (ceny i dostawy produktów medycznych) z 2013 r.)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.11.2023 r., znak PLR.4500.591.2023.17.ELA (data wpływu do AOTMiT 09.11.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Evenity, romosozumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg/ml, 2 amp.-strzyk. 1,17 ml, GTIN: 05413787222025,

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)”.

Ponadto poproszono o:

- wskazanie czy zaproponowane w części „Monitorowanie programu lekowego” kryteria oceny skuteczności terapii są odpowiednie i wystarczające do oceny skuteczności terapii romosozumabem, a w przypadku odpowiedzi przeczącej - o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii;

zajęcie stanowiska dotyczącego zasadności wprowadzenia następujących zapisów zaproponowanych przez Wnioskodawcę w części: 1.2 szczegółowe kryteria kwalifikacji: umożliwienie kwalifikacji pacjentek, u których brak jest możliwości wyznaczenia T-score lub interpretacji wyników; 2. Określenie czasu leczenia w programie: umożliwienie ponownego włączenia do programu lekowego pacjentek, u których czasowo przerwano terapię romosozumabem; Konieczność powoływania w celu kwalifikacji pacjentek Zespołu Koordynacyjnego.

Zgodnie z ChPL: *lek Evenity jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań.*

Kryteria wnioskowanego programu lekowego zawężają populację docelową do kobiet w wieku ≥ 60 lat. Ponadto pacjentka musi spełniać jedno z poniższych szczegółowych kryteriów kwalifikacji:

- 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 kręgosłupa oraz udokumentowane przynajmniej jedno wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej.

(kryteria włączenia do PL przedstawiono w rozdz. 3.1.1.1).

Ponadto do programu lekowego kwalifikowane są również pacjentki wymagające kontynuacji leczenia (leczone substancjami czynnymi refundowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania), oraz ze złamaniami osteoporotycznymi, u których ze względu na stan kliniczny brak jest możliwości wyznaczenia T-score lub interpretacji tego wyniku.

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 zależności od autorów w Polsce odnotowuje się rocznie (2017–2019) od 126 000 do 206 000 złamań niskoenergetycznych, natomiast śmiertelność w pierwszym roku po złamaniu bliższego końca kości udowej (BKKU) jest bardzo duża i sięga 30%.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne różnicują wybór leczenia farmakologicznego od oceny ryzyka złamań związanych z osteoporozą. Najczęściej pojawiające się w wytycznych kryteria kwalifikujące pacjentki do grupy bardzo wysokiego ryzyka złamań to: niski wskaźnik BMD (T-score $< -3,0$) i/lub świeże złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej w okresie < 1 roku i/lub dwa lub więcej złamania kręgosłupa lub kręgu i biodra.

W przypadku kobiet z bardzo wysokim ryzykiem złamań, najnowsze z odnalezionych wytycznych (Głuszko 2022, PTOiTr 2022, SEIOMM 2022, NOGG 2021, ACOG 2023, AACE/ACE 2020, ES 2020, SVGO 2020) rekomendują leki o działaniu kościotwórczym: romosozumab, teryparatyd lub abaloparatyd. Wg ekspertów z Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego leki te dają wyższy wzrost BMD i szybciej niż leki antyresorpcyjne redukują ryzyko złamania. Wg wytycznych po leczeniu anabolicznym wskazana jest kontynuacja leczenia lekiem antyresorpcyjnym (demosumabem lub bisfosfonianami). Niektóre wytyczne zwracają uwagę, że romosozumabu nie powinno się stosować u pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego.

W przypadku wysokiego ryzyka złamań u kobiet z osteoporozą najczęściej zalecanymi lekami są: doustne bisfosfoniany (alendronian lub rizedronian) lub dożylny zoledronian, a także denosumab. Jako opcjonalną zaleca się również rozważyć estrogenową terapię zastępczą.

W analizach wnioskodawcy jako komparatory wskazano doustne bisfosfoniany (alendronian, risendronian) oraz denosumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie bezpośrednio romosozumabu z alendronianem (bisfosfonianem doustnym) oraz porównanie pośrednie z denosumabem w populacji pacjentek po menopauzie z potwierdzoną osteoporozą oraz wysokim ryzykiem złamań.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż leczenie romosozumabem w porównaniu do terapii ALN związane jest ze: statystycznie istotnie niższym ryzykiem wystąpienia nowych złamań kręgu, niższą częstością występowania złamań klinicznych zarówno w krótszym (12-mies.), jak również dłuższym (mediana 33 mies.) okresie obserwacji, statystycznie istotnie niższym ryzykiem wystąpienia złamań klinicznych kręgowych w 24-miesięcznym okresie obserwacji, statystycznie istotnie niższą częstością występowania złamań pozakręgowych, dużych złamań pozakręgowych oraz niższym ryzykiem wystąpienia złamań osteoporotycznych w długim okresie obserwacji (33 mies.). Leczenie pacjentów ROMO w porównaniu do leczenia ALN, skutkowało również uzyskaniem wyższej średniej procentowej gęstości kości względem wartości wyjściowej, podczas 12., 24., oraz 36 mies. leczenia.

Wyniki porównania pośredniego dla 12 miesięcy leczenia wskazują na istotną statystycznie przewagę romosozumabu względem denosumabu w zakresie wielkości przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD) mierzonej w obrębie biodra oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa, natomiast w przypadku pomiaru w obrębie szyjki kości udowej różnica nie uzyskała istotności statystycznej.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ARCH, pomiędzy ROMO a ALN nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia czy ciężkich działań niepożądanych. Istotnie częściej w ramieniu romosozumabu względem alendronianu występowały reakcje w miejscu iniekcji oraz niedokrwienie serca (12 miesiąc) i udar mózgu (36 miesiąc). W przypadku porównania pośredniego romosozumabu z denosumabem analiza wykazała, iż oba leki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano romosozumab z doustnymi bisfosfonianami oraz romosozumab z denosumabem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Evenity w porównaniu do doustnych bisfosfonianów z perspektywy NFZ [redacted]. Oszacowana wartość ICUR w wariacie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariacie nieuwzględniającym RSS 239 627 zł/QALY. [redacted] wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY), wartość w wariacie bez RSS jest powyżej wartości progowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Evenity w porównaniu do denosumabu z perspektywy NFZ jest [redacted]. Oszacowana wartość ICUR w wariacie z RSS wyniosła [redacted], natomiast w wariacie nieuwzględniającym RSS 245 833 zł/QALY. [redacted] wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY), wartość w wariacie bez RSS powyżej wartości progowej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (190 380 zł/QALY) z perspektywy

NFZ wynoszą: dla porównania Evenity vs bisfosfoniany doustne: [redacted] zarówno w wariacie bez RSS, jak i w wariacie z RSS; dla porównania Evenity vs denosumab: [redacted] w wariacie bez RSS i [redacted] w wariacie z RSS.

Oszacowane w ramach analizy użyteczności kosztów wartości progowe cen zbytu netto wnioskowanych leków są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto (wynoszącej [redacted]) niezależnie od uwzględnienia lub nieuwzględnienia RSS.

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest wnioskowanie o skuteczności bisfosfonianów jedynie w oparciu o dane dotyczące skuteczności alendronianu, a także ograniczenia związane z danymi o skuteczności denosumabu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano przyszłe wydatki związane z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Evenity (romosozumab) we wskazaniu: „Leczenie kobiet z ciężką osteoporozą pomenopauzalną ze złamaniem (ICD-10: M80.0).

Wnioskodawca oszacował, że pozytywna decyzja o wprowadzeniu refundacji wnioskowanego produktu leczniczego Evenity spowoduje, iż skorzysta z niej [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, zarówno w wariacie z RSS, jak i bez RSS.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wiąże się z ograniczeniami. Szczególna niepewność wiąże się z oszacowaniami populacji docelowej z uwagi na brak w Polsce rejestru chorych na osteoporozę i opieranie oszacowań o dane literaturowe oraz brak uwzględnienia badań densytometrycznych wykonywanych prywatnie w danych NFZ. Ograniczeniami analizy wpływu na budżet są także ograniczenia analizy ekonomicznej, na której oparte jest wiele założeń BIA.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti zgłosili uwagi do zapisów programu lekowego, m.in. do kryteriów kwalifikacji.

Zwrócono uwagę, że obejmuje jedynie pomenopauzalną osteoporozę pierwotną, natomiast zapisy programu nie wskazują, w jaki sposób ma być wykluczona osteoporoza wtórna. Kryteria wyłączenia powinny być ewentualnie uzupełnione o charakterystykę chorych, których nie powinno się leczyć ze względu na osteoporozę wtórna.

Wskazano także, że proponowane kryteria kwalifikacji: są znacznie zawężone względem definicji przytaczanych przez wytyczne kliniczne polskie, międzynarodowe IOF i amerykańskie AACE oraz dotyczą pacjentek z najcięższą postacią osteoporozy, które wymagają natychmiastowego leczenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne siedmiu instytucji dotyczące stosowania produktu leczniczego Evenity we wnioskowanym wskazaniu: cztery pozytywne (francuską HAS 2021, niemiecką G-BA 2020, australijskie PBAC 2020 i PBAC 2023.), cztery pozytywne warunkowo (brytyjską NICE 2022, szkocką SMC 2020, kanadyjską CADTH 2021, irlandzką NCPE 2023) oraz trzy negatywne (australijskie PBAC 2018, PBAC 2019 i PBAC 2022).

Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Evenity przez AWMSG w 2020 r., ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo (NICE 2022, SMC 2020, CADTH 2021, NCPE 2023) warunkiem refundacji jest zawarcie porozumienia cenowego z podmiotem odpowiedzialnym / obniżenie ceny. Dodatkowo w rekomendacji kanadyjskiej jako warunek wskazano nieprzepisywanie produktu Evenity równocześnie z innymi lekami na osteoporozę, z wyjątkiem wapnia i/lub witaminy D.

W rekomendacjach pozytywnych przywoływane są wyniki badania ARCH wskazujące, iż terapia sekwencyjna uwzględniająca podanie romosozumabu przez okres 12 miesięcy a następnie alendronianu przez następne 12 miesięcy względem samego alendronianu cechuje się istotnie lepszą skutecznością w zakresie ryzyka złamań. Choć zdanie G-BA wykazana korzyść jest niewielka ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności. Ponadto według CADTH brak jest dowodów dotyczących długoterminowej skuteczności romosozumabu w porównaniu do technologii alternatywnych.

W rekomendacji HAS 2021 zwrócono uwagę, że kliniczna korzyść ze stosowania romosozumabu jest istotna wyłącznie w leczeniu ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet w wieku poniżej 75 lat, u których w historii choroby stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego złamania, przy jednoczesnym braku w historii choroby stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca (w tym rewaskularyzacji i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej).

Rekomendacje australijskie z roku 2018 i 2019 są negatywne m.in. ze względu na niepewność w zakresie dostępnych danych klinicznych i wątpliwości związane z sercowo-naczyniowym profilem bezpieczeństwa leku, a także ze względu na niepewność w oszacowaniu wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia. W 2020 roku PBAC wydało pozytywną rekomendację dla refundowania romosozumabu w przypadku ciężkiej osteoporozy, z przebyłym udokumentowanym złamaniem osteoporotycznym w trakcie terapii bisfosfonianami, uznając, że istnieje duża niezaspokojona potrzeba zdrowotna w zakresie poszerzenia dostępności do nowych leków w leczeniu ciężkiej osteoporozy w kolejnych liniach leczenia.

W 2020 roku PBAC nie zalecił romosozumabu w leczeniu ciężkiej osteoporozy w pierwszej linii ani rozszerzonego wskazania w drugiej linii. PBAC uznał, że badanie ARCH potwierdza twierdzenie o większej skuteczności romosozumabu i podawanego następnie alendronianu w porównaniu z samym alendronianem u pacjentów nieleczonych wcześniej; jednak wielkość korzyści była prawdopodobnie przeszacowana w porównaniu z rzeczywistą skutecznością kliniczną obserwowaną w Australii, biorąc pod uwagę spodziewany niski odsetek chorych chcących kontynuować leczenie ALN oraz prawdopodobny niski compliance stosowanego leczenia antyresorpcyjnego. W 2023 roku PBAC wskazał, iż wyniki analizy klinicznej i kosztowej były wystarczające, aby pozytywnie zaopiniować finansowanie leczenia romosozumabem w ramach I linii leczenia.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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.</p>	<p>NIE</p>	<p>Wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie: <i>„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. <u>W świetle powyższego w ramach porównania z doustnymi bisfosfonianami wystarczające jest przeprowadzenie porównania romosozumabu względem wybranego reprezentanta tej grupy.</u>”</i></p> <p>Ponadto wg wnioskodawcy: <i>„Wyniki dwóch, niezależnych randomizowanych badań klinicznych (FACT, FACTS), pomimo iż nie oceniały w ramach skuteczności występowania złamań spójnie wskazały, u pacjentek stosujących ryzendronian przez 12 miesięcy nie wykazano wyższej skuteczności leku w zwiększaniu gęstości mineralnej kości, w porównaniu do alendronianu. Wyniki faz extention tych badań 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 ryzendronian charakteryzuje się równie dobrym profilem bezpieczeństwa, co alendronian. Podsumowując, wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają przyjęte w analizach założenia odnośnie do podobnego efektu terapeutycznego tych leków.”</i></p> <p>Zdaniem analityków przedstawione wyżej uzasadnienie nie jest wystarczające. Wnioskowanie o skuteczności bisfosfonianów jedynie w oparciu o dane dotyczące skuteczności alendronianu jest ograniczeniem analizy. Podobny efekt terapeutyczny nie oznacza, że skuteczność i bezpieczeństwo alendronianu i ryzendronianu są jednakowe.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Badanie ARCH	
Saag 2017	Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. <i>N Engl J Med</i> 2017;377:1417-27
Badanie STRUCTURE	
Langdahl 2017	Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK, Goemaere S, Hyldstrup L, Jodar-Gimeno E, Keaveny TM, Kendler D, Lakatos P, Maddox J, Malouf J, Massari FE, Molina JF, Ulla MR, Grauer A. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2017 Sep 30;390(10102):1585-1594. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28755782
Badanie DATA	
Leder 2016	Leder BZ, Tsai JN, Neer RM, Uihlein AV, Wallace PM, Burnett-Bowie SA. Response to Therapy With Teriparatide, Denosumab, or Both in Postmenopausal Women in the DATA (Denosumab and Teriparatide Administration) Study Randomized Controlled Trial. <i>J Clin Densitom</i> . 2016 Jul-Sep;19(3):346-51. doi: 10.1016/j.jocd.2016.01.004. Epub 2016 Feb 15.
Tsai 2013	Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. <i>Lancet</i> . 2013 Jul 6;382(9886):50-6. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9. Epub 2013 May 15.
Leder 2014	Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2014 May;99(5):1694-700. doi: 10.1210/jc.2013-4440. Epub 2014 Feb 11
Tsai 2015	Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Zhu Y, Derrico N, Lee H, Boussein ML, Leder BZ. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. <i>J Bone Miner Res</i> . 2015 Jan;30(1):39-45. doi: 10.1002/jbmr.2315
Tsai 2016	Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, Neer RM, Derrico NP, Lee H, Boussein ML, Leder BZ. Effects of Two Years of Teriparatide, Denosumab, or Both on Bone Microarchitecture and Strength (DATA-HRpQCT study). <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2016 May;101(5):2023-30. doi: 10.1210/jc.2016-1160. Epub 2016 Mar 10
Badania efektywności praktycznej	
Ebina 2020	Ebina K, Hirao M, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Nakata K. Effects of prior osteoporosis treatment on early treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. <i>Bone</i> . 2020 Nov;140:115574. doi: 10.1016/j.bone.2020.115574
Ebina 2021	Ebina K, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Miura T, Nakata K, Okada S. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. <i>Joint Bone Spine</i> . 2021 Oct;88(5):105219. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105219
Ebina 2022	Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Miyama A, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Noguchi T, Takami K, Goshima A, Miura T, Fukuda Y, Kurihara T, Okada S, Nakata K. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. <i>Osteoporos Int</i> . 2022 Aug;33(8):1807-1813. doi: 10.1007/s00198-022-06386-y. Epub 2022 Apr 1
Kobayakawa 2021	Kobayakawa T, Suzuki T, Nakano M, Saito M, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Real-world effects and adverse events of romosozumab in Japanese osteoporotic patients: A prospective cohort study. <i>Bone Rep</i> . 2021 Apr 16;14:101068. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101068
Kobayakawa 2022	Kobayakawa T, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Effects of romosozumab with and without active vitamin D analog supplementation for postmenopausal osteoporosis. <i>Clin Nutr ESPEN</i> . 2022 Apr;48:267-274. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.02.002. Epub 2022 Feb 15
Jeong 2021	Jeong C, Kim J, Lim Y, Ha J, Kang MI, Baek KH. Effect of Romosozumab on Trabecular Bone Score Compared to Anti-Resorptive Agents in Postmenopausal Women with Osteoporosis. <i>J Bone Metab</i> . 2021 Nov;28(4):317-323. doi: 10.11005/jbm.2021.28.4.317. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34905678; PMCID: PMC8671022
Shimizu 2021	Shimizu T, Arita K, Murota E, Hiratsuka S, Fujita R, Ishizu H, Asano T, Takahashi D, Takahata M, Iwasaki N. Effects after starting or switching from bisphosphonate to romosozumab or denosumab in Japanese postmenopausal patients. <i>J Bone Miner Metab</i> . 2021 Sep;39(5):868-875. doi: 10.1007/s00774-021-01226-1. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33847831; PMCID: PMC8042469
Kashii 2023	Kashii M, Kamatani T, Nagayama Y, Miyama A, Tsuboi H, Ebina K. Baseline serum PINP level is associated with the increase in hip bone mineral density seen with Romosozumab treatment in previously untreated women with osteoporosis. <i>Osteoporos Int</i> . 2023 Mar;34(3):563-572. doi: 10.1007/s00198-022-06642-1. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36585509

Saito 2023	Saito T, Mizobuchi M, Kato T, Suzuki T, Fujiwara Y, Kanamori N, Makuuchi M, Honda H. One-Year Romosozumab Treatment Followed by One-Year Denosumab Treatment for Osteoporosis in Patients on Hemodialysis: An Observational Study. <i>Calcif Tissue Int.</i> 2023 Jan;112(1):34-44. doi: 10.1007/s00223-022-01031-6. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36287217
Przeglądy systematyczne	
Ayers 2023	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. <i>Ann Intern Med.</i> 2023 Feb;176(2):182-195. doi: 10.7326/M22-0684. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36592455
Huang 2023	Huang W, Nagao M, Yonemoto N, Guo S, Tanigawa T, Nishizaki Y. Evaluation of the efficacy and safety of romosozumab (evenity) for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (CDM-J). <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2023 Jan 26. doi: 10.1002/pds.5594. Epub ahead of print. PMID: 36703260
Albert 2021	Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. <i>Endocr Pract.</i> 2021 Nov;27(11):1082-1092. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.015. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34252583
Willems 2022	Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, Libanati C, Yehoshua A, Charokopou M. Importance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. <i>Clin Ther.</i> 2022 Jan;44(1):81-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.11.015. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35058055
Oue 2023	Oue 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. <i>Calcif Tissue Int.</i> 2023 Jun;112(6):683-690. doi: 10.1007/s00223-023-01079-y. Epub 2023 Apr 10
Hong 2023	Hong N, Shin S, Lee S, Rhee Y. Romosozumab is associated with greater trabecular bone score improvement compared to denosumab in postmenopausal osteoporosis. <i>Osteoporos Int.</i> 2023 Dec;34(12):2059-2067. doi: 10.1007/s00198-023-06889-2. Epub 2023 Aug 19
Wei 2023	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. <i>Heliyon.</i> 2022 Nov 29;9(2):e11880. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11880
Handel 2023	Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, Christensen R, Body JJ, Brandi ML, Diez-Perez A, Hadji P, Javaid MK, Lems WF, Nogues X, Roux C, Minisola S, Kurth A, Thomas T, Prieto-Alhambra D, Ferrari SL, Langdahl B, Abrahamsen 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. <i>BMJ.</i> 2023 May 2;381:e068033. doi: 10.1136/bmj-2021-068033
Shen 2022	Shen J, Ke Z, Dong S, Lv M, Yuan Y, Song L, Wu K, Xu K, Hu Y. Pharmacological Therapies for Osteoporosis: A Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Med Sci Monit.</i> 2022 Apr 17;28:e935491. doi: 10.12659/MSM.935491. PMID: 35430576; PMCID: PMC9022483
Rekomendacje kliniczne	
ACOG 2022	Osteoporosis Prevention, Screening, and Diagnosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 1. <i>Obstetrics & Gynecology</i> 138(3):p 494-506, September 2021. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004514
ACOG 2022	Dakkak M, Banerjee M, White L. Osteoporosis Treatment: Updated Guidelines From ACOG. <i>Am Fam Physician.</i> 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. <i>Heliyon.</i> 2022 Nov 29;9(2):e11880. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11880
Osteoporosis Canada 2023	Osteoporosis Canada 2023 Guideline Update Group. <i>CMAJ</i> 2023 October 10;195:E1333-48. doi: 10.1503/cmaj.221647
BMS 2023	Prevention and treatment of osteoporosis in post menopausal women. The British Menopause Society Consensus Statement. Reviewed: October 2022
Głuszko 2022	Głuszko P., Sewerynek E., Misiorowski W. et al., Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022, <i>Endokrynologia Polska</i> , DOI: 10.5603/EP.a2023.0012, ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306
PTOITr 2022	Czerwiński. 2022, Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. https://ptoittr.pl/aktualnosci/zasady-profilaktyki-rozpoznawania-i-leczenia-osteoporotycznych-zlaman-kości
SEIOMM 2022	Riancho, J. A., Peris, P., González-Macías, J., & Pérez-Castrillón, J. L. (2022). Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). <i>Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). Revista Clínica Española (English Edition).</i>
OA 2022	Osteoporosis Australia (OA) 2022. Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age. https://www.racgp.org.au/getattachment/2261965f-112a-47e3-b7f9-cecb9dc4fe9f/Osteoporosis-prevention-diagnosis-and-management-in-postmenopausal-women-and-men-over-50-years-of-age.aspx
NOGG 2021	CLINICAL GUIDELINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. NOGG 2022. https://www.nogg.org.uk/full-guideline

AACE/ACE 2020	Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., ... & Watts, N. B. (2020). American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. <i>Endocrine Practice</i> , 26, 1-46
ES 2020	Shoback, D., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., & Eastell, R. (2020). Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 105(3), 587-594
SVGO 2020	Ferrari, S. L., Lippuner, K., Lamy, O., & Meier, C. (2020). 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGO). <i>Swiss medical weekly</i> , 150, w20352
ESCEO 2019	Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.
Rekomendacje finansowe	
AWMSG 2020	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/romosozumab-evenity/
CADTH 2021	https://www.cadth.ca/romosozumab
G-BA 2020	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/529/
HAS 2021	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243950/fr/evenity-romosozumab
NCPE 2023	https://www.ncpe.ie/romosozumab-evenity-hta-id-21016/
NICE 2022	https://www.nice.org.uk/guidance/ta791
PBAC 2018	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/romosozumab-psd-november-2018
PBAC 2019	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
PBAC 2020	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/romosozumab-injection-105-mg-in-1-17-ml-single-use-pre-fill
PBAC 2022	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/romosozumab-injection-105-mg-in-1-17-ml-single-use-pre-filled-syringe-evenity
PBAC 2023	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/romosozumab-Evenity-PSD-March-2023
SMC 2020	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/romosozumab-evenity-full-smc2280/
Pozostałe publikacje	
ChPL Evenity	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evenity, data aktualizacji: 14.08.2023

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2023.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2023
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, luty 2023 (uzupełnienie dokumentu grudzień 2023).
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2023 (uzupełnienie dokumentu grudzień 2023).
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]. Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po pomenopauzie, ze złamaniem – analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, marzec 2023.
- Załącznik 6. Uzpełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Evenity® (romosozumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentek z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej (ICD-10: M80.0)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych z dnia 22.12.2023 r., Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, grudzień 2023.